

Perbedaan Ekspresi Ki-67 antara Tumor Epitelial *Borderline* dengan Tumor Ganas Tipe Mucinosa Ovarium

Tuti Lismayarni, R. Zuryati Nizar, Aswiyanti Asri

Bagian Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas Padang

ABSTRAK

Latar belakang

Kanker ovarium adalah kanker keenam yang paling sering diderita oleh wanita di seluruh dunia dan yang paling mematikan dari semua jenis kanker ginekologi. Di antara jenis tumor ovarium, yang paling sering ditemukan adalah tumor epitelial permukaan ovarium, yaitu sekitar 85-90% dari keganasan ovarium, salah satu jenisnya adalah tipe mucinosa. Tumor epitelial ovarium menunjukkan heterogenitas histologik yang besar dan dapat dibagi lagi menjadi tumor jinak, *borderline* dan invasif (ganas). Tumor epitelial ganas tipe mucinosa ovarium dibedakan dengan tumor *borderline* berdasarkan adanya invasi sel tumor ke stroma tetapi terkadang sulit membedakannya secara histopatologi. Berdasarkan patogenesis, aktivitas proliferasi sel pada tumor epitelial ovarium ganas akan lebih tinggi dibanding *borderline*. Ki-67 adalah petanda yang dapat digunakan untuk menilai proliferasi sel pada tumor *borderline* dan ganas. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 antara tumor epitelial *borderline* dengan tumor ganas tipe mucinosa ovarium.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional study*. Empat puluh dua kasus tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe mucinosa dievaluasi ulang untuk menentukan klasifikasi tumor, kemudian dilakukan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi anti Ki-67. Penilaian ekspresi Ki-67 (indeks proliferasi Ki-67) dilakukan dengan menghitung jumlah inti sel yang terwarnai coklat dalam 1000 sel tumor. Perbedaan ekspresi Ki-67 antara kedua kelompok diuji dengan *t-test*.

Hasil

Ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial mucinosa ovarium *borderline* berkisar antara 2,5%-49,2%, dengan rata-rata 13,088%. Ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial mucinosa ovarium ganas 15,3%-63,4%, dengan rata-rata 34,268%. Terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial ovarium mucinosa *borderline* dan ganas.

Kesimpulan

Dari hasil menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial ovarium mucinosa *borderline* dan ganas, artinya Ki67 bisa membantu penentuan diagnosis dan prognosis tumor ganas ovarium bila digabungkan dengan stadium FIGO dan grading mikroskopik.

Kata kunci : Ki-67, tumor epitelial mucinosa ovarium *borderline*, tumor epitelial mucinosa ovarium ganas.

ABSTRACT

Background

Ovarian cancer is the sixth most common cancer in women worldwide, and the most deadly of all gynecological cancer. Among the types of ovarian tumors, the most common are epithelial ovarian tumors, which is about 85-90% of ovarian malignancies, one of its kind is mucinous type. Epithelial ovarian tumors shows major histological heterogeneity and can be subdivided into benign, borderline and invasive (malignant). Mucinous malignant epithelial tumors differ from borderline tumors based on tumor cell invasion into the stroma but sometimes difficult to distinguish it histopathologically. Based on the pathogenesis, the cell proliferation activity in malignant ovarian epithelial tumor would be higher than the borderline. Ki-67 is a marker that can be used to assess cell proliferation in borderline and malignant tumors. This study aims to determine the difference in Ki-67 expression between ovarian mucinous borderline dan malignant epithelial tumors.

Methods

This study is a cross-sectional study. Forty-two cases of borderline epithelial tumors and malignant mucinous type reevaluated to determine the classification of the tumor, then examined immunohistochemistry using antibodies Ki-67. The expression of Ki-67 (proliferation index Ki-67) were evaluated by counting the number of cell nuclei were stained brown in 1000 tumor cells. Ki-67 expression differences between the two groups were tested by *t-test*.

