

LEMBAR PENGESAHAN	i
HALAMAN PERNYATAAN	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR SINGKATAN.....	xii
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Masalah	1
B. Rumusan Masalah.....	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian.....	5
E. Keaslian & Kebaruan Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	8
A. 1. Definisi Kanker Payudara	8
A. 2. Klasifikasi Kanker Payudara Secara Molekuler.....	8
A. 3. Metastase kanker payudara	9
A. 4. Urokinase Plasminogen Activator (uPA)	11
A. 5. Biologi sistem uPA.....	15
A. 6. Peran uPA Pada Karsinogenesis	18
A. 7. Peran uPA pada karsinogenesis kanker payudara.....	20
B. Klinikopatologi sebagai faktor prognosis.....	21
B.1. Usia sebagai faktor prognosis pada Kanker Payudara.....	21
B.2. Status Limfonodi sebagai Faktor Prognostik pada Kanker Payudara.....	22
B.3. Limfovaskular invasi (LVI) sebagai Faktor Prognostik pada Kanker	

Payudara.....	24
B.4. Stadium Kanker Payudara sebagai Faktor Prognostik.....	25
B.5. Subtipe Kanker Payudara sebagai Faktor Prognostik	26
B.6. Ki67 sebagai Faktor Prognostik pada Kanker Payudara.....	27
C. Landasan Teori	28
D. Kerangka Teori.....	30
E. Kerangka konsep.....	31
F. Hipotesis	31
BAB III METODE PENELITIAN	32
A. Rancangan Penelitian	31
B. Populasi/ Subjek Penelitian.....	36
C. Lokasi dan Waktu Penelitian	36
D. Variabel Penelitian	37
E. Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	38
F. Instrumen dan Cara Pengumpulan Data.....	41
G. Pemeriksaan plasma darah dengan Elisa	41
H. Analisa Data.....	42
I. Etika Penelitian	43
J. Alur Penelitian.....	43
K. Kerja Penelitian.....	44
BAB IV.....	45
HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	45
A. Hasil Penelitian	45
A. 1. Karakteristik Pasien	45
A. 2. Kadar uPA serum dan DFS pada kanker Payudara Non Metastase.....	46
A. 3. Proporsi parameter klinikopatologi terhadap kekambuhan atau metastase. ...	47
A. 4. Proporsi parameter klinikopatologi terhadap kadar uPA.....	48
A. 5. Hubungan Partial Kadar uPA Dengan DFS pada Pasien Kanker Payudara non metastase.....	49

A. 6. Hubungan Simultan Kadar uPA Usia, Status Limfonodi, Stadium Kanker Payudara,

<i>Subtype</i> Kanker Payudara, Ki67, LVI Dengan DFS pada Pasien Kanker Payudara Non Metastase.....	51
A. 7. Analisis kadar uPA terhadap DFS menggunakan <i>Kaplan Meier</i>	53
B. Pembahasan.....	55
BAB V	67
KESIMPULAN DAN SARAN	67
A. Kesimpulan	67
B. Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LEMBAR INFORMASI DAN PERSETUJUAN PASIEN	78
INFORMED CONCENT PENELITIAN.....	81
KUESIONER DATA PASIEN.....	82
DAFTAR LAMPIRAN	86

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Keaslian Penelitian	6
Tabel 2.1 Klasifikasi Kanker Payudara Secara Molekuler.....	8
Tabel 2.2 Korelasi Klinis Patologis subtype Kanker Payudara.....	9
Tabel 3.1 Sampel Size	36

Tabel 3.2 Definisi Operasional Variabel Penelitian.....	38
---	----

Tabel 4.1 Distribusi Frekuensi Karakteristik Responden Kanker Payudara Non Metastase.....	46
---	----

Tabel 4.2 Data Deskriptif Variabel kadar uPA dan (DFS Pada Kanker	
---	--

Payudara	46
----------------	----

Tabel 4.3 Nilai AUC, Cut-off Optimal, Sensitivitas, Spesifisitas, dan Youden Index Kadar uPA terhadap Kejadian Progressive Disease.	47
--	----

Tabel 4.4 Distribusi Frekuensi Karakteristik Berdasarkan Status Metastase Pada Responden Kanker Payudara Non Metastase.	48
--	----

