

# **HUBUNGAN UMUR DAN KARAKTERISTIK HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE KARSINOMA PAYUDARA TRIPEL NEGATIF**

## **TESIS**

**Untuk memenuhi salah satu syarat ujian  
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis 1  
Bagian Patologi Anatomi**



**Oleh  
Suly Auline Rusminan  
NIM: 04072006004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
RSUP Dr. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG  
2011**

T  
616.990 T

SUL  
h

# HUBUNGAN UMUR DAN KARAKTERISTIK HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE KARSINOMA PAYUDARA TRIPEL NEGATIF

## TESIS

Untuk memenuhi salah satu syarat ujian  
Guna memperoleh gelar Spesialis Patologi Anatomi  
Program Pendidikan Dokter Spesialis 1  
Bagian Patologi Anatomi



Oleh  
**Suly Auline Rusminan**  
**NIM: 04072006004**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**  
**RSUP Dr.MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**  
**2011**

## **LEMBAR IDENTITAS DAN PENGESAHAN**

Nama : dr. Suly Auline Rusminan  
Bagian : Patologi Anatomi  
Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya Palembang  
NIM : 04072006004  
Judul Tesis : **HUBUNGAN UMUR DAN KARAKTERISTIK  
HISTOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE KARSINOMA  
PAYUDARA TRIPEL NEGATIF**

Palembang, 22 Oktober 2011

Disetujui oleh :

## Tanda Tangan

Pembimbing I

dr. Heni Maulani, SpPA (K)  
NIP. 19590914 198601 2 001

Hannah

Pembimbing II

dr. Fifie Julianita, SpPA.  
NIP. 19480720 197603 2 001



Pembimbing III

Dr. dr.Zen Hafy, M. Biomed.  
NIP. 19721229 199803 1 002

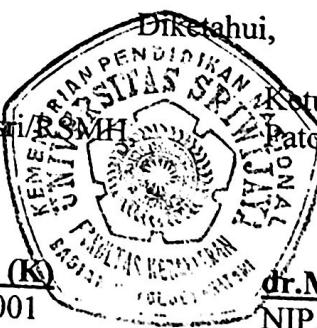


## Ketua Bagian

Patologi Anatomi FK Unsrif RSMH

Hannibale

dr. Heni Maulani, SpPA (K)  
NIP.19590914 198601 2 001



dr. Mezfi Unita, SpPA (K)  
NIP. 19491224 197602 2 001

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang.** Karsinoma payudara tripel negatif (KPTN) adalah karsinoma payudara yang tidak mengekspresikan reseptor estrogen, progesteron dan HER-2, dengan proporsi kejadian 10-17% dari seluruh karsinoma payudara. KPTN memiliki klinis yang agresif, prognosis yang buruk dan karakteristik klinikohistopatologi serta molekular yang unik. Penelitian ini dirancang untuk mengetahui hal-hal yang terkait dengan karakteristik dan faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan subtipo KPTN berdasarkan tripanel petanda CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12.

**Bahan dan cara kerja.** Penelitian observasi analitik ini menggunakan sampel 39 kasus KPTN dari Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang (periode Juli 2009-Juli 2011). Pulasan imunohistokimia CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12 dilakukan untuk membedakan subtipo KPTN *basal-like* atau *nonbasal-like*, kemudian dianalisis hubungan antara karakteristik umur dan histopatologinya.

**Hasil.** Kasus KPTN terbanyak didapatkan pada kelompok umur 45-49 tahun (33,3%), dengan rerata usia 55 tahun, umumnya adalah jenis karsinoma duktal invasif (79,5%) derajat keganasan tinggi (79,5%). Proporsi KPTN subtipo *basal-like* dijumpai pada 41% KPTN. Pada penelitian ini tidak dijumpai adanya hubungan statistik bermakna ( $p>0,05$ ) antara karakteristik umur dan histopatologi yang meliputi ukuran tumor, pleomorfisme inti, jumlah kelenjar, jumlah mitosis, derajat keganasan, subtipo histologi, komponen DCIS, invasi limfovaskular, status limfonodus, tepi tumor dan area nekrosis dengan subtipo KPTN.

**Simpulan:** Tripanel petanda CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12 dapat dipakai untuk membedakan subtipo *basal-like* dan *nonbasal-like* pada KPTN. Tidak ada hubungan bermakna antara karakteristik umur dan histopatologi dengan subtipo karsinoma payudara tripel negatif.

**Kata kunci:** Karsinoma payudara tripel negatif, basal-like, CK14, EGFR, 34 $\beta$ E12, umur, karakteristik histopatologi.

## ***ABSTRACT***

**Background.** Triple negative breast cancer (TNBC) is defined as a subtype that is negative for estrogen receptor, progesterone receptor and HER-2, accounts for 10-70% of all breast cancer. TNBC have aggressive behavior, poor prognosis, unique clinicohistopathologic characteristic and molecular profiles. This study designed to identified characteristics and factors are had relationship with TNBC subtype by using tripanels CK14, EGFR and 34BE12.