Results

Ki-67 expression in ovarian mucinous borderline tumors range between 2.5%-49.2%, with an average of 13.088%. Ki-67 expression in ovarian mucinous malignant epithelial tumors range between 15.3%-63.4%, with an average of 34.268%. There is a significant difference between the expression of Ki-67 in ovarian mucinous borderline and malignant epithelial tumors.

Conclusion

The results suggests that there is significant differences between Ki-67 expression in ovarian mucinous borderline and malignant epithelial tumors. Ki-67 may help in diagnostic and prognostication by differentiation of the morphologic types when collectively studied with architectural grade and FIGO stage, predicting the response to chemotherapy and overall survival of the patient. In recent times, it is also a potentially remarkable therapeutic target.

Key words : Ki-67, ovarian mucinous borderline epithelial tumors, ovarian mucinous malignant epithelial tumors.

PENDAHULUAN

Kanker ovarium adalah kanker keenam yang paling sering diderita oleh wanita di seluruh dunia dan yang paling mematikan dari semua jenis kanker ginekologi. Di antara jenis tumor ovarium, yang paling sering ditemukan adalah tumor epitelial ovarium, yaitu sekitar 85-90% dari keganasan ovarium. Tumor tipe musinosa merupakan tipe ke-2 terbanyak dari tumor epitel permukaan ovarium setelah tipe serosa, yaitu 8%-25% dari keseluruhan tumor epitel permukaan ovarium.^{1,2} Berbeda dengan tumor epitel permukaan ovarium tipe lainnya, tumor tipe musinosa ini dapat terjadi pada usia remaja dan dewasa muda, serta merupakan tumor ovarium non endokrin yang paling sering disertai dengan manifestasi hormonal (estrogenik atau androgenik). Selain itu, tumor musinosa merupakan tipe tumor epitel permukaan ovarium yang sering dihubungkan dengan sindrom *Zollinger-Ellison*.²

Tumor ganas tipe musinosa dibedakan dari tumor *borderline* berdasarkan adanya invasi sel tumor ke stroma.³ Tumor *borderline* tipe musinosa menimbulkan masalah serius dalam hal diagnosis dan penatalaksanaan, baik untuk ahli patologi maupun klinisi.⁴ Kesulitan yang mungkin timbul dalam membedakan tumor *borderline* dari tumor ganas tipe musinosa secara histopatologi terutama pada tumor musinosa yang berukuran besar.^{5,6}

Karakteristik histopatologi yang tidak seluruhnya ditemukan menambah kesulitan diagnosis. Adanya sel tumor yang terdapat pada stroma juga menimbulkan kesulitan, apakah pseudoinvasi atau merupakan invasi yang sebenarnya.⁷ Area dengan ekstrasvasi musin serta adanya respon histiosit dan jaringan ikat yang mengandung sel jinak yang terperangkap dapat disalah-artikan sebagai invasi.²

Etiologi dan patogenesis tumor tipe musinosa ovarium belum diketahui dengan pasti. Namun bukti bahwa tumor ganas musinosa berasal dari tumor jinak dan *borderline* terlihat pada pemeriksaan histopatologi, dimana pada tumor ganas musinosa dapat ditemukan komponen jinak dan *borderline* secara bersamaan.⁸⁻¹⁰

Aktivitas proliferasi yang tinggi merupakan salah satu tanda dari tumor ganas, dan aktivitas ini dapat dinilai dengan mendeteksi sel-sel yang berproliferasi pada suatu tumor, dengan menggunakan pulasan immunohisto-

kimia. Ki-67 merupakan petanda proliferasi yang paling banyak diteliti pada riset mengenai tumor ganas, karena antigen Ki-67 ini diekspresikan pada semua fase siklus sel (G1, S, G2, dan M), kecuali fase istirahat (G0).¹¹

