

# Eksresi HER-2/neu dan Ki-67 pada Karsinogenesis Endometrium

Febrina Diah Puspitasari, Faroek Hoesin, Dyah Fauziah

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
Surabaya

## ABSTRAK

### Latar belakang

Karsinoma pada endometrium merupakan keganasan terbanyak pada organ genitalia wanita. Di RSUD Dr. Soetomo, karsinoma pada endometrium merupakan kasus terbanyak kedua pada organ genitalia wanita. HER-2/neu adalah reseptor faktor pertumbuhan dalam salah satu tahap siklus sel. Protein Ki-67 adalah marker molekuler yang berguna untuk menentukan *growth fraction* pada sel tumor selama fase aktif siklus sel. Peran overekspresi HER-2/neu dan Ki-67 pada karsinogenesis di karsinoma endometrium belum jelas. Penelitian ini untuk menentukan perbedaan ekspresi HER-2/neu dan Ki-67 pada endometrium normal fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan karsinoma endometrium endometrioid.

### Metode

Penelitian ini menggunakan desain *cross-sectional*. Populasi dan sampel penelitian semua penderita yang diambil dari arsip Departemen/SMF/Instalasi Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/RSUD. Dr. Soetomo Surabaya selama periode 1 Januari sampai 31 Desember 2011. Sampel endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan endometrioid karsinoma endometrium dikumpulkan dan diberi pewarnaan immunohistokimia dengan HER-2/neu dan Ki-67. Analisa statistik menggunakan uji Kruskal-Wallis, dan dilanjutkan dengan uji Mann Whitney.

### Hasil

Didapatkan 9 sampel kelenjar endometrium fase proliferasi, 18 sample *simple hyperplasia without atypia*, dan 18 sampel Karsinoma endometrium jenis endometrioid. Analisa statistik menunjukkan tidak terdapat perbedaan yang bermakna ekspresi HER-2/neu pada kelenjar endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan endometrioid karsinoma endometrium ( $p=0,054$ ) tapi terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 pada kelenjar endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan endometrioid karsinoma endometrium ( $p=0,001$ ).

### Kesimpulan

Tidak terdapat perbedaan bermakna ekspresi Her-2 pada kelenjar endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan endometrioid karsinoma endometrium. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 pada kelenjar endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan endometrioid karsinoma endometrium.

**Kata kunci:** endometrioid, endometrium, HER-2/neu, Ki-67, *simple hyperplasia without atypia*.

## ABSTRACT

### Background

Endometrial cancer is the most prevalent gynecological cancer in the Western World. In Dr. Soetomo Hospital, endometrial carcinoma is the second commonest cancer affecting women. HER-2/neu is a receptor on the cell surface which activate cellular proliferation. Ki-67 protein is present in the nucleus of cells that are actively undergoing proliferation. The role of HER-2/neu and Ki-67 overexpression in carcinogenesis of endometrial carcinoma is not clear. This study is to determine the difference of HER-2/neu and Ki-67 expression in normal endometrium, simple hyperplasia without atypia, and endometrial carcinoma endometrioid.

### Methods

This study used cross sectional design. Samples were retrieved from Pathology archives at Dr. Soetomo Hospital during January 2011-December 2011. Normal endometrium in proliferation phase, simple hyperplasia without atypia, and endometrial carcinoma endometrioid were collected and stained with immunohistochemistry using HER-2/neu and Ki-67. Statistical analysis with Kruskal-Wallis and Mann Whitney were performed.

### Result

There were 9 samples with glandular proliferation, 18 samples with simple hyperplasia without atypia, and 18 samples with endometrial carcinoma endometrioid type. Statistical analysis showed no significant difference of HER-2/neu expression in proliferation phase, simple hyperplasia without atypia, and endometrial carcinoma endometrioid ( $p=0.054$ ) but Ki-67 expression had significant difference in proliferation phase, simple hyperplasia without atypia, and endometrial carcinoma endometrioid ( $p=0.001$ ).

### Conclusion

There was not significant difference in HER-2/neu expression but significant difference in Ki-67 expression on glandular proliferation, simple hyperplasia without atypia, and endometrial carcinoma endometrioid.