**Methods.** Our study was analytical observational study used to thirty nine cases of TNBC at the Anatomic Pathology Laboratory of Dr.Mohammad Hoesin General Hospital, Palembang (July 2009-July 2011 period), being stained immunohistchemically CK14, EGFR and 34BE12 to distinguish the TNBC basal-like and nonbasal-like subtype and analyzed the correlation with age and histopathologic characteristics.

**Results.** TNBC most in patients 45-49 years old (33.3%), with mean 55 years old. Almost cases of TNBC (79,5%) was high grade ductal carcinoma invasive (79,5%). Proportion of the basal-like TNBC subtype was founded in 41% cases of TNBC. There wasn't statistical correlation ( $p>0,05\%$ ) between age, histopathologic characteristics including tumor size, nuclear pleomorphism, mitosis score, tubule formation score, histologic grade, DCIS component, lymphovascular invasion, lymph node status, margin, and necrosis area with TNBC subtype.

**Conclusion.** The tripanel immunohistochemical marker of CK14, EGFR and 34BE12 can determine 41% cases of TNBC in this study to be basal-like. There wasn't statistical correlation between age and histopathologic characteristics with TNBC subtype.

**Keys words:** Triple negative breast cancer, basal-like, CK14, EGFR and 34BE12, age, histopathologic characteristic.

## PRAKATA

Bismillahirrohmaanirrohiim

Puji syukur hamba panjatkan kehadiranMu ya Allah, berkat rahmat dan ridhoMu Ya Allah Zat Yang Maha Pengasih, hamba dapat menyelesaikan tahap akhir pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terima kasih saya ucapan kepada Rektor Universitas Sriwijaya beserta seluruh jajarannya atas kesempatan dan fasilitas yang telah diberikan kepada saya selama mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Terimakasih saya sampaikan kepada Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya beserta para Pembantu Dekan yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu patologi anatomi di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Kepada Ketua Program Pendidikan Dokter Spesialis 1, saya ucapan terima kasih atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan dokter spesialis pada program studi patologi anatomi.

Tak lupa pula ucapan terimakasih saya sampaikan kepada Direksi dan seluruh staf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang yang telah memberi fasilitas dan kemudahan kepada saya selama menjalani pendidikan.

Terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya saya haturkan kepada seluruh guru saya yang sangat berdedikasi di Departemen Patologi Anatomi

Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya, yang telah memberi bimbingan, teladan, ilmu pengetahuan serta membagi pengalamannya.

Izinkan saya menyampaikan terimakasih yang tak terhingga kepada Dr. Heni Maulani, SpPA (K) selaku Ketua Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya dan sebagai pembimbing I dalam penelitian ini, yang telah bersusah payah membimbing, memberikan masukan serta membantu jalannya proses penelitian ini tanpa kenal lelah.

Kepada Dr. Mezfi Unita, SpPA (K) selaku Ketua Program Studi Patologi Anatomi, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas perhatian, tuntunan dan dorongan semangat selama proses pendidikan, serta ilmu-ilmu praktis yang sering beliau berikan kepada saya.

Terimakasih yang tak terhingga juga saya sampaikan kepada Dr. Henny Sulastri, SpPA(K) selaku Sekretaris Program Studi Patologi Anatomi yang telah menanamkan semangat agar senantiasa belajar ilmu-ilmu baru serta memperkuat basis ilmu-ilmu dasar patologi selama proses pendidikan.

Terimakasih yang sebesar-besarnya tak lupa saya sampaikan pula kepada Dr. Zulkarnain Musa, SpPA, selaku Kepala Instalasi Patologi Anatomi RSMH yang selalu siap membantu khususnya dalam kelengkapan sarana pemeriksaan, dan memberi dorongan serta ilmu praktis dalam mendiagnosis yang sangat berarti bagi pendidikan saya.

Terima kasih juga saya sampaikan kepada dr. Fifie Julianita, SpPA selaku pembimbing II dalam penelitian ini atas bantuan dan bimbingannya, serta mengajarkan saya tentang dasar-dasar menegakkan diagnosis.

Terimakasih kepada Dr. dr. Zen Hafy, M.Biomed selaku pembimbing metodelogi yang siap meluangkan waktunya yang begitu padat untuk membimbing, berkonsultasi serta memperbaiki redaksional penulisan tesis ini.

Terimakasih kepada Dr. Jusuf Fantoni, SpPA(K), MSc.Path atas inspirasi, bimbingan dan motivasi yang diberikan di saat semangat belajar saya menurun.

Terimakasih yang tak terhingga kepada Dr. M. Rasjid HS, SpPA yang memberikan bimbingan, motivasi serta menempa diri saya tanpa mengenal lelah terutama pada tahun pertama saya menjalani pendidikan di bagian Patologi Anatomi hingga saat ini.

Kepada dr. Ika Kartika, SpPA saya ucapan terima kasih atas segala bimbingan selama pendidikan dan bersusah payah mengedit serta membantu proses penelitian ini sampai selesai.

Kepada dr. Krisna Murti, SpPA, M.Biotech yang telah memberi banyak inspirasi, bimbingan dan semangat agar selalu belajar disetiap kesempatan, dan kepada dr. TB. Aulia, SpPA sebagai sesepuh yang selalu mengayomi dan memberikan suri tauladan kepada saya, serta kepada Dr. Mutiara Budi Azhar, SU, M,MedSc yang membantu saya dalam teknik penulisan proposal penelitian.