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 antara tumor epitelial *borderline* dengan tumor ganas tipe musinosa ovarium. Sampai saat ini belum ada penelitian tentang hal tersebut di Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain *cross sectional study*. Sampel penelitian adalah slide hematokelektin-eosin (HE) dan blok parafin semua kasus tumor epitelial *borderline* dan ganas tipe musinosa ovarium yang telah didiagnosis di semua laboratorium Patologi Anatomi di Sumatera Barat periode 1 Januari 2013-30 Juni 2014, yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Jumlah sampel sebanyak 42 kasus, terdiri dari 17 kasus tumor *borderline*, dan 25 kasus tumor ganas tipe musinosa ovarium. Sampel diambil dengan cara *proportional random sampling*. Semua kasus dievaluasi ulang dan diklasifikasikan berdasarkan kriteria WHO tahun 2003, kemudian dilakukan pulasan immunohistokimia dengan *rabbit monoclonal antibody* Ki-67, *clone* SP6 (*ready to use*) dari *Biocare medical*. Hasil positif berupa inti sel yang berwarna coklat. Ekspresi Ki-67 dinyatakan dalam indeks proliferasi Ki-67 dengan cara menghitung jumlah inti sel yang berwarna coklat pada 1000 sel tumor, dan hasilnya dikalikan dengan 100%. Data hasil penelitian disajikan dalam bentuk tabel dan gambar. Perbedaan ekspresi Ki-67 akan diuji secara statistik dengan menggunakan *t-test*. Perbedaan ekspresi Ki-67 ini akan dianggap bermakna jika $p < 0,05$.

HASIL

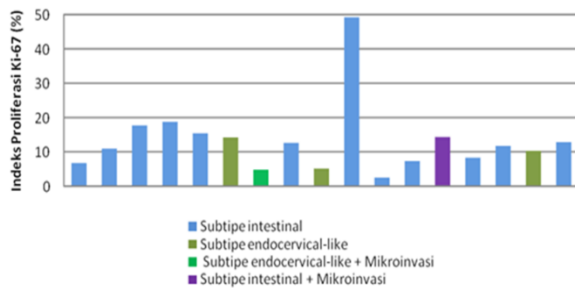
Pada penelitian ini didapatkan 42 kasus tumor epitelial musinosa ovarium, yang terdiri atas 17 kasus *borderline* dan 25 kasus ganas.

Pada Tabel 1 terlihat bahwa rentang usia penderita tumor epitelial *borderline* dan ganas antara 12-76 tahun dengan kelompok usia terbanyak adalah 41-50 tahun (28,6%). Subtipe tumor epitelial musinosa *borderline* terbanyak adalah *intestinal type*. Dari 17 kasus

tumor epitelial musinosa *borderline* hanya ditemukan 2 kasus dengan invasi ke stroma, masing-masing 1 kasus untuk tipe intestinal dan *endocervical like*.

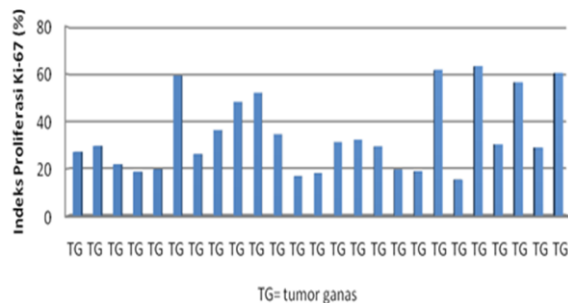
Tabel 1. Karakteristik usia dan histopatologik.

Karakteristik	F	%
Kelompok usia (tahun)		
11 – 20	2	4,8
21 – 30	8	19,0
31 – 40	6	14,3
41 – 50	12	28,6
51 – 60	6	14,3
61 – 70	5	11,9
71 – 80	3	7,1
Subtipe tumor epitelial musinosa <i>borderline</i>		
<i>Intestinal type</i>	13	76,5
<i>Endocervical like type</i>	4	23,5
Tumor epitelial musinosa <i>borderline</i>		
Invasi stroma (+)	2	11,8
Invasi stroma (-)	15	88,2



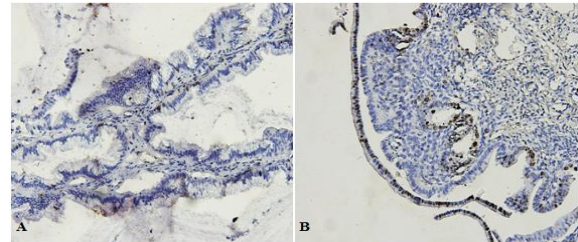
Gambar 1. Indeks proliferasi Ki-67 pada tumor epitelial musinosa *borderline* ovarium.

