

**PROFIL PEMERIKSAAN INDEKS PROLIFERATIF  
KI-67 PADA PENDERITA KANKER PAYUDARA DI RSUD ARIFIN ACHMAD  
TAHUN 2010-2015**

**Nodia Adillah Syukri  
Wiwit Ade Fidiawati  
Effif Syofra Tripriadi**

E-mail: [nasyukri@gmail.com](mailto:nasyukri@gmail.com) / 085365274499

---

***ABSTRACT***

*Breast cancer is a malignancy in breast tissue when cells grow abnormally uncontrolled and invade to other parts of the body. Some biomarkers that already recognized in breast cancer are Estrogen Receptor (ER), Progesterone Receptor (PR), Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER-2), Ki-67 Proliferation Index and Cytokeratin (CK5). Ki-67 Proliferation index examination can be used to predict recurrence and clinical outcome of breast malignancy, Ki-67 also may helpful to determine response of chemotherapy. This study aims to present the profile of Ki-67 examination on breast cancer patients at Arifin Achmad General Hospital in 2010-2015. This study using retrospective cross-sectional and descriptive observational method. The population of this study are all patients diagnosed with breast cancer based on histopathology examination with Ki-67 proliferation index at Arifin Achmad General Hospital's histopathology laboratory in 2010-2015. Six years breast cancer data were analysed, the result of the study are almost all histological type of breast cancer is Invasive Ductal Carcinoma (IDC) with 350 cases (92,8%) and most of them are <50 years old, the most frequent histological grade is grade II with 203 cases (53,8%) and Luminal B as the most frequent molecular type of breast cancer with 159 cases (42,1%), most of them are categorized as high expression of Ki-67 index with 325 cases (86,2%).*

**Keywords:** *breast cancer, Ki-67 proliferation index, invasive ductal carcinoma, Ki-67 high expression.*

**PENDAHULUAN**

Kanker payudara merupakan suatu keganasan pada payudara dimana sel-sel nya tumbuh secara abnormal dan dapat menginvasi jaringan sekitarnya<sup>1</sup>. Angka

kejadian kanker payudara pada wanita di negara maju maupun negara berkembang meningkat seiring dengan peningkatan angka harapan hidup, peningkatan

urbanisasi dan peningkatan adopsi gaya hidup barat. Insidensi kanker payudara dapat dikurangi dengan cara pencegahan dan menghindari faktor resiko, namun pada negara dengan pendapatan menengah kebawah tidak menunjukkan penurunan insidensi yang berarti, hal ini dikarenakan sebagian besar penderita yang didiagnosis kanker payudara telah memasuki stadium akhir.<sup>2</sup>

Menurut data dari GLOBOCAN, *International Agency for Research on Cancer* (IARC), pada tahun 2012 terdapat sekitar 14,1 juta kasus kanker baru, 8,2 juta kematian akibat kanker dan 32,6 juta penduduk penderita kanker yang didiagnosis dalam 5 tahun terakhir di seluruh dunia. Berdasarkan statistik WHO, pria 25% lebih sering terkena kanker dibanding wanita, kemudian tercatat angka kejadian kanker lebih tinggi di daerah Eropa dan Amerika dibanding dengan daerah Asia dan Afrika.<sup>3</sup> Menurut data dari Cancer Research UK, kanker paru-paru merupakan kanker tersering pada pria sedangkan kanker payudara merupakan kanker tersering pada wanita.<sup>4</sup>

Di wilayah Asia, angka kejadian kanker payudara lebih rendah dibanding dengan wilayah Eropa. Pada tahun 2012, angka kejadian tertinggi terdapat di negara China dengan 3.065.000 kasus kanker payudara dan 2.206.000 jiwa yang meninggal. Kemudian diikuti dengan negara India dengan 1.015.000 kasus kanker payudara dan 683.000 jiwa yang meninggal akibat kanker payudara.<sup>3</sup>

Di Indonesia, menurut data laporan Badan Registrasi Kanker Perhimpunan Dokter Spesialis Patologi Indonesia (IAPI) dan Yayasan Kanker Indonesia (YKI)

tahun 2010, menyatakan bahwa kanker payudara merupakan keganasan pertama terbanyak pada wanita, sebesar 18,6% dari seluruh keganasan. Angka kejadian kanker payudara diperkirakan sekitar 12 per 100.000 wanita Indonesia.<sup>5</sup>

