

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PERNYATAAN	ii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
INTISARI	xx
ABSTRAK	xxi
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah	6
C. Tujuan Penelitian	7
D. Manfaat Penelitian	7
E. Keaslian & Kebaruan Penelitian	7
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	10
A. Tinjauan Pustaka	10
A. 1. Definisi Kanker Payudara	10
A. 2. Anatomi Payudara	10
A. 3. Epidemiologi Kanker Payudara	11
A. 4. Klasifikasi Histopatologi dan Molekuler	11
A. 4. a. Klasifikasi Histopatologi Menurut WHO Tahun 2019	11
A. 4. b. Klasifikasi Kanker Payudara Secara Molekuler	14
A. 5. Klasifikasi Stadium TNM Menurut AJCC Tahun 2018	14
A. 5. a. Klasifikasi Staging Tumor Primer Secara Klinis dan Patologis	15
A. 5. b. Klasifikasi Staging Kelenjar Getah Bening Secara Klinis	15
A. 5. c. Klasifikasi Staging Kelenjar Getah Bening Secara Patologis	16
A. 5. d. Klasifikasi Staging Metastasis Jauh	17

A. 5. e. Pengelompokan Stadium Anatomis	17
A. 5. f. Derajat Histologis Kanker Invasif	18
A. 5. g. Tipe Histopatologis	18
A. 6. Kanker Payudara <i>Triple Negatif</i> (TNBC)	19
A. 7. <i>The Hallmarck of cancer</i> dan AEG-1	21
A. 8. Peran AEG-1 Pada Karsinogenesis	23
A. 9. Peran AEG-1 Pada Karsinogenesis Kanker Payudara	27
A. 10. Peran AEG-1 Pada Proliferasi TNBC	28
A. 11. Indeks Proliferasi ki-67 Pada Kanker Payudara	30
A. 11. a. Sejarah ki-67	30
A. 11. b. ki-67 pada jaringan payudara normal dan kanker payudara	31
A. 11. c. Karakteristik dan peran ki-67	31
A. 11. d. Metode dan skoring ki-67	33
A. 11. e. Peran ki-67 sebagai faktor diagnostik	36
A. 11. f. Peran ki-67 sebagai faktor prognosis	36
A. 12. Indeks Proliferasi ki-67 pada TNBC	37
B. Landasan Teori	40
C. Kerangka Teori	42
D. Kerangka Konsep	43
E. Hipotesis	43
BAB III. METODE PENELITIAN	44
A. Rancangan Penelitian	44
B. Populasi / Subjek Penelitian	44
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	49
D. Variabel Penelitian	49
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian	50
F. Instrumen dan Cara Pengumpulan Data	56
G. Pemeriksaan qRT-PCR	56
H. Rancangan Penelitian / Analisis Data	62
I. Etika Penelitian	63
J. Alur Penelitian	63

K. Rencana Kerja Penelitian	64
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN PENELITIAN	65
A. Hasil Penelitian	65
A. 1. Karakteristik Pasien	65
A. 2. Hubungan antara Ekspresi AEG-1 dan Ekspresi ki-67	67
A. 3. Hubungan antara Usia, Status Klinikopatologi, Komorbid, Kemoterapi dan Radioterapi dengan Ekspresi AEG-1 dan ki-67	68
A. 4. Analisis Disease Free Survival (DFS)	69
A.4.1. Hubungan antara Ekspresi AEG-1 dengan DFS	69
A.4.2. Hubungan antara Ekspresi ki-67 dengan DFS	70
A.5. Analisis Cox Regression Univariat dan Multivariat model 2	70
B. Pembahasan Penelitian	72
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	78
A. Kesimpulan	78
B. Saran	78
DAFTAR PUSTAKA	79
LAMPIRAN	91

DAFTAR TABEL

Tabel 1.	Keaslian Penelitian	8
Tabel 2.1	Klasifikasi Histopatologi Kanker Payudara (WHO tahun 2019)	12
Tabel 2.2	Klasifikasi Kanker Payudara Secara Molekuler	14
Tabel 2.3	Klasifikasi Staging Tumor Primer Secara Klinis dan Patologis	15
Tabel 2.4	Klasifikasi Staging Kelenjar Getah Bening Secara Klinis	15
Tabel 2.5	Klasifikasi Staging Kelenjar Getah Bening Secara Patologis	16
Tabel 2.6	Klasifikasi Staging Metastasis Jauh	17
Tabel 2.7	Stadium Anatomis	17
Tabel 2.8	Derajat Histologis Kanker Invasif	18
Tabel 2.9	Tipe Histopatologis	18
Tabel 2.10	Korelasi – Klinis Patologis Subtipe Kanker Payudara	19
Tabel 3	Sample Size	49
Tabel 4	Definisi Operasional Variabel Penelitian	50
Tabel 5.1	Hasil analisis univariat / Uji statistik distribusi frekuensi	66
Tabel 5.2	Hubungan antara Ekspresi <i>Astrocyte Elevated Gene-1</i> (AEG-1) dengan Ekspresi ki-67.	67
Tabel 5.3	Hubungan antara Usia, Status Klinikopatologi, Komorbid, Kemoterapi dan Radioterapi dengan Ekspresi AEG-1 dan ki-67	68
Tabel 5.4	Analisis Cox Regression Univariat dan Multivariat model 2	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Hallmark of Cancer 2022: New Dimensions	22
Gambar 2.2	Peran AEG-1 pada Karsinogenesis	24
Gambar 2.3	Proses AEG-1 Menginduksi Jalur Pensinyalan NF- κ B	25
Gambar 2.4	Peran AEG-1 pada Proliferasi TNBC	30
Gambar 2.5	ki-67 selama siklus pembelahan sel	33
Gambar 3.1	Kurva Kaplan-Meier Hubungan AEG-1 dengan DFS	69
Gambar 3.2	Kurva Kaplan-Meier Hubungan ki-67 dengan DFS	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lembar Informasi dan Persetujuan Pasien	91
Informed Consent Penelitian	94
Kuesioner Data Pasien	95
Hasil Uji Statistik	99
Ethical Clearance	138