Pada Gambar 1 terlihat ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial musinosa ovarium *borderline* berkisar antara 2,5%-49,2% dengan ekspresi tertinggi pada 1 kasus tipe intestinal. Pada tumor epitelial musinosa ovarium *borderline* dengan mikroinvasi justru ekspresi Ki-67 berada pada rentang di atas.

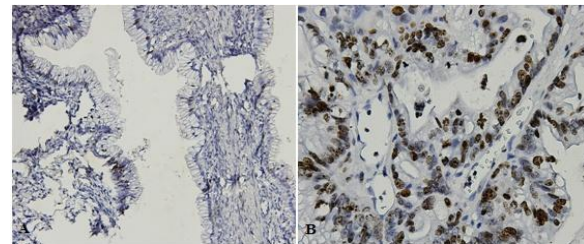


Gambar 2. Indeks proliferasi Ki-67 tumor epitelial ganas tipe musinosa ovarium.

Ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial tipe musinosa ovarium ganas bervariasi antara 15,3%-63,4%, dengan rentang yang masih lebih tinggi dibanding tipe *borderline*.



Gambar 3. Indeks proliferasi Ki-67 pada tumor epitelial *borderline* tipe musinosa ovarium. A. Indeks proliferasi Ki-67 2,5% (200x). B. Indeks proliferasi Ki-67 49,2% (200x).



Gambar 4. Indeks proliferasi Ki-67 pada tumor epitelial ganas tipe musinosa ovarium. A. Indeks proliferasi Ki-67 15,3% (200x). B. Indeks proliferasi Ki-67 63,4% (400x).

Tabel 2. Perbedaan ekspresi Ki-67 antara tumor epitelial *Borderline* dan tumor ganas tipe musinosa ovarium.

Tumor epitelial musinosa ovarium	f	Rata-rata indeks proliferasi Ki-67(%)	SD	p
<i>Borderline</i>	17	13,088	10,373	0,000
Ganas	25	34,268	16,014	

Tumor epitelial musinosa ovarium *borderline* memiliki rata-rata indeks proliferasi Ki-67 yang lebih rendah (13,088%) dibandingkan dengan rata-rata indeks proliferasi Ki-67 tumor epitelial ganas tipe musinosa ovarium (34,268%). Berdasarkan uji *t-test* didapatkan perbedaan ekspresi Ki-67 yang bermakna antara tumor epitelial *borderline* dengan tumor ganas tipe musinosa ovarium ($p < 0,05$).

DISKUSI

Pada penelitian ini didapatkan usia terbanyak penderita tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe musinosa ovarium adalah pada kelompok usia 41-50 tahun, rentang usia 12-76 tahun, dengan rata-rata usia 45,2 tahun. Hasil ini tidak jauh berbeda dengan literatur yang menyatakan bahwa tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe musinosa ovarium dapat timbul pada rentang usia yang lebar, yaitu mulai usia *premenarcho* sampai *postmenopause*, dengan puncak insiden pada usia reproduktif. Nucci dkk melaporkan puncak insiden pada usia yang sedikit lebih tua, yaitu 50-55 tahun. Longacre dan Gilks melaporkan usia rata-rata yang hampir sama dengan penelitian ini, yaitu 45 tahun.^{2,8}