Ucapan terima kasih juga saya ucapan kepada dr. Aida Farida, SpPA, dr. Wresnindyatsih, SpPA, dr. Novi Triana, SpPA, dr. Nursanti Apriyani, SpPA, dr. Kartika Sari, SpPA dan dr. Aspitriani, SpPA yang telah membimbing dan menjadi tempat bertanya selama pendidikan terutama dalam proses pradiagnosis.

Terimakasih dan penghargaan setinggi-tingginya kepada rekan sejawat PPDS tempat saya berbagi suka dan duka, serta berbagi ilmu-ilmu praktis.

Semoga silaturrahim ini tetap terbina di masa yang akan datang walaupun telah berpisah tempat tugas. Tak lupa ucapan terima kasih kepada dr. Elda Rusnita, dr. Winta Mayanti, dan dr. Novita Dewi teman seangkatan dan seperjuangan dalam susah dan senang selama proses pendidikan sampai menyelesaikan tugas akhir, kepada dr. Mona Oktarina, dr. Citra Dewi yang telah membantu mengedit tulisan ini serta adik-adik PPDS yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu.

Terimakasih kepada segenap karyawan dan karyawati Departemen Patologi Anatomi FK Unsri, khususnya kepada Nyayu Heni F, Sri Lestari, Titin Kurnia D, dan Madi Santoso karena tanpa bantuan anda sekalian penelitian ini tidak dapat selesai tepat pada waktunya.

Untuk ayah Ir.H. Mohammad Sadik dan ibuku Hj.Rusmala Dewy serta ibu mertua Hj. RA. Mazenah (alm) yang kucintai tak ada kata yang pantas untuk melukiskan ucapan terima kasih ananda atas suri tauladan, bimbingan dan doa restu yang telah diberikan kepada ananda.

Khusus kepada suamiku tercinta dr. Zulkifli, SpAn, MKes dan anakku Muhammad Aufar Isytahar yang tersayang yang telah selama 4 tahun rela berkorban, selalu mendampingi dengan sabar dan senantiasa memberikan motivasi serta dukungan dalam segala hal, terimakasih yang tak terhingga atas pengertianmu, dan maafkan atas segala waktumu yang tersita serta kurangnya perhatian kepada kalian semua.

Wujud ucapan terimakasih ini tak sebanding dengan apa yang telah di berikan oleh instansi, guru-guru, teman sejawat, rekan-rekan kerja, keluarga, maupun para subyek penelitian bagi pendidikan saya. Hanya doa yang mampu

saya panjatkan kepada Allah SWT semoga Allah membalas seluruh budi baik yang telah diberikan dan semoga apa yang kita lakukan dapat bermanfaat bagi orang banyak.

Akhir kata saya mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak atas segala sikap dan tutur kata serta perbuatan yang tidak berkenan selama saya menjalani proses pendidikan. Semoga Allah SWT membimbing kita dalam pekerjaan yang dipercayakan kepada kita semua.

Amiiin ya robbal alamiin.

Palembang, Oktober 2011

Wasalam,

Penulis

## MOTTO

*“Jika anda ingin menjadi orang sukses ....BERMIMPILAH  
dan lakukanlah SESUATU .....agar menjadi KENYATAAN  
dengan  
kerja keras, kegigihan, keuletan,  
bertawakal kepadaNya serta tak kenal putus asa”*

*Ditulis sebagai dedikasi kepada  
Orangtua, guru-guruku,  
suami dan anakku tercinta yang  
saya hormati, sayangi, dan  
cintai .....serta semua orang yang  
memerlukan*

UPT PERPUSTAKAAN  
UNIVERSITAS SRIWIJAYA

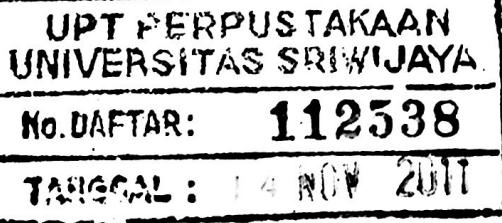
No.DAFTAR: 112538

TANGGAL : 14 NOV 2011

DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN IDENTITAS DAN PENGESAHAN PENELITIAN .....	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
PRAKATA.....	v
MOTTO.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR BAGAN .....	xviii
DAFTAR TABEL .....	xix
DAFTAR DIAGRAM .....	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Permasalahan. ....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian .....	4
1.4 Tujuan Penelitian .....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4



## DAFTAR ISI

Halaman

HALAMAN JUDUL .....	i
HALAMAN IDENTITAS DAN PENGESAHAN PENELITIAN .....	ii
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT.....	iv
PRAKATA.....	v
MOTTO.....	x
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR BAGAN .....	xviii
DAFTAR TABEL .....	xix
DAFTAR DIAGRAM .....	xx
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxi
DAFTAR SINGKATAN.....	xxii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang Permasalahan. ....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Hipotesis Penelitian .....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.4.1 Tujuan Umum.....	4
1.4.2 Tujuan Khusus.....	4

