

## Hubungan antara Ekspresi Ki-67 dengan Stadium Klinis dan Derajat Histopatologis Karsinoma Sel Skuamosa Serviks

**Nita Hertati, Heni Maulani, Zulkarnain Musa, Zen Hafy**

*Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya*

*RSUP. Dr. Mohammad Hoesin*

*Palembang*

### ABSTRAK

#### Latar belakang

Kanker serviks merupakan keganasan terbanyak ketiga dan penyebab kematian terbanyak keempat pada wanita dan masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia terutama di negara berkembang. Ki-67 merupakan suatu protein prototipe pada inti sel yang mempengaruhi laju proliferasi sel sehingga dapat dijadikan sebagai ukuran progresivitas sel tumor seperti pada karsinoma sel skuamosa (KSS) serviks. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan stadium klinis dan derajat histopatologis KSS serviks.

#### Metode

Penelitian ini adalah penelitian analitik dengan desain potong lintang. Enampuluh sampel slaid berasal dari 45 jaringan biopsi dan 15 jaringan histerektomi radikal yang telah didiagnosis sebagai karsinoma sel skuamosa serviks diambil dari arsip di Bagian Patologi Anatomi RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode Januari 2008 sampai Juli 2013, untuk kemudian dilakukan pulasan dengan antibodi anti-Ki-67, diidentifikasi dan dianalisis hubungannya dengan stadium klinis dan derajat histopatologis.

#### Hasil

Ekspresi Ki-67 yang positif pada KSS serviks lebih banyak dijumpai pada kelompok umur  $\leq 50$  tahun, tipe histologis tidak berkeratin, stadium klinis lanjut (stadium IIIB) dan pada derajat histopatologis sedang. Skoring tinggi (ekspresi Ki-67  $>20\%$ ) banyak didapatkan pada stadium klinis lanjut dan derajat histopatologis sedang. Terdapat hubungan bermakna ( $p=0,034$ ) dan korelasi kuat ( $r=0,714$ ) antara stadium klinis KSS serviks dengan ekspresi Ki-67. Tidak terdapat hubungan bermakna antara derajat histopatologis KSS serviks dengan ekspresi Ki-67.

#### Kesimpulan

Makin tinggi stadium klinis KSS serviks makin tinggi ekspresi Ki-67.

**Kata kunci:** derajat histopatologis, karsinoma sel skuamosa serviks, Ki-67, stadium klinis.

### ABSTRACT

#### Background

Cervical cancer is the third most common type and the fourth most deadly cancer in women which remains a significant health problem worldwide especially in developing country. Ki-67 is a prototype protein in nuclear which influence cell proliferation rate, hence it can be used as one of parameter to evaluate progressivity of tumor cells in carcinoma cases as the cervical squamous cell carcinoma (SCC). This study aims to determine the relationship between clinical staging of cervical SCC and histopathological grading of the cervical SCC with the expression of Ki-67.

#### Methods

This was an observational study with a cross sectional design. Sixty cervical squamous cell carcinoma archive histopathological slide samples (45 biopsy specimens and 15 radical hysterectomy tissues) were collected for this study from the Anatomical Pathology Department of RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang (January 2008 to July 2013). The samples were stained with Ki-67 antibody and analyzed with respect to patient's clinical stage and histopathological grade.

#### Results

The positivity of Ki-67 expressions were more common in the age of  $\leq 50$  year-old group, in the non-keratinizing type, in the late clinical staging (stage IIIB) and in the moderately differentiated histopathological grade. High scores of the Ki-67 expressions (Ki-67  $>20\%$ ) was predominantly found in the late clinical stage and moderately differentiated histopathological grade cases. Statistically, there was a significant relationship ( $p=0.034$ ) with a strong correlation ( $r=0.714$ ) between the Ki-67 expression and the clinical stage of cervical SCC, but not histopathological grade.

#### Conclusion

The higher clinical staging of cervical SCC, the higher expression of Ki-67.