Tumor epitelial *borderline* tipe musinosa ovarium yang menjadi subjek penelitian ini terdiri dari 13 kasus (76,5%) sub tipe intestinal dan 4 kasus (23,5%) sub tipe *endocervical-like*. Hasil ini sesuai dengan beberapa literatur yang menyatakan bahwa sub tipe intestinal adalah sub tipe yang paling sering ditemukan pada tumor epitelial *borderline* tipe musinosa ovarium. Penelitian ini mendapatkan jumlah sub tipe intestinal yang sedikit lebih rendah dan jumlah sub tipe *endocervical-like* yang sedikit lebih tinggi daripada jumlah yang dilaporkan dalam literatur, yaitu sub tipe intestinal 85%-95%, dan sub tipe *endocervical-like* 5%-15% dari seluruh tumor epitelial *borderline* tipe musinosa ovarium.^{2,3,8,12} Fokus mikroinvasi terdapat pada 2 kasus tumor epitelial *borderline*, yaitu 1 kasus pada sub tipe intestinal dan 1 kasus pada sub tipe *endocervical-like*. Hal ini sesuai dengan pendapat Longacre dan Gilks, dan Seidman dkk, yang menyatakan bahwa mikroinvasi pada tumor epitelial *borderline* tipe musinosa ovarium dapat timbul pada sub tipe intestinal dan *endocervical-like*.^{8,9}

Ekspresi Ki-67 positif pada semua kasus tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe musinosa ovarium. Hal ini juga dilaporkan oleh Kamal dkk.¹² Warna coklat yang diamati pada inti sel tumor mulai dari warna coklat granuler sampai warna coklat yang difus, dengan intensitas lemah sampai kuat. Mita dkk juga melaporkan hal yang sama dengan penelitian ini.¹³ Bervariasinya warna coklat yang timbul pada inti sel kemungkinan disebabkan oleh kadar antigen Ki-67 yang berbeda-beda pada fase siklus sel yang berbeda. Kadar antigen Ki-

67 rendah pada fase G1 dan S, dan mencapai puncak pada fase M. Pada akhir fase M (anafase dan telofase) akan terjadi penurunan kadar antigen Ki-67.¹⁴

Pada penelitian ini didapatkan ekspresi Ki-67 (indeks proliferasi Ki-67) yang bervariasi pada tumor epitelial tipe musinosa ovarium, yaitu 2,5%-49,2% pada tumor *borderline*, dan 15,3%-63,4% pada tumor ganas. Kamal dkk melaporkan indeks proliferasi Ki-67 tumor epitelial *borderline* terendah yang hampir sama dengan penelitian ini, yaitu 3%, dan indeks proliferasi Ki-67 tertinggi yang lebih rendah dari penelitian ini, yaitu 18%. Gursan dkk, melaporkan indeks proliferasi Ki-67 0,2%-61,2% pada tumor epitelial *borderline* dan 0,4%-84% pada tumor ganas. Indeks proliferasi Ki-67 pada tumor epitelial *borderline* >50% seperti yang dilaporkan oleh Gursan dkk tidak ditemukan pada penelitian ini dan beberapa penelitian lain.¹⁵⁻¹⁷ Pada penelitian ini, tumor epitelial *borderline* dengan mikroinvasi memberikan hasil indeks proliferasi Ki-67 yang hampir sama dengan tumor epitelial *borderline* tanpa mikroinvasi. Hal ini mungkin terjadi karena tumor epitelial *borderline* dengan mikroinvasi memiliki perangai biologi yang hampir sama dengan tumor epitelial *borderline* tanpa mikroinvasi.⁵