DAFTAR SINGKATAN

ACC	: <i>Adenoid Cystic Carcinoma</i>
AEG-1	: <i>Astrocyte elevated gene-1</i>
AJCC	: <i>America Join Committee on Cancer</i>
AKT	: <i>A Serine/Threonine Protein Kinase</i>
ALDH3A1	: <i>Aldehyde Dehydrogenase 3 A1</i>
ANG-1	: <i>Angiopoetin 1</i>
AP 1	: <i>Activator Protein 1</i>
APC	: <i>Antigen Presenting Cell</i>
ASIR	: <i>Age Standardized Incidence Rates</i>
BAJAH	: <i>Biopsi Aspirasi Jarum Halus</i>
BCM	: <i>Basal Cell Markers</i>
BRCA	: <i>Breast Cancer Gene</i>
BL1	: <i>Basal Like 1</i>
BL2	: <i>Basal Like 2</i>
CBP	: <i>CREB-Binding Protein</i>
Cilc	: <i>Classical Invasive Lobular Carcinoma</i>
CL	: <i>Claudin Low Type</i>
CTBP 2	: <i>C-Terminal-Binding Protein</i>
DCIS	: <i>Ductal Carcinoma In Situ</i>
DFS	: <i>Disease Free Survival</i>
EGFR	: <i>Endothelial Growth Factor Receptor</i>
EMT	: <i>Epitelial Mesenchymal Transition</i>
ER	: <i>Estrogen Receptor</i>
ERK	: <i>Extracellular Signal Regulated Kinase</i>
FOXO 1	: <i>Forkhead box O 1</i>
FOXO 3	: <i>Forkhead box O 3</i>
FFPE	: <i>Formalin-Fixed Paraffin-Embedded</i>
GKS3 β	: <i>Glycogen Synthase Kinase 3 Beta</i>
KGB	: <i>Kelenjar Getah Bening</i>

Ha-ras	: <i>Harvey Rat Sarcoma Virus</i>
HDAC	: <i>Histone Deacetylase</i>
HDI	: <i>Human Development Index</i>
HE	: Hematoksilin Eosin
HER2	: <i>Human Epidermal Growth Factor Reseptor 2</i>
HIV-1	: <i>Human Immunodeficiency Virus 1</i>
HMOX1	: <i>Heme Oxygenase 1 Gene</i>
HSP 90	: <i>Heat Shock Protein 90</i>
ICC	: <i>Invasive Cribiform Carcinoma</i>
IDC	: <i>Invasive Ductal Carcinoma</i>
IDC-NST	: <i>Invasive Ductal Carcinoma – No Specific Type</i>
ITC	: <i>Isolated Tumor Cells Clusters</i>
ILC	: <i>Invasive Lobular Carcinoma</i>
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LAR	: <i>Luminal Androgen Receptor Type</i>
LEF 1	: <i>Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1</i>
LHD	: <i>Lung Hung Domain</i>
LPS	: Lipopolisakarida
LYRIC	: <i>L YsineRIch CEACAM1 co-isolated</i>
M	: Mesenchymal
MAPK	: <i>Mitogen-Activated Protein Kinase</i>
MC	: <i>Medullary Carcinoma</i>
MCF7	: <i>Michigan Cancer Foundation-7</i>
MDR1	: <i>Multidrug Resistance 1</i>
MET	: <i>Mesenchymal Epithelial Transition</i>
MMP 2	: <i>Matriks Metallo Proteinase 2</i>
MMP 7	: <i>Matriks Metallo Proteinase 7</i>
MMP 9	: <i>Matriks Metallo Proteinase 9</i>
MP	: <i>Micropapillary Carcinoma</i>
MpC	: <i>Metaplastic Carcinoma</i>
MSL	: <i>Mesenchymal Stem-Like</i>

Mrna	: <i>Ribo Nucleic Acid messenger</i>
MTDH	: <i>Metadherine</i>
NCCN	: <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NSCLC	: <i>NonSmall Cell Lung Carcinoma</i>
NF- κ B	: <i>Nuclear Factor Kappa light chain enhancer of activated B cells</i>
NOS	: <i>Not Otherwise Specified</i>
OS	: <i>Overall Survival</i>
PARP	: <i>Poly ADP Ribose Polymerase</i>
Pilc	: <i>Pleomorphic Invasive Lobular Carcinoma</i>
PI3K	: <i>Phosphoinositide 3 Kinase</i>
PR	: <i>Progesteron Receptor</i>
RIP1	: <i>Receptor-Interacting Protein</i>
RSUP	: <i>Rumah Sakit Umum Pusat</i>
qRT-PCR	: <i>Quantitative RealTime- Polymerase Chain Reaction</i>
SBR	: <i>Scarff Bloom Richardson</i>
SC	: <i>Secretory Carcinoma</i>
SI	: <i>Staining Index</i>
TC	: <i>Tubular Carcinoma</i>
TME	: <i>Tumor Micro Environment</i>
TNBC	: <i>Triple Negative Breast Cancer</i>
TNM	: <i>Tumor Nodule Metastatic</i>
TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor Alfa</i>
TRAF2	: <i>TNF Receptor Associated Factor 2</i>
Treg	: <i>T Regulator</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
Wnt	: <i>Wingless related integration site</i>