**Key words:** cervical squamous cell carcinoma, clinical staging, histopathological grade, Ki-67.

**PENDAHULUAN**

Kanker serviks merupakan keganasan ketiga terbanyak dan penyebab kematian keempat terbanyak pada wanita di seluruh dunia.<sup>1</sup> Tahun 2008 terdapat 529.800 kasus baru kanker serviks dan 275.100 kasus kematian akibat kanker serviks, 85% diantaranya terjadi di negara berkembang.<sup>1,2</sup> Data Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia tahun 2007 kanker serviks menempati urutan kedua terbanyak setelah kanker payudara. Insiden tertinggi dijumpai pada kelompok usia 45-54 tahun, yaitu 2.429 kasus.<sup>3</sup> Data di Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/Rumah Sakit Umum Pusat dr. Mohammad Hoesin Palembang menunjukkan kanker serviks dalam 5 tahun terakhir masih menempati urutan kedua teratas.

Karsinoma sel skuamosa (KSS) merupakan tipe histologis terbanyak pada karsinoma serviks.<sup>4-7</sup> Patogenesis kanker ini berkaitan erat dengan *human papillomavirus* (HPV) terutama tipe risiko tinggi. Infeksi HPV yang persisten diyakini sebagai pemicu utama proses karsinogenesis kanker serviks.<sup>4-7</sup> Karsinoma sel skuamosa (KSS) serviks yang dideteksi pada stadium awal dan dengan derajat histopatologis rendah sering dapat disembuhkan dengan operasi dan berhubungan dengan tingkat kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 80-90%. Prognosis penderita KSS serviks dengan stadium lanjut dan derajat histopatologis buruk berhubungan dengan kelangsungan hidup 5 tahun sekitar 28-45%.<sup>8-10</sup>

Meskipun penelitian mengenai kanker serviks sudah banyak dilakukan, angka kesakitan dan kematian akibat kanker serviks masih tinggi sehingga masih menjadi salah satu masalah kesehatan utama di seluruh dunia, terutama di negara berkembang. Hal ini karena pada stadium awal kanker serviks sedikit bahkan tidak menimbulkan gejala klinis sehingga penderita baru berobat saat stadium sudah lanjut. Faktor prognostik konvensional yang biasa digunakan selama ini pada kanker serviks antara lain: stadium klinis, derajat histopatologis, ukuran tumor primer, status limfoduktus, invasi limfovaskuler dan keterlibatan parametrium. Oleh karena itu diperlukan pendekatan lain untuk dapat menentukan faktor prognostik KSS serviks, seperti mengidentifikasi laju proliferasi sel tumor KSS serviks, salah satunya adalah protein Ki-67.<sup>6,7,11</sup>

Ki-67 merupakan suatu protein prototipe pada inti sel yang mempengaruhi laju proliferasi sel. Protein ini terekspresi pada sel yang sedang berproliferasi (fase G1, S, G2 dan M), tidak terekspresi pada sel yang istirahat (fase G0). Dengan demikian penilaian ekspresi protein Ki-67 dengan metode imunohistokimia sangat mungkin dapat digunakan untuk menilai aktifitas proliferasi sel tumor.<sup>6,12-14</sup>

Penggunaan protein Ki-67 sebagai faktor prognostik masih kontroversial, namun dalam konteks rencana terapi menggunakan radioterapi dan atau kemoterapi, hubungan stadium klinis dan derajat histopatologis dengan ekspresi Ki-67 pada KSS serviks memainkan peran penting dalam keputusan untuk terapi adjuvan.<sup>15-16</sup> Dari penelitian terdahulu didapatkan nilai ekspresi Ki-67 pada KSS serviks bervariasi antara 65,0% hingga 96,5%.<sup>6</sup> Klimek M *et al.* menyatakan terdapat hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan stadium klinis KSS serviks, dimana ekspresi Ki-67 yang tinggi banyak terdapat pada stadium lanjut, sedangkan Ancuta E *et al.*, Cole DJ *et al.* dan Lundqvist *et al.* menyatakan sebaliknya.<sup>17-20</sup> Ming TH *et al.* pada penelitiannya mendapatkan adanya hubungan antara ekspresi Ki-67 dan derajat histopatologis KSS serviks, makin tinggi derajat histopatologis makin tinggi ekspresi Ki-67, sementara peneliti lain menyatakan sebaliknya.<sup>21</sup>

Kontroversi hasil penelitian Ki-67 pada KSS serviks dapat disebabkan oleh faktor-faktor lain yang mungkin terlibat seperti faktor ras, faktor genetik, faktor lingkungan dan lain-lain sehingga masih diperlukan data lebih banyak lagi mengenai KSS serviks. Oleh karena itu, penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi Ki-67 dengan stadium klinis dan derajat histopatologis pada KSS serviks dengan pemeriksaan imunohistokimia. Diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi data awal untuk penelitian pengembangan selanjutnya sehingga pada akhirnya diharapkan dapat menjadi faktor yang dipertimbangkan dalam pemilihan terapi.

**METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan pendekatan potong-lintang. Sampel diambil dari arsip preparat Hematoksin-Eosin (HE) disertai blok paraffin dari jaringan hasil histerektomi radikal maupun biopsi yang telah

didiagnosis histopatologis sebagai karsinoma sel skuamosa serviks yang tersimpan di Sentra Diagnostik Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP dr. Mohammad Hoesin Palembang, periode 1 Januari 2008 sampai dengan 30 Juli 2013 serta catatan rekam medik mengenai data pasien dan stadium klinis sesuai kriteria FIGO (data INASGO). Sampel yang memenuhi kriteria penerimaan dan tidak memiliki kriteria penolakan dievaluasi kembali oleh 2 orang patologi untuk menentukan derajat histopatologis berdasarkan modifikasi sistem Broders (baik/ sedang/buruk) dan tipe histologis. Pada analisis data stadium klinis dibagi menjadi dua yaitu stadium awal (IB dan IIA) dan stadium lanjut (IIB, III, IVA), sedangkan untuk umur dibagi menjadi dua kelompok yaitu  $\leq 50$  tahun dan  $> 50$  tahun. Setelah itu dilakukan pulasan imunohistokimia menggunakan antibodi primer anti-Ki-67 pada massa tumor. Hasil pulasan imunohistokimia diperiksa oleh 2 orang ahli patologi menggunakan mikroskop cahaya jenis Olympus BX51. Ekspresi Ki-67 dinyatakan positif apabila sel tumor terpulas coklat (lemah/ sedang/kuat) pada inti sel tumor.<sup>6</sup> Penilaian ditentukan berdasarkan luas pulasan menggunakan metode semikuantitatif dengan menghitung jumlah sel terpulas dalam 500-1000 sel atau dalam 5-10 lapangan pandang besar (LPB) menggunakan pembesaran 400x. Kriteria luas pulasan: negatif bila inti sel tumor terpulas  $< 10\%$ ; positif bila inti sel tumor terpulas  $\geq 10\%$ . Sediaan yang positif kemudian dilakukan skoring dengan kriteria: skor 1 bila inti sel tumor positif terpulas  $\geq 10-20\%$ , skor 2 bila  $> 20\% - < 30\%$ ; skor 3 bila  $\geq 30\%$ .<sup>6</sup> Pada saat analisis data dibagi menjadi dua yaitu skoring rendah (skor negatif dan skor 1); skoring tinggi (skor 2 dan skor 3). Hubungan antara stadium klinis dan derajat histopatologis dengan ekspresi Ki-67 dianalisis menggunakan uji *Fisher exact*, dan uji Kolmogorov-Smirnov. Sedangkan kekuatan hubungan antara kedua variabel dianalisis dengan uji korelasi *gamma*, alat bantu yang digunakan adalah SPSS versi 20.0.

**HASIL**

Distribusi karakteristik klinikopatologis sampel (umur, tipe histologis, stadium klinis dan derajat histopatologis) dapat dilihat pada Tabel 1. Berdasarkan umur didapatkan rentang umur penderita KSS serviks antara 28-78 tahun,

rerata 47,5 tahun, median 46,5 tahun, dengan kejadian terbanyak pada kelompok umur 41-50 tahun (40,0%). Jika didasarkan pada kelompok umur, didapatkan kelompok umur  $\leq 50$  tahun sebanyak 66,7% dan kelompok umur  $> 50$  tahun sebanyak 33,3%. Tipe histologis terbanyak adalah tipe tidak berkeratin (76,7%). Stadium klinis terbanyak adalah stadium lanjut yang didominasi oleh stadium IIB. Derajat histopatologis terbanyak adalah derajat sedang (55,0%).

Dari 60 sampel karsinoma sel skuamosa serviks yang berhasil dikumpulkan dalam penelitian ini, 50 diantaranya (83,3%) memperlihatkan ekspresi Ki-67 yang positif dengan distribusi pada kelompok umur  $\leq 50$  tahun lebih banyak dua kali lipat dibandingkan kelompok umur  $> 50$  tahun, lebih banyak pada kelompok stadium lanjut dibandingkan kelompok stadium awal, dan lebih banyak pada kelompok derajat histopatologis sedang.

