

**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULAR KANKER
PAYUDARA DENGAN STADIUM KLINIS DAN
USIA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RUMAH
SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

KARYA TULIS ILMIAH

Untuk Memenuhi Sebagian Syarat
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran
Pada Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana



Disusun Oleh:

NGESTI CHINTIA DEWI

41150092

FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS KRISTEN DUTA WACANA
YOGYAKARTA

2019

LEMBAR PENGESAHAN

Skripsi dengan judul:

HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULAR KANKER PAYUDARA DENGAN STADIUM KLINIS DAN USIA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Telah diajukan dan dipertahankan oleh:

NGESTI CHINTIA DEWI
41150092

dalam Ujian Skripsi Program Studi Pendidikan Dokter
Fakultas Kedokteran
Universitas Kristen Duta Wacana
dan dinyatakan **DITERIMA**
untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar
Sarjana Kedokteran pada tanggal 31 Juli 2019

Nama Dosen

1. dr. Tejo Jayadi, Sp. PA :
(Dosen Pembimbing I / Ketua Tim /
Penguji)
2. dr. Hariatmoko, Sp. B, FINACS :
(Dosen Pembimbing II)
3. Prof. dr. J. W. Willy Siagian Sp. PA :
(Dosen Penguji)

Tanda Tangan



Yogyakarta, 31 Juli 2019
Disahkan Oleh

Dekan,



(Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp.PA)

Wakil Dekan I Bidang Akademik,



(dr. Yanti Ivana Suryanto, M.Sc)

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI

Saya menyatakan bahwa sesungguhnya skripsi dengan judul :

HUBUNGAN SUBTIPE KANKER PAYUDARA DENGAN STADIUM KLINIS DAN USIA PASIEN KANKER PAYUDARA DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa karya tulis ilmiah saya adalah asli dan hasil karya saya sendiri. Saya telah membaca dan memahami peraturan penulisan ilmiah dan etika karya tulis ilmiah yang sudah dikeluarkan oleh Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana. Saya sudah menaati semua peraturan penulisan karya tulis ilmiah yang berlaku. Apabila di kemudian hari, karya tulis ilmiah saya terbukti masuk dalam kategori plagiarisme, maka saya akan bersedia menerima sanksi sesuai peraturan yang berlaku.

Yogyakarta, 31 Juli 2019



Ngesti Chintia Dewi

41150092

LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI

Sebagai mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana, yang bertanda tangan dibawah ini, saya:

Nama : Ngesti Chintia Dewi

NIM : 41150092

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Kristen Duta Wacana Hak Bebas Royalti Non Eksklusif (*Non Exclusive Royalty-Free Right*), atas karya ilmiah saya yang berjudul:

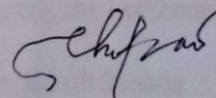
**HUBUNGAN SUBTIPE MOLEKULAR KANKER PAYUDARA
DENGAN STADIUM KLINI DAN USIA PASIEN KANKER
PAYUDARA DI RUMAH SAKIT BETHESDA YOGYAKARTA**

Dengan Hak Bebas Royalti Non Eksklusif ini, Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat dan mempublikasikan Karya Tulis Ilmiah selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis dan sebagai pemilik hak cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenar-benarnya.

Yogyakarta, 31 Juli 2019

Yang menyatakan,



Ngesti Chintia Dewi

41150092

Kata Pengantar

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus, sebab oleh hanya karena penyertaan, kasih dan karunia-Nya lah penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul **“Hubungan Subtipe Molekular Kanker Payudara Dengan Stadium Klinis Dan Usia Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta”**. Adapun pembuatan skripsi ini adalah untuk memenuhi sebagian syarat memperoleh gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Kristen Duta Wacana.

Dalam pembuatan skripsi ini, penulis menyadari kemampuan dan pengetahuan yang penulis miliki adalah terbatas sehingga penulis sangat terbuka dengan kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan skripsi ini.

