



**KORELASI TAMPILAN IMUNOHISTOKIMIA HER-2
DENGAN GRADING KARSINOMA DUKTUS INVASIF
PAYUDARA**

SKRIPSI

OLEH :

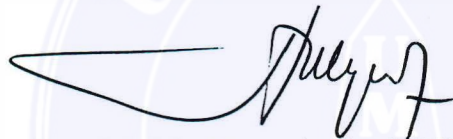
**JUNAI DI SEMBIRING
10.870.0002**



**FAKULTAS BIOLOGI
UNIVERSITAS MEDAN AREA
MEDAN
2014**

Judul Skripsi : Korelasi Tampilan Imunohistokimia HER-2
Dengan Duktus Invasif Payudara
Nama : Junaidi Sembiring
NPM : 10.870.0002
Fakultas : Biologi

Disetujui Oleh
Komisi Pembimbing



Dra. Meida Nugrahalia, M.Sc
Pembimbing I



Dra. Sartini, M.Sc
Pembimbing II



Dra. Sartini, M.Sc
Dekan

Tanggal Lulus :

LEMBAR PERNYATAAN

Saya menyatakan bahwa skripsi yang saya susun, sebagai syarat memperoleh gelar sarjana merupakan hasil karya tulis saya sendiri. Adapun bagian-bagian tertentu dalam penulisan skripsi ini yang saya kutip dari hasil karya orang lain telah dituliskan sumbernya secara jelas sesuai dengan norma, kaidah, dan etika penulisan ilmiah. Saya bersedia menerima sanksi pencabutan gelar akademik yang saya peroleh dan sanksi-sanksi lainnya dengan peraturan yang berlaku, apabila di kemudian hari di temukan adanya plagiat dalam skripsi ini.

Medan, 20 September 2014

Junaidi Sembiring
10.870.0002

ABSTRAK

Karsinoma merupakan problem penting bagi kesehatan masyarakat diseluruh dunia terutama pada negara-negara berkembang. Karsinoma payudara merupakan keganasan tertinggi pada wanita di seluruh dunia. Di Indonesia karsinoma payudara merupakan keganasan paling banyak 16,85% (Depkes 2004). Tampilan HER-2 merupakan salah satu faktor prognostik dan prediktif yang penting pada karsinoma payudara. Pada kondisi normal HER-2 bertanggung jawab untuk membuat protein HER-2 yang bekerja mengatur proses pertumbuhan dan pembelahan sel, terutama sel-sel epitel. Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan tampilan imunohistokimia HER-2 dengan grading karsinoma payudara duktus invasif di Laboratorium Patologi Anatomi RSUP H Adam Malik Medan. Dilakukan penelitian deskriptif analitik dengan metoda cross sectional terhadap 75 slaid histopatologi yang sudah di diagnosa sebagai karsinoma duktus invasif, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia anti HER-2 antibodi dengan metode langsung. Hasil penelitian terhadap 75 sampel di jumpai yang terbanyak adalah well differentiated sebanyak 43 kasus (57,32%) dan paling sedikit poorly differentiated sebanyak 4 kasus(18,68%). Tampilan HER-2 negatif sebanyak 11 kasus, lemah 32 kasus, sedang 11 kasus dan kuat 18 kasus. Dengan uji statistik Man-whitney diperoleh hubungan yang bermakna tampilan HER-2 dengan grading karsinoma payudara invasif dengan p value 0,0001($p < 0,05$).

Kata kunci: Karsinoma payudara invasif, imunohistokimia, Antibodi HER-2, grading histopatologi.

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala karuniaNya sehingga skripsi ini berhasil diselesaikan. Tema yang dipilih dalam penelitian ini ialah tumor payudara dengan judul “Korelasi Tampilan Imunohistokimia HER-2 dengan Grading Karsinoma Duktus Invasif Payudara”.

Terimakasih penulis sampaikan kepada Ibu Dra. Meida Nugrahalia, M.Sc dan Ibu Dra. Sartini M.Sc selaku Pembimbing, serta Ibu Ida Fauziah, S.Si, M.Si yang telah banyak memberikan saran. Disamping itu penghargaan penulis sampaikan kepada ibu dr. Sumondang M. Pardede, SpPA dan staf Patologi Anatomi RSUP H Adam Malik Medan yang telah membantu penulis selama penelitian. Ungkapan terimakasih juga disampaikan kepada ayah, ibu, serta istri tercinta dan seluruh keluarga atas segala doa dan perhatiannya. Semoga skripsi ini bermanfaat.