**Key words :** endometrioid, endometrium, HER-2/neu, Ki-67, simple hyperplasia without atypia.

## PENDAHULUAN

Karsinoma pada endometrium merupakan keganasan terbanyak pada organ genitalia wanita di Negara Barat. Angka kejadian sekitar 10-20 per 100.000 orang setiap tahun.<sup>1,2</sup> Di RSUD. Dr. Soetomo, karsinoma endometrium jenis endometrioid merupakan kasus terbanyak kedua pada organ genitalia wanita yaitu sebanyak 120 kasus dalam rentang tahun 2006 hingga tahun 2010.<sup>3</sup> Jumlahnya makin lama makin meningkat dengan angka kematian yang cukup tinggi. Meningkatnya pasien yang terdiagnosa karsinoma endometrium jenis endometrioid diikuti pula dengan meningkatnya pasien dengan diagnosa *simple hyperplasia without atypia* (SHWA). Diagnosa ini diduga merupakan *pre malignant* yang diharapkan ada terapi lanjutan untuk mencegah terjadinya suatu karsinoma. Diagnosa karsinoma endometrium jenis endometrioid bisa ditemukan pada wanita baik pre maupun postmenopause, akan tetapi 80% pada wanita postmenopause (sekitar usia 60 tahun). Beberapa faktor etiologi yang diduga berhubungan dengan terjadinya karsinoma endometrium, antara lain mendapat terapi hormonal estrogen (siklus anovulasi), obesitas, pasien dengan riwayat *polycystic ovarian syndrome*, dan atau resisten terhadap insulin. Tipe yang terbanyak adalah karsinoma endometrium jenis endometrioid sekitar 80% dari total kasus karsinoma endometrium.<sup>2,3</sup>

Dikarenakan jumlah kasus yang semakin meningkat diikuti dengan meningkatnya angka kematian, maka diperlukan pemeriksaan tambahan yaitu imunohistokimia untuk membantu diagnosa dan menentukan prognosa. HER-2/neu merupakan pemeriksaan imunohistokimia yang rutin pada kanker payudara sebagai penentu terapi selanjutnya. HER-2/neu adalah reseptor faktor pertumbuhan (*growth factor receptor*) dalam salah satu tahap siklus sel. Ikatannya dengan ligand menyebabkan aktivasi jalur transduksi sinyal intrasel, utamanya jalur RAS/MAP kinase yang selanjutnya mengaktivasi faktor transkripsi dalam inti sel, dan pada akhirnya memicu proliferasi sel.<sup>4</sup> Berbagai penelitian pada kanker payudara dan kanker kelenjar liur yang menemukan bahwa tingginya level HER-2/neu pada sel kanker akan memberikan prognosa lebih buruk.<sup>5</sup>

Salah satu perubahan dasar pada sel kanker adalah adanya proliferasi sel yang tidak terkendali. Adanya aktivasi reseptor faktor per-

tumbuhan (*growth factor receptor*) merupakan salah satu tahap dalam proliferasi sel.<sup>6</sup> Protein Ki-67 adalah marker molekuler yang berguna untuk menentukan *growth fraction* pada sel tumor selama fase aktif siklus sel. Pemeriksaan imunohistokimia untuk mengukur Ki-67 merupakan metode yang paling sering digunakan untuk mengevaluasi proliferasi sel dan menentukan agresivitas tumor.<sup>5,6</sup> Tetapi peran HER-2/neu dengan Ki-67 pada kelenjar endometrium normal fase proliferasi, *simple hyperplasia* tanpa atipik, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid belum diketahui. Oleh sebab itu pemeriksaan HER-2/neu dan Ki-67 sangat diperlukan untuk mendeteksi dini keganasan endometrium sekaligus menentukan prognosinya.

Tujuan penelitian ini adalah mengetahui perbedaan ekspresi HER-2/neu dan Ki-67 pada kelenjar endometrium normal fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid.