Dalam penyusunan skripsi ini, penulis banyak menemui kendala dan hambatan, namun berkat doa, bimbingan, arahan dan bantuan dari berbagai pihak, penulis dapat menyelesaikannya. Untuk itu perkenankanlah dengan setulus hati penulis menyampaikan rasa terimakasih kepada :

1. dr. Tejo Jayadi, Sp.PA, yang walaupun ditengah kesibukannya selalu menyediakan waktu, tenaga dan pikiran serta selalu dengan penuh kesabaran memberikan bimbingan dan pengarahan serta bantuan sejak awal hingga selesainya penyusunan skripsi ini.

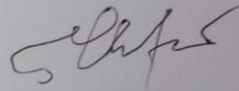
2. dr. Hariatmoko, Sp.B, FINACS, yang walaupun ditengah kesibukan dan jadwal praktek, beliau selalu menyediakan waktu, tenaga dan pikiran membantu dan memberi pengarahan, sehingga penyusunan skripsi ini bisa selesai tepat pada waktunya.
3. Prof. dr. Jonathan Willy Siagian, Sp. PA, atas segala kebaikan beliau dalam memberikan masukan berupa kritik dan saran yang membangun untuk perbaikan skripsi ini.
4. Orang tua dan saudara penulis yang tercinta, Ayah Wendy Suwendra, Ibu Yuni Astisa, dan Adik Enggandi Yuda Setiawan serta keluarga besar tercinta atas segala dukungannya baik secara moral maupun material serta atas doa, nasihat dan perhatian yang sudah diberikan.
5. Pengurus dan karyawan Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta yang telah menerima dan memberi izin bagi penulis saat melakukan pengambilan data di tempat tersebut.
6. Sendy Irmayanti selaku teman satu tim penelitian dan dr. Josephine Diony yang ditengah kesibukannya bersedia membantu penulis mengambil data rekam medis dengan penuh kesabaran.
7. Teman-teman penulis Angela, Shanty, Carissa, Marita, Marisa, Ester, Sheilla, Gladys, dan Sisca yang selalu menemani, memberi dukungan, menjadi penyemangat bagi penulis dari awal perkuliahan hingga sekarang, dan selalu bersedia membantu ketika penulis menemui kesulitan dalam penyusunan skripsi ini.
8. Teman-teman KKN Dlingseng Sarah, Della, Setyan, William, El, dan Ando yang selalu mendukung dan memberi semangat kepada penulis saat penulis

menyusun skripsi bahkan bersedia mengantar penulis ke Jogja demi terselesainya skripsi penulis.

9. Seluruh teman-teman sejawat FK UKDW angkatan 2015 yang menemani perkuliahan selama 4 tahun ini.
10. Seluruh pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan skripsi ini yang tidak bisa penulis tuliskan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi masih banyak kekurangan. Maka penulis sangat mengharapkan kritik dan saran yang membangun sehingga dapat memberikan manfaat bagi pembaca serta menambah wawasan bagi yang membutuhkan.

Yogyakarta, 31 Juli 2019



Ngesti Chintia Dewi

41150092

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI.....	ii
LEMBAR PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
ABSTRAK.....	xii
ABSTRACT.....	xiii
<u>BAB I PENDAHULUAN</u>	
1.1. Latar Belakang Masalah.....	1
1.2. Masalah Penelitian.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.3.1. Umum	2
1.3.2. Khusus	2
1.4. Manfaat Penelitian	
1.4.1. Bagi Peneliti	3
1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan	3