Di Provinsi Riau, berdasarkan data dari Bagian Rekam Medik RSUD Arifin Achmad, kejadian kanker payudara di RSUD Arifin Achmad pada tahun 2010-2015 berturut-turut sebanyak 163 kasus, 140 kasus, 125 kasus, 132 kasus, 185 kasus, dan 158 kasus, sehingga dapat disimpulkan bahwa dalam 6 tahun terakhir angka kejadian kanker payudara di Provinsi Riau cenderung mengalami peningkatan tiap tahunnya.

Resiko rekurensi pasien kanker payudara perlu segera diketahui, oleh karena itu dibutuhkan biomarker atau penanda yang berguna untuk penentuan subtype dari kanker payudara. Beberapa penanda pada kanker payudara yang telah diketahui adalah *Estrogen Receptor* (ER), *Progesterone Receptor* (PR), *Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER-2), indeks proliferasi Ki-67, dan *cytokeratin* (CK5). Ekspresi dari kelima penanda tersebut sangat berpengaruh terhadap waktu terjadinya rekurensi dari kanker payudara.<sup>6</sup>

Untuk memprediksikan resiko rekurensi dari kanker payudara, dokter dapat melakukan pemeriksaan dari kemampuan proliferasi sel pada kanker payudara. Penilaian dari kemampuan proliferasi ini juga bermanfaat dalam menentukan prognostik dan menilai keberhasilan kemoterapi. Hal ini dikarenakan respon kemoradioterapi dipengaruhi oleh faktor biologis sel

seperti kemampuan proliferasi dan kematian sel. Beberapa biomarker proliferasi sel kanker yang berperan dalam respon kemoterapi yaitu AgNOR (*Ag-Nuclear Organizer Region*), Caspase-3 dan MIB-1 / Ki-67. AgNOR digunakan untuk menilai protein yang terkait proses pembelahan sel, namun protein ini hanya diekspresikan pada fase G1, S, dan G2. Sedangkan Caspase-3 merupakan protein penting dalam proses apoptosis atau kematian sel. Tingkat apoptosis sel kanker berkaitan dengan radiosensitivitas sel kanker dan proliferasi.<sup>7</sup>

Antibodi MIB-1 atau Ki-67 merupakan suatu protein di nukleus yang terikat kuat dan di ekspresikan pada siklus sel saat sel membelah. Protein ini dapat ditemukan pada semua sel proliferasi, baik sel normal maupun sel tumor, sehingga protein ini dapat digunakan sebagai penanda dari kecepatan proliferasi sel pada pertumbuhan sel. Ki-67 berpengaruh terhadap kecepatan mitosis sel dan akan mempengaruhi prognosis dari tumor-tumor ganas termasuk kanker payudara.<sup>6</sup>

Berdasarkan uraian diatas, dibutuhkan indeks proliferasi Ki-67 yang dapat digunakan untuk memprediksi rekurensi dan prognosis tumor ganas serta untuk menentukan keberhasilan kemoradioterapi agar pilihan terapi yang dipilih tepat sehingga dapat mencegah tumor primer bermetastasis ke jaringan sekitarnya.

Penelitian mengenai peran pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 belum pernah dilakukan sebelumnya, sehingga peneliti tertarik untuk mengetahui bagaimana profil pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 pada penderita

kanker payudara di RSUD Arifin Achmad Tahun 2010-2015.

## **METODE PENELITIAN**

Jenis penelitian ini adalah deskriptif observasional dengan desain penelitian menggunakan studi cross-sectional retrospektif. Penelitian ini untuk mengetahui profil pemeriksaan Ki-67 pada penderita kanker payudara di RSUD Arifin Achmad tahun 2010-2015.

Populasi dari penelitian ini adalah seluruh kasus keganasan payudara berdasarkan pemeriksaan histopatologis di Bagian Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2010-2015.

Sampel penelitian yang digunakan meliputi seluruh populasi (*total sampling*) dari kasus keganasan payudara berdasarkan pemeriksaan histopatologis yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia lengkap dengan pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 di Bagian Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Pekanbaru tahun 2010-2015.

Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah semua data rekam medis kanker payudara yang memiliki data mengenai usia, tipe histopatologi, grading histopatologi, tipe molekuler, dan persentase Ki-67. Sedangkan, kriteria eksklusi penelitian ini adalah semua data rekam medis kanker payudara yang tidak lengkap dari seluruh variabel pada kriteria inklusi

Variabel bebas pada penelitian ini adalah usia, grading histopatologis, tipe histopatologis, tipe molekuler, dan persentase Ki-67. Sedangkan variabel

terikat pada penelitian ini adalah kanker payudara.

Pengumpulan data kasus kanker payudara dari tahun 2010-2015 akan dilakukan di Bagian Patologi Anatomi RSUD Arifin Achmad Pekanbaru. Data tersebut harus memiliki informasi mengenai usia penderita, grading histopatologis, tipe histopatologis, tipe molekuler, dan persentase Ki-67. Bila salah satu data informasi tidak lengkap akan dilakukan penelusuran rekam medik.

Setelah pengumpulan data selesai, kemudian dilakukan pengolahan data sebagai berikut:

1. Editing

Pada tahap ini peneliti akan memeriksa kembali data yang diperoleh. Yaitu mencakup kelengkapan data dan kesalahan saat pengisian dan sampel.

2. Koding

Di tahap ini peneliti akan mengolah dan memindahkan data ke dalam kelompok-kelompok yang dapat disusun dalam tabel

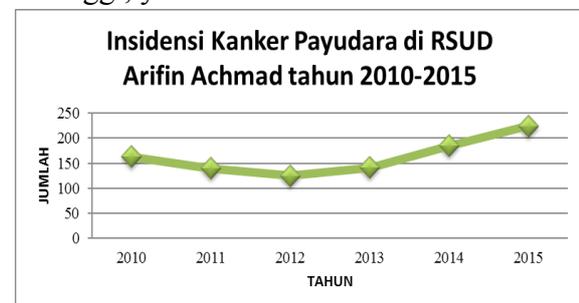
3. Tabulasi

Data akan ditampilkan dalam bentuk tabel sesuai kelompok untuk mempermudah proses pembacaan hasil.

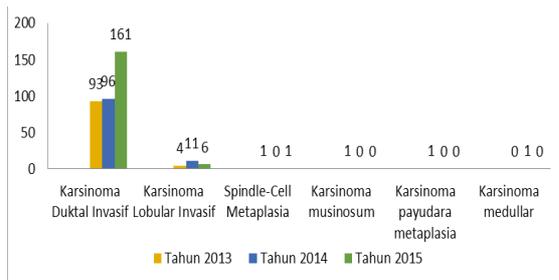
## HASIL DAN PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, didapatkan bahwa angka kejadian kanker payudara di RSUD Arifin Achmad Provinsi Riau yang terjadi selama 6 tahun terakhir yaitu tahun 2010-2015

sebanyak **998 kasus**. Pada tahun 2010 angka kejadian kanker payudara mencapai sebanyak 163 kasus, di tahun 2011 meningkat menjadi 140 kasus, dan angka tersebut mengalami penurunan menjadi 125 kasus pada tahun 2012. Sedangkan pada tahun 2013 angka kejadian kanker payudara meningkat kembali menjadi 141 kasus, kemudian pada tahun 2014 meningkat drastis hingga mencapai 185 kasus, pada tahun 2015 angka kejadian kanker payudara terus mengalami peningkatan hingga mencapai angka tertinggi, yaitu 224 kasus.



Berdasarkan hasil pemeriksaan dari 377 penderita kanker payudara yang memiliki data mengenai tipe histopatologisnya, didapatkan hasil bahwa Karsinoma Duktal Invasif / *Invasive Carcinoma of no Special Type (NST)* merupakan tipe histopatologis terbanyak dengan jumlah 350 kasus (92,8 %), diikuti dengan tipe Karsinoma Lobular Invasif sebanyak 21 kasus (5,5 %), dan di urutan ketiga merupakan tipe *Spindle Cell Metaplasia* yaitu sebanyak 2 kasus (0,5%), karsinoma payudara metaplasia, karsinoma medullar dan karsinoma musinosum termasuk tipe yang jarang ditemukan, selama 6 tahun terakhir hanya ditemukan masing-masing 1 kasus dari total kasus kanker payudara di RSUD Arifin Achmad pada tahun 2010-2015.