## METODE PENELITIAN

### Pulasan imunohistokimia.

Penelitian ini menggunakan desain potong lintang (*cross-sectional*). Dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal HER-2/neu klon CB11 (Biocare, USA) menggunakan pengenceran 1:50 dan antibodi Ki-67 (Biocare, USA) menggunakan pengenceran 1:100. Ekspresi protein *HER-2/neu* dinilai secara visual dengan mikroskop cahaya binokular dan dibuat skor semikuantitatif dengan menghitung intensitas dan persentase membran sel tumor yang terpulsa sempurna pada pembesaran objektif 40x (lapangan pandang besar). Penentuan skor berdasarkan *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologist guideline recommendation for human EGFR 2 testing in breast cancer* : Skor 0=negatif (tidak terpulsa atau terpulsa sangat lemah pada <10% membran sitoplasma sel tumor), skor 1+= negatif (terpulsa lemah, fokal, tidak komplit pada >10% membran sitoplasma sel tumor), skor 2+= equivocal (terpulsa lemah-sedang, komplit pada >10% membran sitoplasma sel tumor), skor 3+= positif (terpulsa kuat dan komplit pada >10% atau 30% membran sitoplasma sel tumor).<sup>7</sup> Ekspresi protein Ki-67 dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokular pembesaran 400x pada daerah yang intinya tercatat paling

banyak sedikitnya 1.000 sel tumor dan dilaporkan dalam persen.

**Sampel penelitian**

Mengumpulkan blok dan sediaan kemudian dilakukan pulasan HE dengan menggunakan teknik Meyer pada pemeriksaan histopatologi penderita dengan gambaran kelenjar endometrium normal fase proliferasi, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid dari arsip formulir pemeriksaan Patologi Anatomi di Departemen Patologi Anatomi RSUD. Dr. Soetomo Surabaya selama periode 1 Januari sampai 31 Desember 2011.

**Analisa statistik**

Perbedaan ekspresi HER-2/neu dan Ki-67 pada ketiga kelompok sampel dianalisa secara statistik menggunakan perangkat lunak *statistical package for the social sciences* (SPSS). Untuk mengetahui perbedaan ekspresi HER-2/neu dan Ki-67 pada ketiga kelompok sampel digunakan uji Kruskal-Wallis. Jika signifikansinya lebih kecil atau sama dengan 0,05 ( $p \leq 0,05$ ) maka terdapat perbedaan bermakna antara variable yang diteliti sehingga dapat diteruskan dengan uji Mann Whitney.

**HASIL**

Selama periode 1 Januari 2011 hingga 31 Desember 2011 di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya didapatkan sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan perhitungan sampel dengan Simple Random Sampling sebanyak: 9 sampel untuk kelenjar endometrium fase proliferasi, 18 sampel untuk SHWA, dan 18 sampel untuk karsinoma endometrium jenis endometrioid.

Tabel 1. Karakteristik sampel berdasarkan usia, status perkawinan, dan jumlah anak.

Penilaian	Jumlah (%)
Usia (tahun)	
• 26-35 tahun	2 (4,44)
• 36-45 tahun	22 (48,8)
• 46-55 tahun	12 (26,6)
• $\geq 56$ tahun	9 (20,0)
Status Perkawinan	
• Menikah	37 (82,2)
• Tidak menikah	8 (17,7)
Jumlah Anak	
• < 3	18 (40,0)
• 3 s/d 5	25 (55,5)
• > 5	2 (4,44)

Tabel 1 di atas menunjukkan bahwa usia penderita paling banyak terdapat pada rentang 36-45 tahun (22 kasus/48,8%). Sebagian besar penderita dengan status perkawinannya adalah menikah (37 kasus/82,2%), akan tetapi status tidak menikah mayoritas merupakan karsinoma endometrium jenis endometrioid (8 kasus/17,7%). Penderita dengan jumlah anak antara 3-5 yang paling banyak didapatkan (25 kasus/55,5%).

Tabel 2. Ekspresi HER-2/neu pada jenis kelenjar endometrium.