1.4.3. Bagi Masyarakat	3
1.5. Keaslian Penelitian.....	4

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Pustaka

2.1.1. Kanker Payudara

2.1.1.1. Definisi Kanker Payudara.....	6
--	---

2.1.1.2. Faktor Resiko Kanker Payudara.....	6
---	---

2.1.1.3. Etiopatogenesis Kanker Payudara.....	8
---	---

2.1.1.4. Klasifikasi Kanker Payudara

2.1.1.4.1. Klasifikasi Histologis.....	12
--	----

2.1.1.4.2. Subtipe Molekuler.....	17
-----------------------------------	----

2.1.1.5. Gejala Kanker Payudara.....	18
--------------------------------------	----

2.1.1.6. Diagnosis Kanker Payudara.....	18
---	----

2.1.1.7. Terapi Kanker Payudara.....	23
--------------------------------------	----

2.1.2. Stadium Kanker Payudara.....	28
-------------------------------------	----

2.1.3. Hubungan Subtipe dengan Stadium Klinis Kanker Payudara.....	31
--	----

2.1.4 Hubungan Subtipe dengan Usia Pasien Kanker Payudara.....	33
--	----

2.2. Landasan teori.....	34
--------------------------	----

2.3. Kerangka teori.....	37
--------------------------	----

2.4. Kerangka konsep.....	39
---------------------------	----

2.5. Hipotesis.....	39
---------------------	----

BAB III METODE PENELITIAN

3.1 Desain Penelitian.....	40
----------------------------	----

3.2 Tempat Dan Waktu Penelitian.....	40
--------------------------------------	----

3.3 Populasi Dan Sampling Penelitian	
3.3.1. Pengambilan Sampel.....	40
3.3.2. Kriteria Inklusi.....	41
3.3.3. Kriteria Eksklusi.....	41
3.4 Variabel Penelitian Dan Definisi Operasional	
3.4.1. Klasifikasi Variabel.....	41
3.4.2. Definisi Operasional.....	41
3.4.3. Besar Sampel.....	42
3.5 Alat dan Bahan.....	43
3.6 Pelaksanaan Penelitian.....	44
3.7. Etika Penelitian.....	44
3.8 Analisis Data.....	44
3.9 Jadwal Penelitian.....	45
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1. Hasil Penelitian	
4.1.1. Analisis Univariat.....	46
4.1.2. Analisis Bivariat.....	48
4.2. Pembahasan.....	51
4.3. Kelemahan Penelitian.....	54
<u>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN</u>	
5.1. Kesimpulan.....	55
5.2. Saran.....	55
DAFTAR PUSTAKA.....	56
LAMPIRAN.....	59

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian Penelitian.....	4
Tabel 2. Faktor Resiko Kanker Payudara.....	7
Tabel 3. Stadium Kanker Payudara.....	28
Tabel 4. Kategori Usia.....	42
Tabel 5. Jadwal Penelitian.....	45
Tabel 6. Karakteristik Pasien Kanker Payudara.....	46
Tabel 7. Hubungan Subtipe Molekuler Dengan Stadium Klinis.....	48
Tabel 8. Hubungan Subtipe Molekuler Dengan Usia.....	50

© UKDW

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Instrumen Penelitian dan rumus.....	59
Lampiran 2. Keterangan Kelaikan Etik.....	60
Lampiran 3. Daftar Riwayat Hidup.....	61

© UKDW

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang Masalah

Kanker merupakan salah satu penyebab kematian di dunia. Berdasarkan data *GLOBOCAN, International Agency For Research On Cancer (IARC)* pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di dunia. Kanker payudara merupakan kanker dengan persentase kasus baru tertinggi yaitu sebesar 43,1% dan merupakan kanker penyebab kematian tertinggi kedua yaitu sebesar 12,9%. Sedangkan pada penduduk perempuan, kanker payudara masih menempati urutan pertama kasus baru dan kanker penyebab kematian, yaitu sebesar 43,3% dan 12,9%. (IARC, 2012)

Di Indonesia kanker menempati urutan kelima penyebab kematian. Pada tahun 2013 prevalensi kanker di Indonesia yaitu sebesar 1,4%, yang mana kanker payudara merupakan kanker dengan prevalensi tertinggi kedua, yaitu sebesar 0,5%. Provinsi D.I. Yogyakarta merupakan provinsi di Indonesia dengan prevalensi kanker tertinggi yaitu sebesar 4,1% dan memiliki prevalensi kanker payudara tertinggi pula yaitu sebesar 2,4%. Estimasi jumlah penderita kanker payudara di Indonesia yang dilaporkan sebesar 61.682 dan di D.I. Yogyakarta sebesar 4.325. (KEMENKES, 2013)

Untuk mengurangi tingkat kematian akibat kanker payudara di kemudian hari, penting untuk mengetahui sub tipe molekuler sebagai

prognosis biomarker pasien serta mengetahui stadium klinis dan usia pasien. Baik sub tipe molekuler, stadium klinis dan usia merupakan faktor prognosis pada pasien kanker payudara. Penelitian ini bertujuan untuk menghubungkan sub tipe molekuler kanker payudara berdasarkan klasifikasi sub tipe imunohistokimia terhadap pemunculan stadium klinis dan usia pasien saat terdiagnosis kanker payudara untuk pertama kalinya.