Tabel 1. Distribusi karakteristik klinikopatologis karsinoma sel skuamosa serviks.

Karakteristik	Frekuensi	Persentase
Klasifikasi umur		
<30 tahun	4	6,7
30-40 tahun	12	20,0
41-50 tahun	24	40,0
51-60 tahun	13	21,7
>60 tahun	7	11,6
Kategori umur		
$\leq 50$ tahun	40	66,7
$> 50$ tahun	20	33,3
Tipe histologis		
Berkeratin	7	11,7
Tidak berkeratin	46	76,7
Papiler	4	6,7
Verukosa	2	3,3
Basaloid	1	1,7
Stadium klinis		
IA	1	1,7
IB	7	11,7
IIA	2	3,3
IIB	13	21,7
IIIB	35	58,3
IVA	2	3,3
Kelompok stadium klinis		
Stadium awal	9	15,0
Stadium lanjut	51	85,0
Derajat histopatologis		
Baik	12	20,0
Sedang	33	55,0
Buruk	15	25,0

\*Stadium Klinis sesuai kriteria FIGO, Derajat histopatologis berdasarkan modifikasi sistem Broders<sup>4</sup>

Tabel 2 juga memperlihatkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan kelompok umur. Sebaliknya, terdapat hubungan asosiasi yang ber-

makna antara ekspresi Ki-67 dengan kelompok stadium klinis dan dengan uji korelasi didapatkan hubungan yang kuat antara kedua variabel. Sedangkan untuk derajat histopatologis dan ekspresi Ki-67, secara statistik tidak didapatkan hubungan asosiasi dan korelasi yang bermakna antara kedua variabel tersebut.

Tabel 2. Hubungan ekspresi Ki-67 dan karakteristik klinikopatologis karsinoma sel skuamosa serviks.

Variabel	Ekspresi Ki-67		n	p	r
	Positif	Negatif			
Kelompok umur			40	1,00*	
≤ 50 tahun	33 (55,0%)	7 (11,7%)			
> 50 tahun	17 (28,3%)	3 (5,0%)	20		
Stadium klinis				0,034*	0,714 <sup>#</sup> p=0,045
Awal	5 (8,3%)	4 (6,7%)	9		
Lanjut	45 (75,0%)	6 (10,0%)	51		
Derajat histopatologik				0,072**	0,516 <sup>#</sup> p=0,078
Baik	8 (13,3%)	4 (6,7%)	12		
Sedang	28 (46,7%)	5 (8,3%)	33		
Buruk	14 (23,3%)	1 (1,7%)	15		

\*Uji Fisher exact, \*\*Uji Kolmogorov-Smirnov; <sup>#</sup>Uji korelasi gamma.

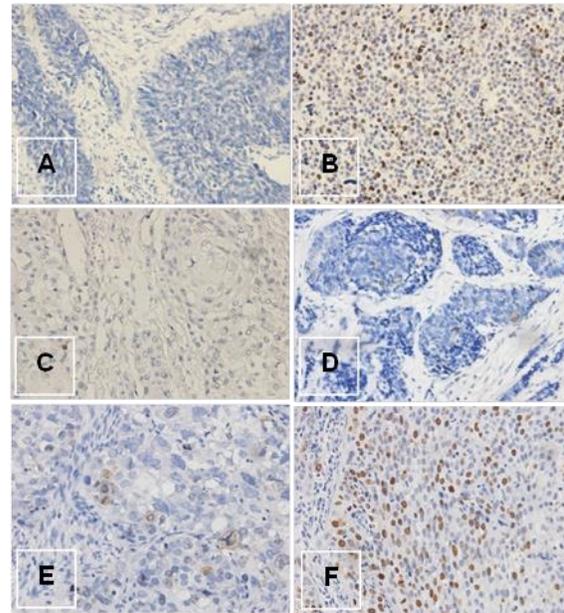
Penelitian ini mendapatkan skoring tinggi ekspresi Ki-67 (skor 2 dan 3) sembilan kali lebih banyak pada stadium lanjut (63,3%) dibandingkan pada stadium rendah (6,7%). Hasil analisis dengan uji Fisher maupun uji korelasi tidak didapatkan hubungan bermakna antara stadium klinis dengan skoring Ki-67 (Tabel 3).