Medan, 20 September 2014

Junaidi Sembiring

DAFTAR ISI

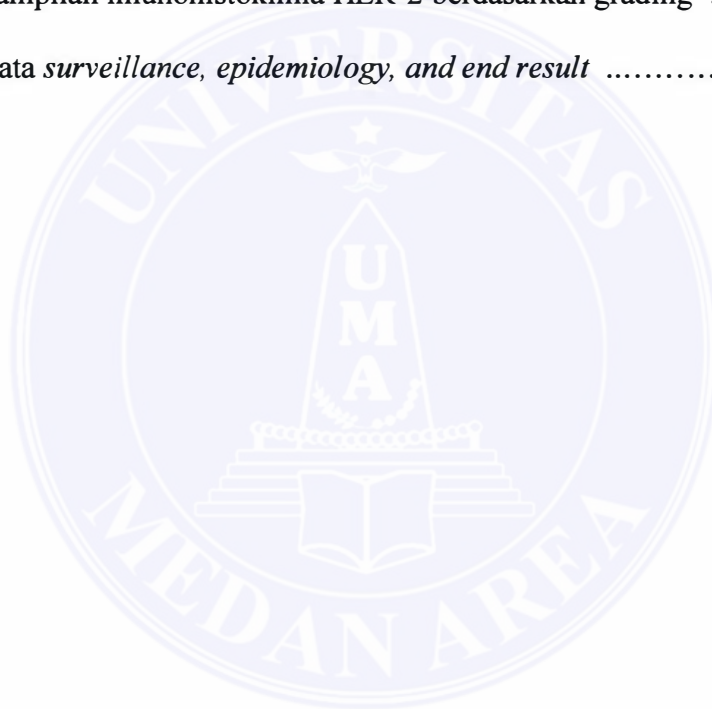
ABSTRAK	i
RIWAYAT HIDUP	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	vii
DAFTAR GAMBAR	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
I. PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Perumusan /Masalah	3
1.3. Tujuan Penelitian	3
1.4. Manfaat Penelitian	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1. Anatomi Payudara	4
2.2. Karsinoma Payudara	5
2.2.1. Klasifikasi Karsinoma Payudara	6
2.2.2. Gejala Klinis Karsinoma Payudara	7
2.3. Imunohistokimia	8
2.4. Diagnosis dan Skrining	9
2.5. Grading Histologi	12
2.6. Penatalaksanaan Kanker Payudara	14
2.7. <i>Human Epidermal Growth Factor-2</i> (HER-2)	14
2.7.1. Struktur HER-2	15
2.7.2. Mekanisme Kerja HER-2	16
III. BAHAN DAN METODE PENELITIAN	20
3.1. Waktu dan Tempat	20
3.2. Bahan dan Alat	20
3.3. Metode Penelitian	21
3.4. Populasi dan Sampel	21
3.5. Tehnik Pengumpulan Data	21
3.6. Prosedur Kerja	22
IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	23
4.1. Hasil Penelitian	23
4.1.1. Distribusi Penderita Karsinoma Payudara Invasif Berdasarkan Umur	23
4.1.2. Distribusi Penderita Karsinoma Duktus Invasif Payudara Berdasarkan Grading	24

4.1.3. Tampilan Imunohistokimia HER-2 Karsinoma duktus Invasif Payudara	24
4.1.4. Tampilan Imunohistokimia HER-2 Berdasarkan Grading Karsinoma Duktus Payudara Invasif	26
4.1.5. Pembahasan	27
V. SIMPULAN DAN SARAN	29
5.1. Simpulan	29
5.2. Saran	29
DAFTAR PUSTAKA	30
LAMPIRAN	32