Skor HER-2	Jenis endometrium			Total
	Proliferasi	SHWA	Karsinoma	
0	7 (15,55%)	15 (33,33%)	6 (13,33%)	28 (62,22%)
1+	2 (4,45%)	3 (6,67%)	9 (20%)	14 (31,11%)
2+	0 (0%)	0 (0%)	3 (6,67%)	3 (6,67%)
Total	9 (20%)	18 (40%)	18 (40%)	45 (100%)

Dari Tabel 2 di atas, dapat dilihat bahwa (62,22%) memiliki skor 0, ada 3 penderita karsinoma endometrium memiliki skor 2+ (6,67%). Hasil analisa statistik menggunakan Kruskal-Wallis didapatkan hasil  $p=0,054$  ( $<0,05$ ), yang berarti hipotesa penelitian ini ditolak, yaitu tidak terdapat perbedaan ekspresi HER-2/neu pada kelenjar endometrium fase proliferasi, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid.

Tabel 3. Ekspresi Ki-67 pada jenis kelenjar endometrium.

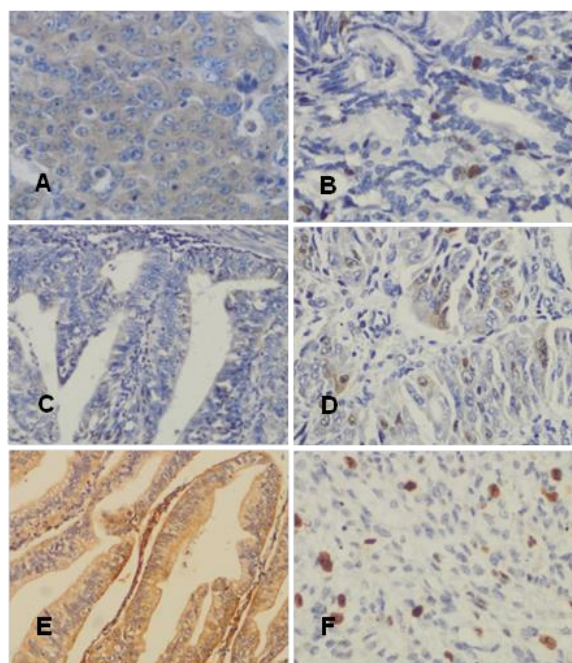
Jenis endometrium	Persentase				
	0-20	21-40	41-60	61-80	81-100
Normal	100%	0%	0%	0%	0%
SHWA	88%	5%	5%	0%	0%
Karsinoma endometrium	72%	2%	0%	5%	0%

Dari Tabel 3 di atas, dapat dilihat ekspresi Ki-67 pada kelenjar endometrium normal sebanyak 100% dalam range 0%-20%. Sedangkan pada SHWA dan karsinoma endometrium jenis endometrioid cenderung fluktuatif sebanyak 88% dan 72% dalam range 0%-20%. Hasil analisa statistik menggunakan Kruskal-Wallis pada indeks proliferasi Ki-67, didapatkan hasil  $p=0,001$  ( $<0,05$ ) yaitu terdapat perbedaan ekspresi Ki-67 pada kelenjar endometrium fase proliferasi, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid.

Tabel 4. Nilai p Ki-67 untuk tiap-tiap variable penelitian menggunakan Mann-Whitney.

	Proliferasi	SHWA
Proliferasi	-	-
SHWA	0,495	-
Karsinoma	0,005	0,002

Dari Tabel 4 dapat dilihat bahwa antara variabel proliferasi dengan SHWA memiliki nilai  $p=0,495$  (tidak signifikan), antara variabel proliferasi dan karsinoma memiliki nilai  $p=0,005$  (signifikan), dan antara variabel SHWA dengan karsinoma memiliki nilai  $p=0,002$  (signifikan).



Gambar 1. Ekspresi HER-2/neu dan Ki-67. Fase proliferasi dengan HER-2/neu (A), Ki-67 (B), SHWA dengan HER-2/neu (C), Ki-67 (D), Endometrioid dengan HER-2/neu (E), Ki-67 (F). (Pembesaran 400x).