Skoring tinggi terbanyak pada kelompok derajat histopatologis sedang (36,7%). Hasil analisis statistik menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara derajat histopatologis karsinoma sel skuamosa serviks dengan skoring ekspresi Ki-67 (Tabel 3).

Tabel 3. Hubungan skoring ekspresi Ki-67 dan karakteristik klinikopatologis karsinoma sel skuamosa serviks.

Variabel	Skoring ekspresi Ki-67		n	p	r
	Rendah	Tinggi			
Stadium klinis				0,11*	0,570 <sup>#</sup> p=0,118
Awal	5 (8,3%)	4 (6,7%)	9		
Lanjut	13 (21,7%)	38(63,3%)	51		
Derajat histopatologis				0,994*	0,202 <sup>#</sup> p=0,396
Baik	4 (6,7%)	8 (13,3%)	12		
Sedang	11 (18,3%)	22(36,7%)	33		
Buruk	3 (5,0%)	12(20,0%)	15		

\*Uji Fisher exact, \*\*Uji Kolmogorov-Smirnov; <sup>#</sup>Uji korelasi gamma.



Gambar 1. Gambaran mikroskopis pulasan imunohistokimia ekspresi Ki-67. A. Kontrol negatif (400x), B. Kontrol positif (400x), C. Ekspresi Ki-67 <0% (400x), D. Ekspresi Ki-67 10%-<20% (400x), E. Ekspresi Ki-67 ≥20%-<30% (400x), F. Ekspresi Ki-67 ≥30% (400x).

**DISKUSI**

Kanker serviks melalui berbagai proses tahapan perkembangan. Perkembangan ini juga berhubungan langsung dengan aktifitas proliferasi sel-sel tumor. Serviks yang terinfeksi HPV persisten dan didukung oleh faktor lain seperti hormonal, merokok dan kebiasaan hubungan seksual dengan banyak pasangan akan menghasilkan E6 dan E7 berlebihan sehingga akan mengganggu fungsi E2F yang akan mengakibatkan inaktivasi pRb dan peningkatan p53, akibatnya terjadi proliferasi yang tidak terkontrol.<sup>5-7,11,22</sup>

Proliferasi sel merupakan salah satu faktor utama dalam proses mekanisme biologis onkogenesis, karena itu banyak penelitian yang telah berhasil menunjukkan bahwa aktivitas proliferasi sel mempunyai hubungan dengan prognostik kanker tertentu seperti pada kanker serviks, kanker payudara, karsinoma penis dan laring.<sup>7,23,24</sup> Protein Ki-67 adalah salah satu protein prototipe pada inti sel yang sedang berproliferasi, diekspresikan pada semua fase siklus sel kecuali fase G0. Protein Ki-67 berkaitan dengan antigen inti protein-DNA replikasi.

Secara umum makin tinggi ekspresi Ki-67 berhubungan dengan prognosis yang buruk dan cenderung lebih bersifat radiosensitif.<sup>25,26</sup> Pengukuran protein Ki-67 dengan teknik imunohistokimia sangat mungkin untuk mengevaluasi aktifitas fraksi pertumbuhan proliferasi sel tumor.<sup>27,28</sup>

Penelitian ini mendapatkan positivitas ekspresi Ki-67 yang sangat tinggi sebanyak 83,3% pada sampel penderita KSS serviks. Hasil ini didukung oleh penelitian terdahulu yang mendapatkan positivitas ekspresi Ki-67 KSS serviks sebesar 81,3%.<sup>8</sup> Hasil yang hampir serupa ini dapat disebabkan karena persamaan ras, geografi dan persamaan *cut-off point* yang digunakan dalam penelitian. Beberapa penelitian lain melaporkan nilai positivitas Ki-67 tinggi antara 65% hingga 96,5%.<sup>27,29</sup> Variasi hasil positivitas ekspresi Ki-67 diduga karena variasi jumlah sampel maupun karakteristik sampel (terutama stadium klinis dan derajat histopatologis) yang dipakai dalam penelitian tersebut. Pada sampel penelitian ini, stadium klinis yang terbanyak adalah stadium lanjut dan derajat histopatologis sedang, sementara pada beberapa penelitian lain yang terbanyak adalah stadium awal dan derajat histopatologis buruk. Penyebab lain perbedaan ini bisa jadi karena perbedaan nilai *cut-off point* untuk menentukan persentase skoring ekspresi Ki-67 yang digunakan pada penelitian.<sup>8,23,27,29</sup>