1.5 Manfaat Penelitian .....	4
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....</b>	<b>6</b>
2.1 Anatomi dan Histologi Payudara.....	6
2.2 Karsinoma Payudara .....	7
2.2.1 Karsinogenesis .....	7
2.2.2 Histogenesis Karsinoma Payudara .....	8
2.2.3 Derajat Keganasan Histopatologi Karsinoma Payudara .....	9
2.3 Molekular Karsinoma Payudara .....	11
2.3.1 Klasifikasi Molekular Karsinoma Payudara .....	11
2.3.2 Hipotesis Karsinogenesis Subtipe Molekular Karsinoma Payudara.....	13
2.3.3 Jalur Evolusi Perkembangan Subtipe Molekular Karsinoma Payudara.....	16
2.4 Karsinoma Payudara Tripel negatif.....	18
2.4.1 Definisi Karsinoma Payudara Tripel Negatif.....	18
2.4.2 Subtipe Karsinoma <i>Basal-like</i> .....	19
2.4.3 Epidemiologi dan Faktor Resiko .....	22
2.4.4 Gambaran Histopatologi Karsinoma Payudara Tripel Negatif .....	23
2.4.6 Profil Imunohistokimia Karsinoma Payudara Tripel Negatif.....	32
2.4.5 Prognosis .....	35

BAB III KERANGKA KONSEPTUAL .....	38
BAB IV METODE PENELITIAN .....	41
4.1 Desain Penelitian .....	41
4.1.1 Jenis Desain Penelitian. ....	41
4.1.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	41
4.2 Populasi dan Sampel penelitian .....	41
4.3 Kriteria Penerimaan dan Penolakan .....	42
4.3.1 Kriteria Penerimaan .....	42
4.3.2 Kriteria Penolakan .....	42
4.4 Batasan Operasional .....	42
4.5 Alur Penelitian .....	47
4.6 Cara Pengambilan Sampel .....	48
4.7 Cara Kerja .....	48
4.5.1 Proses Pulasan Hematoksilin dan Eosin .....	48
4.5.2 Proses Pulasan Imunohistokimia Teknik Manual .....	49
4.8 Analisis dan Penyajian Data .....	52
4.9 Peralatan yang Digunakan pada Pemeriksaan Histopatologi dan Imunohistokimia .....	52
4.10 Personalia Penelitian.....	54
BAB V JUSTIFIKASI ETIK .....	55
5.1 Rangkuman Karakteristik .....	55
5.2 Prosedur Pelaksanaan Etik.....	56

5.4 Analisis Kelayakan Etik.....	56
5.5 Simpulan .....	57
<b>BAB VI HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>58</b>
6.1 Proporsi Subtipe Karsinoma Payudara Tripel Negatif Berdasarkan Petanda CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12.....	58
6.2 Distribusi Umur pada Subtipe KPTN.....	60
6.3 Karakteristik Histopatologi dan Hubungannya dengan Subtipe KPTN.....	62
6.3.1 Ukuran Tumor.....	62
6.3.2 Pola Pertumbuhan Tumor.....	63
6.3.3 Pleomorfisme Inti.....	64
6.3.4 Jumlah Kelenjar.....	66
6.3.5 Jumlah Mitosis.....	67
6.3.6 Derajat Keganasan.....	68
6.3.7 Tepi tumor.....	69
6.3.8 Nekrosis .....	70
6.3.9 Infiltrasi limfosit.....	71
6.3.10 Subtipe Histologi.....	72
6.3.11 Komponen karsinoma <i>in situ</i> .....	73
6.3.12 Invasi limfovaskular.....	73
6.3.13 Status Limfonodus.....	74
6.3.14 Batas sayatan.....	75
<b>BAB VII SIMPULAN DAN SARAN.....</b>	<b>77</b>

7.1 Simpulan.....	77
7.2 Saran.....	78
DAFTAR PUSTAKA .....	79

## **DAFTAR GAMBAR**

### **Halaman**

Gambar 1.	Lokasi subselular dan fungsi protein-protein utama yang mengkode gen-gen yang berhubungan dengan karsinoma payudara.....	8
Gambar 2,	Model progresifitas histogenesis karsinoma payudara duktal dan lobular.....	9
Gambar 3.	Skema perkembangan sel epitel payudara normal menjadi berbagai subtipe Molekular karsinoma payudara melalui sel inisiasi tumor dan pengaturan sel progenitor serta sel punca payudara oleh hormon steroid.....	15
Gambar 4.	Pembagian jalur evolusi perkembangan karsinoma payudara.....	18
Gambar 5.	Frekuensi tumor <i>basal-like</i> pada KPTN dan proporsi karsinoma <i>basal-like</i> .....	20
Gambar 6.	Gambaran skematis antara KPTN, subtipe <i>basal-like</i> dan mutasi gen p53.....	21
Gambar 7.	Batas tumor karsinoma tripel negatif .....	24
Gambar 8.	Pola pertumbuhan sel tumor.....	25
Gambar 9.	Infiltrasi sel radang limfosit yang prominen.....	26
Gambar 10.	Derajat infiltrasi limfosit diantara sel tumor karsinoma payudara tripel negatif.....	26