1.2. Masalah Penelitian

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah penelitian ini adalah “Apakah Terdapat Hubungan Sub tipe Molekular Kanker Payudara Dengan Stadium Klinis dan Usia Pada Pasien Kanker Payudara di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta?”

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Umum

Mengetahui hubungan sub tipe molekuler kanker payudara dengan stadium dan usia pasien kanker payudara di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta.

1.3.2. Khusus

- Untuk mengetahui sub tipe kanker payudara berdasarkan reseptor hormon ER, PR, dan HER2
- Untuk mengetahui stadium klinis kanker payudara.
- Untuk mengetahui usia pasien kanker payudara.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Bagi Peneliti

Memberi pengetahuan dan pemahaman untuk peneliti tentang hubungan subtipe kanker payudara dengan karakter klinikopatologis pasien kanker payudara di rumah sakit Bethesda Yogyakarta serta meningkatkan kemampuan peneliti untuk mengolah data.

1.4.2. Bagi Instansi Kesehatan

Menjadi sumber informasi dan referensi untuk penelitian-penelitian lebih lanjut tentang kanker payudara. Selain itu penelitian ini dapat memberi pemahaman bagi dokter mengenai hubungan subtipe molekuler dengan karakter klinikopatologisnya..

1.4.3. Bagi Masyarakat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi kepada masyarakat bahwa penelitian dan pengobatan kanker payudara sudah lebih maju. Selain itu, penelitian ini diharapkan memberi informasi kepada masyarakat bahwa prognosis kanker payudara dan pengobatan kanker payudara berbeda setiap pasien.

1.5. Keaslian Penelitian

Tabel 1. Keaslian Penelitian

Penelitian	Judul	Metode	Hasil
Ida Bagus, 2018	Hubungan Subtipe Cross Imunohistokimia Dengan Usia Sectional Pada Pasien Kanker Payudara di RSUP Sanglah Kota Denpasar		Didapatkan subtipe kanker payudara subtipe luminal A mempunyai insiden tertinggi pada kelompok usia 40-44 tahun, subtipe luminal B pada kelompok usia 35-39 tahun, subtipe HER2 positive pada usia 40-49 tahun, dan subtipe triple-negative pada usia 40-44 tahun. Dari hasil analisis statistik tidak didapatkan hubungan yang signifikan antara subtipe imunohistokimia dengan usia ($p=0.742$).
Julian Judistira	Hubungan Antara Subtipe Cross Imunohistokimia Karsinoma Sectional Payudara Dengan Karakteristik Klinikopatologisnya Di Rsup Dr. Sardjito Yogyakarta Tahun 2010-2011		(1) Tidak ada hubungan antara umur penderita dengan subtipe imunohistokimia karsinoma payudara di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode 2010-2011, dan (2) Terdapat hubungan antara ukuran tumor primer (T), limfonodi regional (N), metastasis (M), Grading dan Stadium kanker payudara dengan subtipe imunohistokimia karsinoma payudara (Luminal A, Luminal B,

HER2/Neu, dan Basal-like) di RSUP

Dr. Sardjito Yogyakarta periode
2010-2011.

Dibandingkan penelitian-penelitian sebelumnya penelitian ini memiliki perbedaan tempat beserta tahun penelitian, dimana data penelitian diambil di Rumah Sakit Bethesda Yogyakarta pada tahun 2013-2015.

©UKDW

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan:

- (1) Terdapat hubungan signifikan antara subtipe kanker payudara dengan stadium klinis pasien kanker payudara di RS Bethesda.
- (2) Tidak terdapat hubungan antara subtipe kanker payudara dengan usia pasien kanker payudara di RS Bethesda.

5.2. Saran

Sehubungan dengan hasil penelitian, analisis data, dan kesimpulan, maka dapat diberikan saran-saran sebagai berikut:

1. Petugas kesehatan dapat mengetahui bahwa subtipe dan stadium kanker payudara berhubungan sehingga dapat dijadikan pertimbangan pemberian terapi yang tepat bagi pasien kanker payudara.
2. Petugas kesehatan dapat memberikan informasi kepada pasien kanker payudara mengenai kemajuan terapi kanker payudara dan memberikan penjelasan bahwa prognosis pasien kanker payudara berbeda-beda.