Beberapa laporan penelitian menyebutkan bahwa ekspresi Ki-67 yang tinggi berhubungan dengan stadium klinis lanjut, diferensiasi sel buruk/derajat histopatologis buruk dan sensitivitas terhadap radioterapi dan atau kemoterapi, walaupun masih terdapat kontroversi mengenai hal tersebut.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa penderita KSS serviks dengan stadium klinis lanjut sebagian besar memiliki ekspresi Ki-67 yang cukup tinggi (63,4%) dibandingkan dengan penderita KSS stadium awal (6,7%). Hasil analisis statistik mendapatkan adanya hubungan bermakna antara stadium klinis KSS dengan ekspresi Ki-67 ( $p < 0,05$ ) dan dengan uji korelasi menunjukkan adanya korelasi yang kuat antara kedua variabel. Hasil penelitian ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menyatakan adanya hubungan bermakna antara ekspresi Ki-67 dan stadium klinis, namun berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan hal sebaliknya.<sup>10,17,18</sup>

Lebih besarnya proporsi ekspresi Ki-67 dengan skoring tinggi pada sampel KSS serviks stadium lanjut dibandingkan pada stadium awal mengindikasikan bahwa semakin tinggi stadium klinis maka semakin tinggi ekspresi Ki-67, yang berarti sel tumor tersebut memiliki tingkat proliferasi yang lebih tinggi dan tak terkendali, dan kesimpulan ini sejalan dengan teori bahwa tingkat ekspresi Ki-67 akan lebih tinggi pada sel-sel yang sedang dalam fase proliferasi. Penelitian lain yang menyatakan ekspresi Ki-67 skoring tinggi justru lebih banyak ditemukan pada stadium awal.<sup>17</sup> Kemungkinan faktor penyebab perbedaan ini adalah komposisi sampel penelitian, dimana pada penelitian ini sampel lebih dominan berada pada stadium IIIB (stadium lanjut), sedangkan sampel pada penelitian di Polandia lebih banyak berada di stadium awal. Perbedaan komposisi stadium klinis sampel ini bisa dipahami mengingat sudah lebih tingginya kesadaran wanita terutama yang mempunyai resiko tinggi di negara-negara yang lebih maju, sehingga deteksi dini untuk KSS serviks sudah terlaksana dengan baik, dengan demikian penderita dapat terdeteksi pada stadium awal. Penyebab lainnya adalah karena program penapisan (*screening*) seperti pemeriksaan *Pap's smear* untuk deteksi dini kanker serviks yang sudah terlaksana secara optimal di negara maju seperti Polandia, sementara di negara berkembang seperti Indonesia program ini belum terlaksana secara optimal.<sup>6,7</sup>

Penilaian ekspresi Ki-67 dengan skoring sangat membantu dalam memprediksi respon terapi pada pasien kanker serviks yang ditangani dengan radioterapi dan atau kemoradioterapi.<sup>15,25</sup> Iin Kurnia dkk menyatakan bahwa Ki-67 yang tinggi sebelum kemoradioterapi akan memberikan respon komplet lebih baik setelah selesai kemoradioterapi pada kanker serviks dan sebaliknya. Sehingga penentuan skoring/tinggi rendahnya ekspresi Ki-67 dapat digunakan sebagai marker untuk memprediksi respon sel kanker serviks setelah menerima radioterapi/kemoradioterapi.<sup>16</sup> Seperti yang telah disebutkan sebelumnya pada penelitian ini jelas terlihat proporsi skoring tinggi Ki-67 pada stadium lanjut jauh lebih besar dibandingkan dengan proporsinya pada stadium awal. Bila merujuk pada hasil-hasil di atas dapat disimpulkan bahwa pilihan terapi yang paling tepat untuk penderita KSS stadium lanjut adalah kemoradioterapi/radioterapi.