Gambar 11. Karsinoma payudara tripel negatif dengan atipia inti derajat 3.....	27
Gambar 12. Karsinoma <i>basal-like</i> dengan fokus metaplasia skuamus....	28
Gambar 13. Karsinoma penghasil matriks.....	28
Gambar 14. Karsinoma payudara sel spindel.....	29
Gambar 15. Karsinoma payudara tripel negatif dengan pola adenoid kistik.....	29
Gambar 16. Karsinoma metaplasia dengan diferensiasi kondroid.....	30
Gambar 17. Karsinoma metaplasia dengan diferensiasi kondroid.....	31
Gambar 18. Imunohistokimia karsinoma payudara tripel negatif.....	37

## **DAFTAR BAGAN**

	<b>Halaman</b>
Bagan 1. Kerangka konseptual.....	40
Bagan 2. Alur penelitian.....	47

## **DAFTAR TABEL**

**Halaman**

Tabel 1. Distribusi positifitas petanda CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12 pada KPTN subtipe <i>basal like</i> .....	60
Tabel 2. Distribusi umur penderita berdasarkan subtipe KPTN.....	61
Tabel 3. Pola pertumbuhan tumor pada subtipe KPTN.....	64
Tabel 4. Distribusi pleomorfisme inti pada subtipe KPTN.....	65
Tabel 5 Distribusi jumlah kelenjar pada subtipe KPTN .....	66
Tabel 6. Distribusi jumlah mitosis pada subtipe KPTN.....	67
Tabel 7. Distribusi derajat keganasan pada subtipe KPTN.....	68
Tabel 8. Gambaran tepi tumor pada subtipe KPTN.....	70
Tabel 9 Gambaran Nekrosis pada subtipe KPTN.....	70
Tabel 10. Infiltrasi limfosit pada subtipe KPTN.....	71
Tabel 11. Distribusi komponen karsinoma in situ pada subtipe KPTN ...	73
Tabel 12. Invasi limfovaskular pada subtipe KPTN.....	74
Tabel 13. Status limfonodus pada subtipe KPTN.....	75

## **DAFTAR DIAGRAM**

**Halaman**

Diagram 1. Distribusi ukuran tumor pada penderita KPTN.....	63
Diagram 2. Distribusi subtipe histologi KPTN .....	72

## **DAFTAR LAMPIRAN**

**Halaman**

Lampiran 1. Surat izin menggunakan arsip blok dan preparat .....	83
Lampiran 2. Sertifikat Kelayakan Etik .....	84
Lampiran 3. Klasifikasi Tumor Payudara menurut WHO .....	85
Lampiran 4. Data induk hasil pulasan imunohistokimia .....	86
Lampiran 5. Data induk karakteristik histopatologi .....	87
Lampiran 6. Gambar mikroskopis pulasan hematoksilin-eosin.....	91
Lampiran 7. Gambar mikroskopis pulasan imunohistokimia CK14, EGFR dan 34 $\beta$ E12.....	94
Lampiran 8. Daftar Riwayat Hidup .....	97

## DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Atypical ductal hyperplasia</i>
ALDH1	: <i>Aldehyde dehydrogenase</i>
ALH	: <i>Atypical lobular hyperplasia</i>
AMP	: <i>Amplification</i>
APC	: <i>Adenomatosis polyposis coli gene</i>
AR	: <i>Androgen receptor</i>
BMI	: <i>Body mass index</i>
BRCA1	: <i>Breast cancer gene 1</i>
BRCA2	: <i>Breast cancer gene 2</i>
CD	: <i>Cluster of Differentiation</i>
CDK4	: <i>Cyclin dependent kinase 4</i>
CK	: <i>Cytokeratine</i>
cSC	: <i>Cancer stem cell</i>
DCIS	: <i>Ductal carcinoma in situ</i>
DIN	: <i>Ductal intraepithelial neoplasia</i>
EGFR	: <i>Epidermal growth factor receptor</i>
EMA	: <i>Epithelial membrane antigen</i>
EpCAM	: <i>Epithelial cell adhesion molecule</i>
ER	: <i>Esterogen Receptor</i>
FDA	: <i>Food and Drug Administration</i>
FEA	: <i>Flat epithelial atypia</i>

FISH	: <i>Fluorecent in situ hibridization</i>
GATA3	: <i>GATA binding protein 3</i>
HER-2	: <i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HMW	: <i>High molecule weight</i>
IG IDC	: <i>Intermediate grade invasive ductal carcinoma</i>
ILC	: <i>Invasive lobular carcinoma</i>
KPTN	: Karsinoma payudara tripel negatif
LPB	: Lapangan pandang besar
LCIS	: <i>Lobular carcinoma in situ</i>
LG IDC	: <i>Low grade invasive ductal carcinoma</i>
mRNA	: <i>messenger ribonucleic acid</i>
mTOR	: <i>mammalian target of rapamycin</i>
nBSCs	: <i>Normal breast stem cells</i>
NF1	: <i>Neurofibromin 1</i>
NGFR	: <i>Nerve growth factor receptor</i>
P53	: Protein 53
PALH	: <i>Pleomorphic atypical lobular hyperplasia</i>
PARP	: <i>Polyadenosine diphosphate [ADP]-ribose polymerase</i>
pILC	: <i>Pleomorphic invasive lobular carcinoma</i>
PR	: <i>Progesterone receptor</i>
RB	: <i>Retinoblastoma gene</i>
SMA	: <i>Smooth muscle actin</i>
TDLUs	: <i>Terminal duct-lobular units</i>