**DISKUSI**

Pada sel normal, HER-2/neu merupakan salinan kombinasi dari heterodimer c-erb-2, sehingga menghasilkan intensitas negatif sampai positif lemah. Adanya overekspresi dari HER-2/neu diasosiasikan dengan agresivitas suatu tumor, termasuk tumor payudara, ovarium, prostat, cervix, dan endometrium. Overekspresi HER-2/neu pada karsinoma endometrium jenis endometrioid dilaporkan sekitar 10-40% dan diasosiasikan dengan prognosis yang buruk, termasuk stadium yang lanjut, grade yang tinggi, dan survival yang buruk. Berdasarkan penelitian

yang dilakukan Brys *et al.* terdapat perbedaan yang signifikan antara HER-1 dan HER-2/neu mRNA dengan karsinoma endometrium jenis endometrioid dibandingkan dengan endometrium normal.<sup>8</sup> Khalifa *et al.* (1994) melaporkan bahwa HER-2/neu berhubungan secara signifikan dengan kedalaman invasi pada myometrium. Sementara Coronado *et al.* menemukan nilai overekspresi HER-2/neu lebih tinggi pada stadium dini dibandingkan stadium lanjut.<sup>9</sup> Cianciulli juga melaporkan bahwa overekspresi HER-2/neu dan amplifikasinya berkorelasi signifikan terhadap stadium karsinoma endometrium dan kedalaman invasi myometrium.<sup>10</sup> Tidak seperti pada karsinoma payudara, HER-2/neu pada karsinoma endometrium dapat digunakan sebagai penanda prognosis individual tanpa disertai adanya amplifikasi gen. Hal ini telah dibuktikan oleh Morrison, yang meneliti secara kohort pada pasien karsinoma endometrium, bahwa dengan skor HER-2/neu 2+ menunjukkan derajat differensiasi dan stadium yang buruk.<sup>11</sup> Jadi tidak seperti karsinoma payudara dengan hasil HER-2/neu skor 2+ membutuhkan FISH untuk menentukan amplifikasi gen nya, pada karsinoma endometrium skor 2+ sudah merujuk pada prognosis yang jelek.<sup>12</sup>

Penelitian ini melihat perbedaan ekspresi HER-2/neu pada tiga kelompok, yaitu kelompok kelenjar endometrium fase proliferasi, *simple hyperplasia without atypia*, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid. Hasil penelitian menunjukkan tidak adanya perbedaan yang signifikan ( $p=0,054$ ) antara tiga kelompok tersebut.

Penelitian yang sama telah dilakukan oleh Rasty, yang melihat ekspresi HER-2/neu pada endometrium normal, hiperplasia endometrium dan karsinoma endometrium serta menghubungkan karsinoma endometrium dengan stadium dan gambaran histopatologinya.<sup>13</sup> Penelitian lain yang sama juga dilakukan bahwa karsinoma endometrium jenis endometrioid yang grade tinggi dengan simple hiperplasia memberikan gambaran overekspresi HER-2/neu yang sama skor 2+.<sup>4,9</sup>

Pada jurnal-jurnal yang mengungkapkan tentang molekuler karsinoma endometrium jenis endometrioid menyebutkan bahwa karsinoma endometrium jenis endometrioid (adenokarsinoma endometrium tipe 1) dikarakteristikan oleh berbagai macam penyimpangan genetik, yang paling sering adalah PTEN sekitar

50-80%.<sup>1,6</sup> Sementara pada adenokarsinoma endometrium tipe 2, dikaitkan dengan penyimpangan genetic p53, p16 dan HER-2/neu. Overekspresi dan amplifikasi gen HER-2/neu terjadi sekitar 45-70% pada serous carcinoma, dan hanya 10-30% teroverekspresi pada adenokarsinoma endometrium tipe 1.<sup>6</sup> Teori molekuler tersebut dapat menjelaskan penelitian ini, yaitu ditemukannya mayoritas HER-2/neu pada karsinoma endometrium jenis endometrioid memiliki skor 0 dan +1.

Kemampuan sel tumor untuk berproliferasi merupakan fondasi untuk pertumbuhan tumor, sehingga jika dapat menilai kemampuan proliferasi sel, dapat digunakan sebagai tambahan informasi mengenai prognosis dari kanker tersebut. Antigen Ki-67 tersedia pada semua stadium pembelahan kecuali G<sub>0</sub>, sehingga dapat digunakan sebagai marker dari proliferasi sel.<sup>14</sup> Ki-67 selain sebagai marker dari proliferasi, dapat digunakan juga sebagai penanda untuk menentukan prognosis. Berdasarkan penelitian yang dilakukan Peiro *et al*, bahwa Ki-67 meningkat seiring dengan peningkatan usia, stadium berdasarkan FIGO, kedalaman invasi myometrium, serta angka survival yang lebih pendek.<sup>12</sup> Hal yang sama juga dilaporkan oleh Salvensen, bahwa Ki-67 signifikan berhubungan terhadap stadium FIGO, kedalaman invasi, serta tipe histologisnya. Pada tahun berikutnya Salvensen melaporkan adanya hubungan yang signifikan antara Ki-67 dan p53 sebagai penanda prognosis individual pada karsinoma endometrium.<sup>14</sup>