Faktor prognostik konvensional lainnya yang selama ini digunakan adalah derajat histopatologis, poin utama penilaian derajat histopatologis adalah jumlah mitosis dan kemiripannya dengan sel asal. Dua kategori ini akan memperjelas keagresifan dan prognosis dari tumor tersebut. Semakin banyak mitosisnya semakin cepat proliferasi sel tersebut yang menunjukkan bahwa pertumbuhan sel-sel tersebut semakin tidak terkendali. Sementara, kemiripan dengan sel asal dapat dilihat dari bentuk sel itu sendiri dan untuk KSS dilihat juga dari ada tidaknya pembentukan mutiara tanduk maupun sel yang mengalami keratinisasi.<sup>6,7</sup>

Penelitian ini mendapatkan distribusi ekspresi Ki-67 terbanyak adalah pada derajat histopatologis sedang. Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat hubungan bermakna antara derajat histopatologis KSS serviks dengan ekspresi Ki-67. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian.<sup>8</sup> Namun hasil ini tidak sesuai dengan penelitian terdahulu yang mengatakan bahwa semakin buruk diferensiasi semakin tinggi ekspresi Ki-67.<sup>17</sup> Perbedaan ini dikarenakan perbedaan cara atau teknik pengambilan sampel, di mana pada penelitian ini sampel terbanyak didapatkan dari biopsi yaitu sebanyak 45 kasus, sedangkan pada penelitian lain sampel terbanyak diambil dengan cara histerektomi radikal.<sup>17,24</sup> Beberapa literatur menyebutkan perbedaan cara atau teknik pengambilan sampel akan mempengaruhi hasil ekspresi Ki-67 di mana sampel dari histerektomi radikal akan lebih besar lesi tumornya sehingga sel tumor yang dinilai lebih representatif dibandingkan dengan sampel yang diambil dengan cara biopsi, di mana hal inilah yang dapat mempengaruhi validitas hasil penelitian.<sup>28,29</sup> Penyebab lain perbedaan hasil penelitian ini adalah tidak adanya konsensus mengenai definisi *cut-off value* untuk persentase/skor tinggi rendahnya proliferasi sel tumor pada KSS serviks.<sup>8</sup>

Secara umum hasil penelitian ini menunjukkan peranan penting Ki-67 dalam progresi sel tumor. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyebutkan bahwa Ki-67 sebagai fraksi aktivitas sel dan proliferasi sel memegang peranan penting dalam progresi dan agresifitas sel tumor KSS serviks, sehingga peningkatan ekspresi Ki-67 berkaitan dengan peningkatan progresi tumor dan prognosis yang buruk pada karsinoma sel skuamosa serviks.<sup>22,26,27,30</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat hubungan bermakna dan korelasi yang kuat antara stadium klinis karsinoma sel skuamosa serviks dengan ekspresi Ki-67. Makin tinggi stadium klinis maka makin tinggi pula ekspresi Ki-67.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61:69-90.
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:10-29.
3. Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia Yayasan Kanker Indonesia. Kanker di Indonesia Tahun 2007. Data Histopatologik. Jakarta: Direktorat Jenderal Pelayanan Medik Departemen Kesehatan RI; 2007.
4. Schiffman M, Wentzensen N, Wacholder S, Kinney W, Gage JC, Castle PE. Human papillomavirus testing in the prevention of cervical cancer. *JNCI.* 2011; 103:1-16.
5. Gomez DT, Santos JL. Human papillomavirus infection and cervical cancer: pathogenesis and epidemiology. *Comm Current Res Edu Topics Trends App Microbiol.* 2007: 680-8.
6. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2011.
7. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russell P, Anderson MC. Robboy's pathology of the female reproductive tract. Churchill Livingstone: Elsevier; 2009.
8. Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Chichareon S, Wootipoom V, Geater A, Buhachat R, *et al.* Correlation of p53 and Ki-67 (MIB-1) expressions with clinicopathological features and prognosis of early stage cervical squamous cell carcinomas. *Obstet Gynaecol J Res.* 2010; 36: 572-80.
9. Chittithaworn S, Hanprasertpong J, Tungsinmunkong K, Geater A. Association between prognostic factors and disease-free survival of cervical cancer stage IB1 patients undergoing radical hysterectomy. *As Pas J Cancer Prev.* 2007; 8: 530-34.
10. Marjorie C, Flavier P, Thaddeus J. The correlation of Ki-67 expression with tumor recurrence and survival rates in early stage