UDH : *Usual epithelial ductal hyperplasia*

VEGF : *Vascular endothelial growth factor*

## **BAB I**

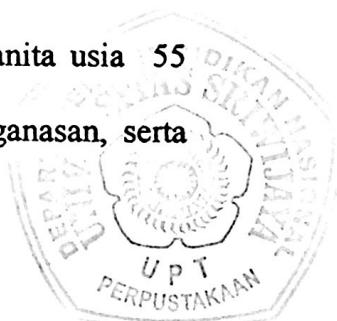
### **PENDAHULUAN**

#### **1.1 Latar Belakang Permasalahan**

Kanker payudara adalah karsinoma tersering pada wanita (28%) dan penyebab kematian terbanyak pada wanita (15%) setelah karsinoma paru dan bronkus (26%).<sup>1</sup> Di Amerika Serikat tahun 2010 telah terdiagnosis 54.000 kasus baru karsinoma insitu dan 207.000 kasus baru karsinoma payudara invasif. Dalam periode yang sama diperkirakan 39.500 orang wanita Amerika Serikat meninggal akibat kanker payudara.<sup>1,2</sup>

Data dari Badan Register Kanker Indonesia melaporkan bahwa karsinoma payudara merupakan kanker dengan nomor urut kedua terbanyak setelah kanker leher rahim. Pada tahun 2005 dilaporkan sebanyak 1888 kasus kanker payudara dan terbanyak di usia 45-54 tahun (33%) dan usia 35-44 tahun (29,6%). Sumber yang sama pada tahun 2006 terjadi peningkatan kanker payudara pada tahun 2006 menjadi 2181 kasus dengan distribusi usia terbanyak pada kelompok umur 45-54 tahun (33,1%) dan usia 35-44 tahun (30,2%).

Menurut data yang tidak dipublikasikan jumlah kasus kanker payudara wanita di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Mohammad Hoesin Palembang dalam kurun waktu 2001-2009 adalah sebanyak 1199 kasus (17,33%) dari seluruh kasus kanker. Jumlah kasus kanker payudara ini banyak terjadi pada wanita usia 55 tahun ke bawah, dan menempati urutan pertama dari seluruh keganasan, serta



terjadi peningkatan lebih dari dua kali lipat bila dibandingkan jumlah kasus tahun 2001 dengan tahun 2009. Hal ini menunjukkan bahwa karsinoma payudara merupakan masalah yang sangat krusial pada wanita di Indonesia.

Karsinoma payudara merupakan kelompok keganasan yang heterogen, dengan berbagai gambaran klinis, patologi, molekular serta memiliki prognosis klinis dan respon terapi yang bervariasi. Seiring semakin majunya teknologi biomolekular saat ini karsinoma payudara juga diklasifikasikan berdasarkan ekspresi reseptor molekularnya.<sup>3</sup> Karsinoma payudara tripel negatif (KPTN) adalah terminologi yang dipakai untuk karsinoma payudara yang tidak mengekspresikan reseptor esterogen, progesteron dan HER-2.<sup>3,5,6,9</sup> Istilah “tripel negatif” pertama kali diperkenalkan bulan Oktober 2005 oleh sebuah literatur medis dan kemudian dipublikasikan lebih dari 600 literatur. Hal ini menambah pengetahuan pentingnya karsinoma tripel negatif bagi onkologis, patologis dan ahli genetika.<sup>5</sup>

KPTN diperkirakan 10-17% dari seluruh karsinoma payudara.<sup>3,5-7</sup> Karsinoma tipe ini memiliki klinis yang agresif, prognosis yang buruk, kemungkinan metastasis jauh, angka rekurensi yang tinggi, harapan hidup yang rendah dan karakteristik molekular yang unik serta tidak dapat diterapi menggunakan terapi hormonal maupun terapi target anti HER-2.<sup>4-11</sup>

Secara molekular dengan melihat petanda ekspresi sel basalnya, KPTN dikelompokkan menjadi karsinoma *basal-like* dan karsinoma *nonbasal-like*. Proporsi karsinoma *basal-like* dilaporkan lebih tinggi dibandingkan *nonbasal-like*,

yaitu sekitar 54-84%. Perbedaan proporsi ini bisa jadi disebabkan oleh beragamnya petanda tumor yang dipakai.<sup>6,8,12,13</sup>

Penelitian terdahulu melaporkan beberapa karakteristik klinikohistopatologi KPTN yang unik. Yang XR (2007) dan Milikan et al (2008) dalam studi epidemiologi berbasis populasi melaporkan bahwa umur muda merupakan salah satu faktor resiko penting dan memiliki hubungan bermakna dengan terjadinya KPTN subtipenya *basal-like*. Beberapa karakteristik histopatologi seperti derajat keganasan dan status limfonodus juga dilaporkan memiliki hubungan bermakna dengan KPTN subtipenya *basal-like* dan *nonbasal-like*. Namun beberapa literatur lain melaporkan bahwa faktor-faktor tersebut hanya berhubungan dengan karsinoma payudara tripel negatif tanpa memandang subtipenya.<sup>4-11,43,58</sup> Sampai saat ini mekanisme tentang terjadinya hubungan tersebut belum diketahui.