Bervariasinya indeks proliferasi Ki-67 ini kemungkinan disebabkan oleh sifat antigen Ki-67 yang tidak diekspresikan pada fase istirahat (G0). Sel hanya akan mengekspresikan Ki-67 pada fase G1, S, G2 dan M, namun kadar antigen Ki-67 pada masing-masing fase siklus sel ini tidak sama.¹⁴ Selain itu, bervariasinya indeks proliferasi Ki-67 ini kemungkinan juga disebabkan oleh patogenesis tumor epitelial musinosa. Menurut teori yang dikemukakan, tumor ganas tipe musinosa kemungkinan berasal dari tumor jinak, menjadi tumor *borderline* dengan atau tanpa karsinoma intraepitelial, dan akhirnya menjadi tumor ganas (mirip tahapan adenoma-adenokarsinoma kolorektal). Sehingga pada tumor ganas masih dapat kita temukan adanya bagian tumor jinak dan *borderline* yang memiliki tingkat proliferasi sel lebih rendah dari tumor ganas, begitu juga pada tumor *borderline* masih ditemukan bagian tumor jinak dengan tingkat proliferasi sel lebih rendah.¹⁸

Pada penelitian ini didapatkan 1 kasus tumor epitelial *borderline* dengan indeks proliferasi Ki-67 49,2%. Hasil penelitian yang melaporkan tumor epitelial *borderline* dengan indeks

proliferasi Ki-67 tinggi juga pernah dilaporkan oleh Gursan dkk yang mendapatkan indeks proliferasi Ki-67 tertinggi 61,2% pada tumor epitelial *borderline*.¹⁵ Meskipun demikian, masih terdapat kemungkinan bahwa sebenarnya tumor ini merupakan tumor epitelial ganas tipe musinosa, dengan area yang memperlihatkan invasi sel tumor ke stroma tidak terambil pada waktu pembedahan jaringan untuk pemeriksaan histopatologi. Lee dkk dan Nucci dkk menyatakan bahwa area tumor ganas pada tumor musinosa dapat terbatas dan berupa fokus kecil, sehingga disarankan pengambilan potongan jaringan yang banyak pada tumor musinosa untuk pemeriksaan histopatologi. Lee dkk menyarankan pengambilan 1 potongan setiap 1-2 cm diameter tumor, dan mengambil semua area yang dicurigai.^{2,19}

Berdasarkan uji *t-test* dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 antara tumor epitelial *borderline* dengan tumor ganas tipe musinosa ovarium ($p < 0,05$) pada penelitian ini. Beberapa peneliti lain juga melaporkan hal yang sama, dan dinyatakan juga bahwa Ki-67 merupakan petanda yang sangat bermanfaat untuk membedakan antara tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe musinosa.^{12,20}

Beberapa peneliti lain juga melaporkan bahwa perbedaan indeks proliferasi Ki-67 pada tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas ini bermakna secara statistik. Namun pada berbagai penelitian Ki-67 pada tumor musinosa ovarium, belum ada yang melaporkan batas nilai indeks proliferasi Ki-67 untuk tumor *borderline* dan tumor ganas.^{15,17,20}

Timbulnya perbedaan indeks proliferasi Ki-67 antara tumor epitelial *borderline* dan tumor ganas tipe musinosa ovarium dapat disebabkan oleh peningkatan proliferasi sel pada tumor ganas dibandingkan dengan tumor *borderline*. Perbedaan tingkat proliferasi sel ini kemungkinan disebabkan oleh adanya mutasi KRAS, yang menyebabkan aktivasi yang berkelanjutan dari jalur transduksi sinyal MAPK yang mengatur proliferasi dan diferensiasi sel, akibatnya terjadi peningkatan proliferasi dan diferensiasi sel. Tingkat mutasi KRAS pada tumor epitelial ganas lebih tinggi daripada tumor *borderline* tipe musinosa ovarium.²¹