DAFTAR PUSTAKA

- Allison W Kurian. *Lifetime risks of specific breast cancer subtypes among women in four racial/ethnic groups. Breast Cancer Research; 2010.*
- American Cancer Society. (2017). *Breast Cancer Early Detection And Diagnosis.*
- American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Sistem Klasifikasi TNM Untuk Kanker Payudara; 2010.*
- Gabriel N, et al. *AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition. Chicago, Illinois: The American College of Surgeons (ACS); 2010.*
- Gartlehner G, et al. *Mammography In Combination With Breast Ultrasonography Versus Mammography For Breast Cancer Screening In Women At Average Risk. Cochrane Database Of Systematic Reviews; 2013.*
- Goldhirsch A, et al.. *Panel Members: Strategies For Subtypes–Dealing With The Diversity Of Breast Cancer: Highlights Of The St. Gallen International Expert Consensus On The Primary Therapy Of Early Breast Cancer 2011; 2012.*
- Golshan M,. *Mastectomy in Harris JR et al. Disease of the breast. Lippincott; 2014.*
- Gray MJ & Gallick GE. *The role of oncogene activation in tumor; 2010. progression. Mechanisms of oncogenesis. USA: Springer.*
- Ida Bagus Tjakra Wibawa M, dkk. *Karakteristik Berdasarkan Pemeriksaan Imunohistokimia Dan Sosiodemografi Pada Penderita Kanker Payudara Di Rumah Sakit Umum Pusat (RSUP) Sanglah Denpasar Tahun 2009-2013; 2018.*
- I Gan Ciptadi Permana Wijaya. *Hubungan Subtipe Imunohistokimia Dengan Usia Pada Pasien Kanker Payudara Di RSUP Sanglah Kota Denpasar; 2014.*
- Isselbacher. *Harrison Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam. Jakarta: EGC; 2012*

- James D. *Estrogen Carcinogenesis in Breast Cancer. New England Journal of Medicine*; 2015.
- Kementerian Kesehatan RI. Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS). Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI; 2013.
- Kementerian Kesehatan RI. Panduan Penatalaksanaan Kanker Payudara. Jakarta: Komite Penanggulangan Kanker Nasional; 2015.
- Kumar V., Buku Ajar Patologi Robbins. Jakarta: EGC; 2013.
- Lester J, et al. *Women with breast cancer: self-reported distress in early survivorship. Oncol Nurs Forum*; 2015.
- Mulyani N., Kanker Payudara dan PMS Dalam Kehamilan. Yogyakarta: Nuha Medica; 2013
- Ng CH, et al. *Comparison of breast cancer in Indonesia and Malaysia--a clinicopathological study between Dharmais Cancer Centre Jakarta and University Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur*; 2011
- Rahayu W., Mengenal, Mencegah dan Mengobati Kanker: Victory Inti Cipta; 2010.
- Ratnawati. Karakteristik Subtipe Kanker Payudara Berdasarkan Status Hormonal dan HER2. *Journal of the Indonesian Radiation Oncology Society*; 2010.
- Reina. *Impact of Breast Cancer Subtypes and Treatment on Survival*; 2012.
- Saber. *Breast cancer survival by molecular subtype: a population based analysis of cancer registry data*; 2017.
- Sopiyudin. Statistik Untuk Kedokteran dan Kesehatan Edisi 5. Jakarta: Salemba Medika; 2011

S Pervin, et al. *Oxidative stress specifically downregulates survivin to promote breast tumour formation. University of Medicine and Science: Los Angeles; 2013.*

Spitale A, et al. *Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. Ann Oncol; 2009.*

Wilensky, dkk. *Kanker Payudara Diagnosis dan solusinya. Jakarta: Prestasi Pustaka Karya.; 2008.*

World Health Organization International Agency For Research On Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. France: IARC; 2008.

World Health Organization International Agency For Research On Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality, And Prevalence World Wide In 2012; 2012.

Yinghao Su, et al.. *Distinct distribution and prognostic significance of molecular subtypes of breast cancer in Chinese women: a population-based cohort study. BMC Cancer: China; 2011.*