Sejauh ini di Rumah Sakit Dr. Mohammad Hoesin Palembang khususnya di Bagian/Departemen Patologi Anatomi belum ada penelitian yang dilakukan pada kasus KPTN. Penelitian ini dirancang untuk mengetahui hal-hal yang terkait dengan karakteristik dan faktor-faktor yang diduga berhubungan dengan subtipenya KPTN tersebut.

## 1.2 Rumusan Masalah

Adakah hubungan antara umur dan karakteristik histopatologi tertentu dengan subtipenya karsinoma payudara tripel negatif?

### **1.3 Hipotesis Penelitian**

Terdapat hubungan antara umur dan karakteristik histopatologi tertentu dengan subtipe karsinoma payudara tripel negatif.

### **1.4 Tujuan Penelitian**

#### **1.4.1 Tujuan Umum**

Penelitian ini bertujuan mengetahui karakteristik umur dan histopatologi karsinoma payudara tripel negatif dan hubungannya dengan subtipe karsinoma payudara tripel negatif.

#### **1.4.2 Tujuan Khusus**

- (1) Mengidentifikasi proporsi subtipe karsinoma payudara tripel negatif.
- (2) Mengidentifikasi umur penderita karsinoma payudara tripel negatif.
- (3) Mengidentifikasi karakteristik histopatologi karsinoma payudara tripel negatif.
- (4) Menganalisis hubungan umur dan karakteristik histopatologi dengan subtipe karsinoma payudara tripel negatif.

### **1.5. Manfaat Penelitian**

Hasil penelitian ini diharapkan:

- 1) Menjadi penelitian awal tentang KPTN khususnya di Bagian/Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/ di RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang.

- 2) Hasil penelitian kasus ini bila dilanjutkan di masa yang akan datang sangat mungkin dijadikan sebagai dasar prediksi prognosis.
- 3) Tingkat ekspresi EGFR diharapkan dapat digunakan sebagai data awal suatu manajemen terapi target karsinoma payudara tripel negatif khususnya di RSUP Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistic 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010;60:277–300.
2. Bombonati A, Sgroi DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol* 2011; 223: 307-17.
3. Elias AD. Triple-negative breast cancer a short review. *Am J Clin Oncol* 2010; 33: 637-45.
4. Gluz O, Liedtke C, Gottchalk, Pusztai L, Nitz U, Harbeck N. Triple-negative breast cancer-current status and future directions. *Ann Oncol* 2009; 20: 1913-27.
5. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 363; 1938-48.
6. Thike AA, Iqbal J, Cheok PY, Chong APY, Tse GMK, Tan B et al. Triple negative breast cancer: Outcome correlation with immunohistochemical detection of basal marker. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 956-64.
7. Kang SP, Martel M, Harris LN. Triple negative breast cancer: Current understanding of biology and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20; 40-6.
8. Anders C, Carey LA. Understanding and treating triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2008; 22:11: 1233-9.
9. Thike AA, Cheok PY, Lara-Lazaro AR, Tan B, Tan P, Tan PH. Triple-negative breast cancer: clinicopathological characteristic and relationship with basal-like breast cancer. *Modern Pathology* 2010; 23: 123-33.
10. Sasaki Y, Tsuda H. Clinicopathological characteristics of triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2009; 16: 254-59.
11. Chacon RD, Costanzo MV. Triple breast cancer breast. *Cancer Reseach* 2010;12(Suppl 2):53.
12. Yamamoto Y, Ibusuki M, Nakano M, Kawasoe T, Hiki R, Iwase H. Clinical significance of basal-like subtype in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer* 2009; 16: 260-67.
13. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL et al. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(4):1157-66.
14. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO. Basal-like breast cancer: A Critical Review. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2568-81
15. Dogu GG, Ozkan M, Ozturk F, Dikilitas M, Er O, Ozturk A. Triple-negative breast cancer: Immunohistochemical correlation with basaloid markers and prognostic value of survivin. *Med Oncol* 2010; 27:34-9
16. Moinfar F. Essential of Diagnosis Breast Pathology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2007: p.2-5.

17. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. 3th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2009:p.1-26.
18. Collins LC, Schnitt SJ. Breast In: Mills SE editor. *Histology for Pathologists*, 3rd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins.2007:p.58-69.
19. Stricker TP, Kumar V. Neoplasia In: Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E, editor. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2010:p.276-86.
20. Schnitt SJ. Molecular biology of breast tumor progression: A view from the other side. *Int J Surg Path* 2010; Suplement 18(3): 170S-173S.
21. Lester SC. The Breast. In: Kumar R, Abbas A, DeLancey A, Malone E, editor. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunder Elsevier; 2010:p.1065-95.
22. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanili M, Anderson K et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2005;11:5678-85.
23. Andre F, Pusztai L. molecular classification of breast cancer: Implications for selection of adjuvant chemotherapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(11):621-32.
24. Gown AL. Molecular vs. Immunohistochemical classification of breast cancer. *Breast Cancer* 2009. avaible in <http://www.dako.com>(Accessed: Des 12,2010)
25. Tang P, Skinner KA, Hicks DG. Molecular classification of breast carcinomas by immunohistochemical analysis are we ready?. *Diagn Mol Pathol* 2009;18:125–32.
26. Zepeda-Castilla EJ, Recinos-Money E, Cuellar-Hubbe M, Robles-Vidal CD, Maafs-Molina E. Molecular classification of breast cancer. *Cir Ciruj* 2008;76:87-93.
27. Polyak K. Breast cancer: Origins and evolution. *J Clin Invest* 2007; 117: 3155–63 .
28. Cariati M, Purushotham AD. Stem cells and breast cancer. *Histopathology* 2008; 52, 99-107.
29. Smalley M, Ashworth A. Stem cells and breast cancer: A field in transit. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(11): 832-44.
30. Carey L, Winer E, Viale G, Cameron D, Gianni L. Triple negative breast cancer: Disease entity or title of convenience?. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7: 683-92.
31. Gusterson BA, Ross DT, Heath VJ, Stein T. Basal Cytokeratins and Their Relationship to The Cellular Origin and Functional Classification of Breast cancer. *Breast Cancer Research* 2005; 7:143-8.
32. Reis-Filho JS, Tutt AN. Triple negative tumours: A critical review. *Histopathology* 2008; 52:108-18.
33. Lerma E, Barnadas A, Prat J. Triple negative breast carcinomas similarities and differences with basal like carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009; 17(6): 483-94.

34. Wolff AC, Hammond MEH, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ et al. American society of clinical oncology/college of American pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 118-45.
35. Choo JR, Nielsen TO. Biomarker for basal-like breast cancer. *Cancer* 2010; 2: 1040-65.
36. Banerjee S, Reis-Filho JS, Asley S, Steele D, Ashworth A, Lakhani SR et al. Basal-like breast cancer: Clinical outcome and response to chemotherapy. *J Clin Pathol* 2006; 59: 729-35.
37. Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z et al. Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10:5367-74
38. Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol*. 2006;19:264-71.
39. Bowen RL, Duffy SW, Ryan DA, Doody DR, Porter PL, Malone KE et al. Early onset of breast cancer in a group of British black women. *Br J Cancer* 2008; 98: 277 – 81.
40. Millikan RC, Newman B, Tse CK, Moorman PG, Conway K, Smith LV et al. Epidemiology of basal-like breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109(1):123-39.
41. Gwin K, Wheeler DT, Bossuyt V, Tavassoli FA. Breast carcinoma with chondroid differentiation: A clinicopathologic study of 21 triple negative (ER-,PR-, Her2/neu-) cases. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(1): 27-35.
42. Ishihara A, Tsuda H, Kitagawa K, Yoneda M, Shiraishi T. Morphological characteristics of basal-like subtype of breast carcinoma with special reference of cytopathological features. *Breast Cancer* 2009; 16: 179-85.
43. Akiyama F, Iwase H, Triple negative breast cancer: Clinicopathological characteristics and treatment strategies. *Breast Cancer* 2009;16:252-53.
44. Fulford LG, Reis-Filho JS, Ryder K, Jones C, Gillett CE, Hanby A et al. Basal-like grade III invasive ductal carcinoma of the breast: Patterns of metastasis and long-term survival. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1);R4.
45. Carey LA, Dees EC, Sawyer L, Gatti L, Moore DT, Collichio F et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clin Cancer Res* 2007; 13(8):2329-34.
46. Cleere DW. Triple-negative breast cancer: A clinical update. *Commun Oncol* 2010;7:203-11
47. Linderholm BK, Hellborg H, Johansson U, Elmberger G, Skoog L, Lehtio J et al. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast. *Ann Oncol* 2009;20(10):1639-46.
48. Hennessy BT, Gonzales-Aquino AM, Stemke-Hale K, Gilcrease MZ, Krishnamurthy S, Le JS et al. Characterization of a naturally occurring breast cancer subset enriched in epithelial-to-mesenchymal transition and stem cell characteristics. *Cancer Res* 2009;69:4116-24

49. Yang XR, Sherman ME, Rimm DL, Lissowka J, Brinton LA, Peplonska B et al. Differences in Risk Factor for Breast Cancer Molecular Subtypes in a Population-Based Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:439-43.
50. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. *Clin Cancer Res*;13(15):4429-34.
51. Rakha EA, Putti TC, Abd El-Rehim DM, Paish C, Green AR, Powe DG et al. Morphological and immunophenotypic analysis of breast carcinomas with basal and myoepithelial differentiation. *J Pathol*. 2006;208:495-506.
52. Kim MJ, Ro JY, Ahn SH, Kim HH, Kim SB, Gong G et al. Clinicopathologic significance of the basal-like subtype of breast cancer: a comparison with hormone receptor and Her2/neu-overexpressing phenotypes. *Hum Pathol*. 2006;37:1217-1226.
53. Lerma E, Peiro G, Ramon T, Fernandez S, Martinez D, Pons C et al. Immunohistochemical heterogeneity of 59 breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinomas). *Mod Pathol*. 2007;20:1200-1207.