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna antara ekspresi Ki-67 pada tumor epitelial ovarium musinosa *borderline* dan ganas, artinya Ki67 bisa membantu penentuan diagnosis dan prognosis tumor ganas ovarium bila digabungkan dengan stadium FIGO dan grading mikroskopik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ghartimagar D, Gosh A, Ranabhat S, Talwar OP. Surface Epithelial Tumors of Ovary: An Analysis in a Tertiary Referral Hospital. *J Pathol Nepal*. 2013; 3: 397-402.
2. Nucci MR, Crum CP, Lee KR. The Pathology of Pelvic-Ovarian Epithelial (Epithelial-Stromal) Tumors. In: Nucci MR, Crum CP, Lee KR, editors. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011. p. 847-61.
3. Weidner N, Dabbs DJ, Peterson M. Ovaries. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editors. *Modern Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p.1368-71.
4. Vereczkey I, Toth E, Orosz Z. Diagnostik problems of ovarian mucinous borderline tumors. *Magy Onkol*. 2009; 53: 127-33.
5. Seidman JD, Kurman RJ. Benign, proliferative non invasive (Borderline), and invasive epithelial tumors of the ovary. *Glob Libr Wom Med*. 2008; 7: 15-26.
6. Patrono MG, Minig L, Padilla ID, Romero N, Moreno JFR, Donas JG. Borderline tumours of the Ovary, Current Controversies Regarding their Diagnosis and Treatment. *eCancer*. 2013; 7: 1-11.
7. Khoo JJ. A Study of proliferating cell nuclear antigen expression in benign, borderline and malignant epithelial tumours of ovary. *Med J Malaysia*. 2002; 57: 161-8.
8. Longacre TA, Gilks GB. Surface epithelial stromal tumors of the ovary. In: Nucci MR, Olivia E, editors. *Gynecologic Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 293-423.
9. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman RJ. Surface Epithelial Tumors of the Ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 6th ed. New York: Springer; 2011. p. 680-748.

10. Prat J. Ovarian Carcinomas: Five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012; 460: 237-49.
11. Le Page C, Huntsman DDG, Provencher DM, Mes-Masson AM. Predictive and prognostic protein biomarkers in epithelial ovarian cancer: Recommendation for future studies. *Cancers.* 2010; 2: 913-54.
12. Kamal CK, Simionescu CE, Margaritescu CL, Stepan A. P53 and Ki-67 immun-expression in mucinous malignant ovarian tumors. *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53: 799-803.
13. Mita S, Nakai A, Maeda S, Takeshita T. Prognostic significance of Ki-67 antigen immunostaining (MIB-1 Monoclonal Antibody) in Ovarian Cancer. *J Nippon Med Sch.* 2004; 71: 384-91.
14. Jonat W, Arnold N. Is the Ki-67 labelling indeks ready for clinical use? *Annals Oncol.* 2011; 22: 500-2.
15. Gursan N, Sipal S, Calik M, Gundogdu C. P53, Bcl-2, Ki-67 Li (Labeling Index) status in benign, proliferative, and malignant ovarian surface epithelial neoplasms. *Eurasian J Med.* 2009; 41: 10-4.
16. Min KW, Park MH. The expression of c-erbB-2, EGFR, P53 and Ki-67 in ovarian borderline tumors and carcinomas of the ovary. *Korean J Pathol.* 2007; 41: 296-306.
17. Giurgea LN, Ungureanu C, Mihailovici MS. The immunohistochemical expression of p53 and Ki-67 in ovarian epithelial borderline tumors. Correlation with clinicopathological factors. *Rom J Morphol Embryol.* 2012; 53: 967-73.
18. Kelemen LE, Kobel M. Mucinous carcinoma of the ovary and colorectum: Different organ, same dilemma. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 1071-80.
19. Lee KR, Tavassoli FA, Prat J, Dietel M, Gersell DJ, Karseladze AI, *et al.* Surface Epithelial-Stromal Tumours. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Pathology and Genetic of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2003. p. 124-9.
20. Aune G, Stunes AK, Tingulstad S, Salvesen O, Syversen U, Torp SH. The proliferation markers Ki-67/MIB-1, phosphohistone H3, and survivin may contribute in the identification of aggressive ovarian carcinomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2011; 4: 444-53.
21. Dobrzycka B, Terlikowski SJ, Kowalczyk O, Niklinska W, Chyczewski L, Kulikowski M. Mutations in KRAS gene in ovarian tumors. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009; 47: 221-4.