Pada penelitian ini didapatkan hasil yang signifikan ( $p=0,01$ ) menggunakan Ki-67, yang artinya terdapat perbedaan yang signifikan antara kelenjar endometrium fase proliferasi, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid. Sementara Balan telah membuktikan bahwa overekspresi dari cyclin D1 dan Ki-67 yang semakin meningkat pada kelenjar endometrium normal, hiperplasia endometrium, hingga karsinoma endometrium berperan dalam proses terjadinya keganasan.<sup>6</sup>

#### **KESIMPULAN**

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan tidak bermakna ekspresi HER-2/neu pada kelenjar endometrium normal, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid. Terdapat perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 pada kelenjar endometrium

normal, SHWA, dan karsinoma endometrium jenis endometrioid.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Kumar V, Fausto N, Aster JC. Pathologic Basis of Disease, 8<sup>th</sup>ed, Philadelphia: Saunders E; 2010.
2. Mills Stacey E. Histology for Pathologists. 3<sup>th</sup>ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2007.
3. Kusumowardojo, Panuwun T. Beberapa Aspek Sitologi & Histologi Kanker Payudara, Indonesian Issue on Breast Cancer I. Surabaya; 2004. hal. 1-17.
4. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. Cancer Control. 2009; 16: 8-13.
5. Osborne C, Wilson P, Tripathy D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer : Potential Diagnostic and Therapeutic Application. Oncologist. 2004; 9: 361-77.
6. Balan R, Amalinei C, Crauciuc E, Caruntu DI, Gheorghita V, Toma O. 2008. Expression of Cyclin D1 and Ki-67 in Endometrial Hyperplasia and Carcinomas. Available on: <http://www.pubmed.org>.
7. Wolf AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, *et al*. American society of clinical oncology/ college of American pathologist guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. J Clin Oncol. 2007; 25: 118-45.
8. Hect JL, Mutter GL. Molecular and Pathological Aspect of Endometrial Carcinogenesis. J Clin Oncol. 2006; 24: 4783-91.
9. Gul AE, Keser SH, Barisik NO, Kandemir NO, Cakir C, Senu S, *et al*. The Relationship of c-erbB2 Expression with Estrogen Receptor and Progesterone Receptor and Prognostic Parameters in Endometrial Carcinomas. Diagn Pathol. 2010; 5: 13.
10. Cianciulli AM, Guadagni F, Marzano R, Benevolo M, Merda R, Giannarelli D, *et al*. HER-2/neu Oncogene Amplification and Chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein expression and conventional pathological parameters. J Exp Clin Cancer Res. 2003; 22: 265-71.

11. Morrison C, Zanagnolo V, Ramirez N, David EC, Nicole K, Larry C, *et al.* HER-2/neu is an Independent Prognostic Factor in Endometrial Cancer: Association with Outcome in a Large Cohort of Surgically Staged Patients. *J Clin Onc.* 2006; 24: 2376-85.
12. Peiro G, Mayr D, Hillemans P, Lohrs U, Diebold J. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization, correlation with fluorescent in situ hybridization, HER-2/neu, p53, and Ki-67 protein expression and outcome. *Mod Pathol.* 2004; 17:227-87.
13. Rasty G, Murray R, Kubilis P, Benrubi G, Masood S. Expression of HER-2/neu oncogen in normal, hyperplastic and malignant endometrium. *Ann Clin Lab Sci.* 1998; 28: 138-43.
14. Salvensen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high risk patients by assessment of nuclear ki-67 expression in prospective study of endometriomal carcinoma. *Clin Cancer Res.* 1998; 4: 2779-85.