- carcinoma of the cervix. *Phil J Obst Gyn.* 2009; 33: 1-9.
11. Zamora PC, Peris AD, Casado OF, Reina SO, Frias LS, Solano JG, *et al.* Effect of human papillomavirus on cell cycle-related protein p16, Ki-67, cyclin D1, p53, and proex C in precursor lesions of cervical carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2009; 132:378-90.
  12. Brown DC, Gatter KC. Ki-67 protein: the immaculate deception? *Histopathol.* 2002; 40: 2-11.
  13. Schmidt MH, Broll R, Bruch HP, Duchrow M. Proliferation marker pKi-67 affects the cell cycle in a self-regulated manner. *J Cell Biochem.* 2002; 87: 334-41.
  14. Gerdes J, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, Stahmer I, *et al.* Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol.* 1991;138:867-72.
  15. Nakano T, Ohno T, Ishikawa H, Suzuki Y, Takhasi T. Current advancement radiation therapy for uterine cervical cancer. *J Rad Res.* 2010; 51: 1-8.
  16. Kurnia I, Ramli I, Siregar B, Andrijono A, Badri C. Studi p53, AgNOR, MIB-1(Ki-67), indeks mitosis dan respon kemoradioterapi kanker serviks. *Prosiding Seminar Nasional Keselamatan Kesehatan dan Lingkungan V.* Jakarta. 2009.
  17. Klimek M, Kruczak A, Rys J, Mularz K, Halaszka K, Przewoznik M, *et al.* Clinicomorphological parameters affecting survival of patients with advanced cervical cancer. *Pol J Pathol.* 2011; 3: 250-56.
  18. Ancuta A, Ancuta C, Cozma LG, Iordache C, Lupascu IA, Anton E. Tumor biomarker in cervical cancer: focus on Ki-67 proliferation factor and E-cadherin expression. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50: 413-8.
  19. Cole DJ, Brown DC, Crossley, Alcock CJ, Gatter K. Carcinoma of the cervix uteri: an assessment of the relationship of tumour proliferation to prognosis. *Br J Cancer* 1992; 65: 783-5.
  20. Lundqvist EHA, Sifversward C, Aspenblad U, Nilsson BR, Auer GU. The impact of tumour angiogenesis, p53 overexpression and proliferative activity (MIB-1) on survival in squamous cervical carcinoma. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1799-1804.
  21. Tak Ho DM, Yi Hsu C, Chiang H. MIB-1 Labeling index as a prognostic indicator for survival in patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;76:97-102.
  22. Kumar D, Verma M. Moleculer of cervical squamous cell carcinoma. *CME J Gyn Onc.* 2006; 11:41-60.
  23. Carreras R, Alameda F, Mancebo G, Moreno PG, Marinoso MLM, Costa C, *et al.* A study of Ki-67, c-erbB2 and Cyclin D-1 expression in CIN-I, CIN-III and squamous cell carcinoma of the cervix. *Histopathol.* 2007;22:587-92.
  24. Long KC, Rustum NRA. Clinical approach to diagnosis and management of cancer of the cervix and vulva. *Surg Pathol.* 2011; 4: 1-16.
  25. Yamashita H, Murakami N, Takao A, Okuma K, Ohmoto K, Nakagawa K, Correlation among six biologic factors (P21<sup>WAF1</sup>, MIB-1, EGFR, HER2, and BCL-2) and clinical outcomes after curative chemoradiation therapy in squamous cell cervical cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys.* 2009; 74: 1165-72.
  26. Baak JPA, Kruse A-J, Robboy SJ, Janssen EAM, Diermen van B, Skaland I. Dynamic behavioural interpretation of cervical intraepithelial neoplasia with mole-cular biomarkers. *J Clin Pathol.* 2006; 59:1017-28.
  27. Man-man N, Yin R, Xie C, Kang D, Tang X. The expression of RhoC and Ki67 in cervical intraepithelial neoplasma and squamous carcinoma of cervix. *J Sichuan Univ.* 2009; 40:236-39.
  28. Munhoz NG, Rodriques DA, Pedregosa JF, Rodriques JO, Junqueira MS, Yunamine PTK, *et al.* The use of molecular markers (p16, Ki-67 and E-cadherin) in uterine cervical biopsies. *Open Pathol J.* 2009; 3: 10-7.
  29. Vasilescu F, Ceausu M, Tanase C, Stanculescu R, Vladescu T, Ceausu Z. P53, p63 and Ki-67 assesment in HPV-induced cervical neoplasma. *Rom J Morphol Embryol.* 2009; 50: 357-61.
  30. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita. *Cancer principles and practice of oncology.* 8<sup>th</sup> ed. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.