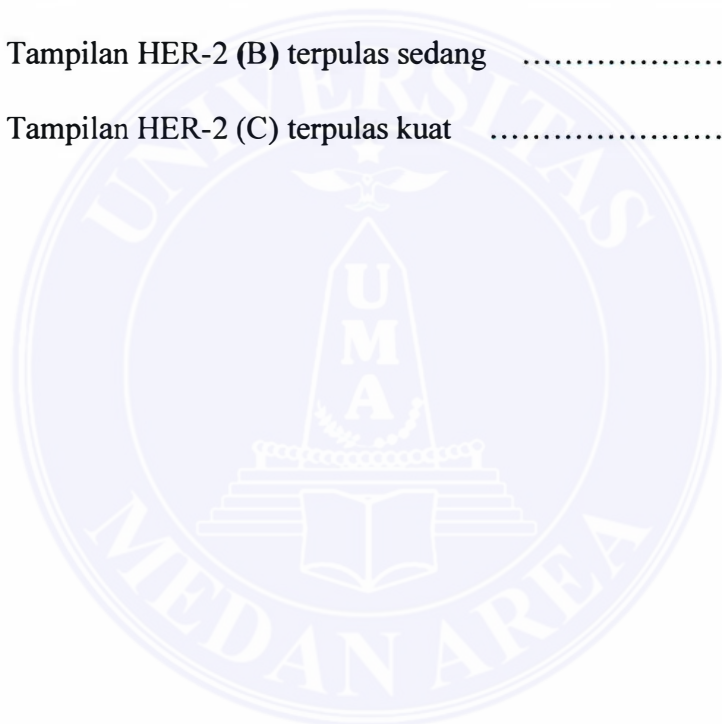
DAFTAR TABEL

	Halaman
1 Grading histopatologi.	13
2 Sistem penilaian HER-2	19
3 Distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan umur ...	23
4 Distribusi penderita karsinoma payudara invasif berdasarkan grading..	24
5 Tampilan imunohistokimia HER-2 berdasarkan jenis	25
6 Tampilan imunohistokimia HER-2 berdasarkan grading	26
7 Data <i>surveillance, epidemiology, and end result</i>	27



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
1. Anatomi payudara	5
2. Gambaran histologi karsinoma payudara	5
3. Pemeriksaan payudara sendiri (SADARI)	10
4. Tampilan HER-2 positif 3.....	12
5. Tampilan struktur HER-2	17
6. Tampilan HER-2 (A) terpulas lemah	25
7. Tampilan HER-2 (B) terpulas sedang	25
8. Tampilan HER-2 (C) terpulas kuat	25





I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Kanker payudara merupakan kanker penyebab kematian tertinggi pada wanita, 16% dari penderita kanker payudara mengalami kematian. Diperkirakan 519.000 wanita di dunia meninggal akibat kanker payudara pada tahun 2004 dan walaupun kanker payudara dianggap penyakit pada negara maju, ternyata mayoritas (69%) dari semua kematian akibat kanker payudara terjadi pada negara sedang berkembang (WHO, 2004). Berdasarkan data Sistem Informasi Rumah Sakit (SIRS) tahun 2007, kanker payudara menempati urutan pertama pada pasien rawat inap di seluruh Rumah Sakit di Indonesia (16,85%), di susul kanker leher rahim (11,78%). Selain jumlah kasus yang banyak, lebih dari 70% penderita kanker payudara ditemukan pada stadium lanjut (invasif) (Depkes, 2004).

Prognosis dan terapi kanker payudara dipengaruhi oleh variabel klasik, seperti grading, tipe histologi, ukuran tumor, status kelenjar getah bening, status reseptor hormonal estrogen reseptor dan status *human epidermal growth factor receptor-2*. Estrogen menghasilkan efek seperti histamin pada mikrosirkulasi payudara dan menstimulasi pertumbuhan sel-sel kanker payudara. Kebanyakan kasus pewarisan kanker payudara dihubungkan dengan dua gen, yaitu *BRCA 1* (*Breast Cancer Gen One*) dan *BRCA 2* (*Breast Cancer Gen Two*). Fungsi gen ini untuk menjaga pertumbuhan sel payudara secara normal dan mencegah pertumbuhan sel-sel kanker (Kumar, 2005).

Ross (2009) melaporkan hasil risetnya bahwa HER-2 memiliki peran yang penting untuk prognosis dan terapi kanker payudara, pemberian pengobatan targeting terapi anti HER-2 kepada pasien dengan hasil HER-2 positif 3 memiliki angka efikasi yang signifikan, terutama jika dikombinasi dengan obat sitotoksik. Hanya saja obat anti HER-2 ini mahal dan memiliki toksisitas serius. Untuk alasan ini, harus diseleksi jangan sampai pasien dengan HER-2 negatif misdiagnosa dengan HER-2 positif.

Namun demikian di Indonesia, khususnya kota Medan pemeriksaan HER-2 belum dilakukan secara luas kepada seluruh pasien dengan kanker payudara ataupun bukan merupakan pemeriksaan wajib dan rutin, padahal status HER-2 dapat menunjukkan prediksi respon terhadap obat kemoterapi tertentu (seperti Doxorubicin yaitu Adriamycin) dan targeting terapi anti HER-2 seperti Transtuzumab dan Lapatinib (penghambat tirosin kinase oral yang langsung menuju reseptor HER-2 (Markman , 2011).

Pentingnya menentukan status HER-2 sebagai prediksi respon pasien membuat hal ini perlu diteliti terutama untuk mencari hubungan tampilan HER-2 dengan grading karsinoma duktus invasif payudara (Rosai, 2004).