Tabel 4.5 Distribusi Frekuensi Karakteristik Berdasarkan uPA Pada Responden Kanker Payudara Non Metastase	49
---	----

Tabel 4.6 Hubungan kadar <i>urokinase Plasminogen Activator</i> (uPA) dengan <i>Disease Free Survival</i> (DFS) pada Pasien Kanker Payudara Non Metastase	50
---	----

Tabel 4.7 Hasil Uji Beda Kadar uPA dan DFS Berdasarkan Status Metastase pada Pasien Kanker Payudara	50
---	----

Tabel 4.8 Hubungan Simultan Kadar uPA, Usia, Status Limfonodi, Stadium, <i>Subtype</i> , Ki67, LVI Dengan DFS pada Pasien Kanker Payudara Non Metastase	52
---	----

Tabel 4.9 Mean dan Median Disease Free Survival (DFS) Berdasarkan Kadar <i>Urokinase Plasminogen Activator</i> (uPA) pada Pasien Kanker Payudara Non Metastase.....	54
---	----

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Skema proses enzimatis uPA	13
--	----

Gambar 2. uPAR memodifikasi jalur intra dan ekstraseluler	14
---	----

Gambar 3. Sistem aktivasi plasminogen urokinase : konten dan isi.....	16
---	----

Gambar 4. Tumor padat yang mengekspresikan uPA.....	17
---	----

Gambar 5. Peran uPA-R dan efektor lainnya dalam pertumbuhan sel epitel.....	19
---	----

Gambar 6. Calculator Sample Size	36
--	----

Gambar 7. Bagan Alur Penelitian	44
Gambar 8. Kurva ROC Kadar uPA terhadap Status Metastase	47
Gambar 9. Kurva Kaplan-Meier DFS Berdasarkan Kadar uPA pada Pasien Kanker Payudara	53

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Kurva Kaplan-Meier DFS Berdasarkan Kadar uPA pada Pasien Kanker Payudara	77
Lampiran 2. Surat Persetujuan komite etik	78
Lampiran 3. Foto Penelitian	79

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
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
CTBP 2	: C-Terminal-Binding Protein
DCIS	: Ductal Carcinoma In Situ
DFS	: Disease Free Survival
ECM	: Extra Cellular Matrix
EGFR	: Endothelial Growth Factor Receptor
EGF	: Epidermal Growth Factor
EMT	: Epitelial Mesenchymal Transition
ER	: Estrogen Receptor
ERK	: Extracellular Signal Regulated Kinase
FOXO 1	: Forkhead box O 1
FOXO 3	: Forkhead box O 3
GFD	: Growth Factor Domain
GPI	: Glycosyl Phosphatidylinositol
KGB	: Kelenjar Getah Bening
Ha-ras	: Harvey Rat Sarcoma Virus
HDAC	: Histone Deacetylase
HDI	: Human Development Index
HE	: Hematoksilin 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 Cribiform Carcinoma
IDC	: Invasive Ductal Carcinoma
IDC-NST	: Invasive Ductal Carcinoma – No Specific Type
ITC	: Isolated Tumor Cells Clusters
ILC	: Invasive Lobular Carcinoma

KD	: Kringle Domain
KGB	: Kelenjar Getah Bening
LAR	: Luminal Androgen Receptor Type
LEF 1	: Lymphoid Enhancer-Binding Factor 1
LHD	: Lung Hung Domain
LPS	: Lipopolisakarida
LYRIC	: L YsineRIch CEACAM1 co-isolated
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
MP	: Micropapillary Carcinoma
MpC	: Metaplastic Carcinoma
MSL	: Mesenchymal Stem-Like
Mrna	: Ribo Nucleic Acid messenger
MTDH	: Metadherine
NCCN	: National Comprehensive Cancer Network
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
PAI	: Plasminogen Activator Inhibitor
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
SI	: Staining Index
TC	: Tubular Carcinoma
TME	: Tumor Micro Environment
TNBC	: Triple Negative Breast Cancer
TNM	: Tumor Nodule Metastatic
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor Alfa
tPA	: Type Plasminogen Activator
uPA	: Urokinase Plasminogen Activator
WHO	: World Health Organization
Wnt	: Wingless related integration site