DAFTAR PUSTAKA

- Boenisch, T. *Basic immunohistochemistry*. (2001). Dalam : Boenisch T (ed). *Handbook immunohistochemical staining methods*. USA.
- Ceran, C., Cokol, M., Cingoz, S., Tasan, I., Ozturk, M., Yagci, T., (2012). Novel anti-HER2 monoclonal antibodies : synergy and antagonism with tumor necrosis factor- α . *BMC Cancer* . Turkey.
- De Potter, CR. (1994). *The neu-oncogene: more than a prognostic indicator? In: Leong AS, Cooper K, Leong FJ. Manual of Diagnostic Antibodies for Immunohistology*. USA.
- Depkes. (2004). Jika tidak dikendalikan 26 juta orang di dunia menderita kanker. Diunduh dari <http://www.depkes.go.id/index.php/berita/press-release/1060-jika-tidak-dikendalikan-26-juta-orang-di-dunia-menderita-kanker-.html>. 09 oktober 2013.
- Hoff, E.R., Tubbs, R.R., Myles, J.L., Procop, G.W., (2002). *Her2/neu amplification in breast cancer. Stratification by tumor type and grade*. Am J Clin Pathol. Philadelphia.
- Kumar, V, Abbas, Fausto, AK. (2005). *Pathologic basis of disease*. 7thed. Pennsylvania.
- Kumar, Cotran, Robbins. (2003). *Buku Ajar Patologi Robbins*. Ed. 7. Vol Jakarta.
- Moningkey, Sherley Ivone. (2000). *Epidemiologi Kanker Payudara*. Dalam: M.Pane M. *Aspek Klinis dan Epidemiologis Penyakit Kanker Payudara*. Medika. Jakarta.
- Nahta, R, Esteva, F.J. (2003). *HER2 targeted therapy : lessons learned and future directions*. Clin Cancer Res. Philadelphia.
- Onitilo, A., Enjel, J., Greenlee, R., Mukesh, B. (2000). *Breast Cancer Subtypes Based on ER,PR and Her-2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival*. CM&R Rapid realease. Chigago.
- Press MF, Sauter G, Bernstein L. (2005). *Diagnostic evaluation of HER2 as a molecular target ; an assessment of accuracy and reproducibility of laboratory testing in large, prospective, randomized clinical trials*. Clin Cancer Res . Los Angeles.
- Ramos Vara, JA. (2005). *Technical aspects of imunohistochemistry*. Diagnostic Laboratorium. USA.

- Ross, J.S, Fletcher, J.A. (2012). *Her2/neu (c-erbB-2) gene and protein in breast cancer*. In: Hoff ES, Tubbs RR, Myles JL, Procop GW. *Her2/neu Amplification in Breast Cancer*. Am J Clin Pathol. USA.
- Ross, J.S., Slodkowska, E.A., Symmans, W.F., Pusztai, L., Ravdin, P.M. (2009). *The Her2 Receptor and Breast Cancer: Ten Years of Targeted Anti-Her2 Therapy and personalized Medicine*. The Oncologist. USA.
- Rosai J. (2004). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology : Breast*. 9th edition. Mosby. St Louis.
- Rubin I, Yarden Y. (2001). *The basic biology of HER 2*. *Annals of Oncology* 12 (Suppl 1). Israel.
- Sander, M.A. (2003). *Atlas berwarna Patologi Anatomi Ed.2*. Jakarta.
- Sjamsuhidajat R de ong. (2000). *Payudara dalam Buku Ajar Ilmu Bedah*. Jakarta.
- Schnitt, S.J. Millis, R.R. Hanby, A.M. Oberman, H.A. (2004). *The Breast in Mills Stacey et al editors*. *Sterberg's Diagnostic Surgical pathology*. Volume IB, 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia.
- Tan P.H. (2001). *Pathology of Ductal Carcinoma In Situ of The Breast : A Heterogenous of Greater Understanding*. Ann Acad Med. Singapore.
- Thor, A.D, Osunkoya A.O. (2008). *The Breast*. In: Rubin E, Strayer DS. Farber editors. *Rubin's Pathology: Clinicopathology Foundation of Medicine*. JB Lippincott Williams and Wilikns. Philadelphia.
- WHO. *Breast cancer: prevention and control* In: Diunduh dari <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>. 12 oktober 2013.
- Zaczek A, Brandt B, Bielawski K.P. (2005). *The diverse signaling network of EGFR, HER2 and HER 4 tyrosine kinase receptors and the consequences for therapeutic approaches*. *Histol Histopathol*. Poland.