Hasil penelitian ini didukung oleh hasil penelitian dari Albrektsen, Heuch dan Thoresen (2010), dimana karsinoma duktal invasif/NST merupakan tipe histopatologis kanker payudara tersering, yaitu 81,4%, lalu diikuti dengan tipe karsinoma lobular invasif sebanyak 6,3% dan karsinoma tidak spesifik sebesar 5,5%, tiap tipe histopatologis lainnya hanya sebesar 0-4%-1,5%.<sup>8</sup>

Penelitian di Pakistan oleh Khokher et al juga menunjukkan bahwa karsinoma duktal invasif merupakan tipe histopatologis tersering, yaitu 91% dari seluruh kejadian kanker payudara dalam 10 tahun terakhir di Pakistan (tahun 2000-2009), diikuti dengan tipe karsinoma lobular 2% dan tipe karsinoma musinosum 1%.<sup>9</sup> Penelitian oleh Sheikh, Khan, Khalid dan Kumar di Malaysia tahun 2009 menunjukkan hal serupa, 65,2% penderita kanker payudara yang berusia >50 tahun merupakan tipe Karsinoma Duktal Invasif, 12% merupakan karsinoma duktal in-situ, 9,7 % tipe Karsinoma Medullar, 6,5% tipe Karsinoma Lobular Invasif, dan 4,3% tipe Karsinoma Musinosum. Sedangkan pada kelompok penderita kanker payudara yang berusia <50 tahun, sekitar 74,6% merupakan tipe Karsinoma Duktal Invasif, 14,3% merupakan karsinoma duktal in-situ, 7,9% tipe karsinoma musinosum, serta karsinoma medullar dan karsinoma papiller masing-masing 1,6%.<sup>10</sup>

Dari 537 penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan

imunohistokimia, hanya **377 penderita** yang melakukan pemeriksaan lengkap dengan pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67. 185 penderita lainnya hanya melakukan pemeriksaan terhadap ER,PR, dan HER-2. Penentuan tipe molekuler dari kanker payudara membutuhkan tingkat proliferasi sel kanker yang dinilai melalui indeks Ki-67. Pada tahun 2010, 2011, 2012 tidak ada penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia lengkap dengan pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67. Pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 mulai dilaksanakan di RSUD Arifin Achmad pada pertengahan tahun 2013, tercatat 99 penderita yang diperiksa pada tahun tersebut (70,2%). Sedangkan pada tahun 2014 tercatat 108 penderita yang diperiksa indeks proliferasi Ki-67 (58,3%), dan di tahun 2015 tercatat 170 penderita yang diperiksa indeks proliferasi Ki-67 (75,9%).



Data penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia lengkap dengan pemeriksaan indeks proliferasi Ki-67 di RSUD arifin Achmad periode tahun 2010-2015 sebagian besar berusia < 50 tahun. Pada tahun 2013 terdapat 61 penderita kanker payudara yang berusia < 50 tahun (61,6%) dan 38 penderita kanker payudara yang berusia ≥ 50 tahun (38,3%). 72 penderita kanker payudara yang berusia < 50 tahun (66,7%) dan 36 penderita kanker

payudara yang berusia  $\geq 50$  tahun (33,3%). Pada tahun 2015 terdapat 107 penderita kanker payudara yang berusia  $< 50$  tahun (63%) dan 63 penderita kanker payudara yang berusia  $\geq 50$  tahun (37%).

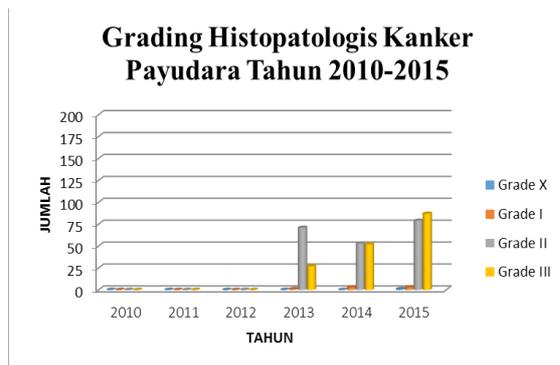
Dari hasil penelitian Sheikh, Khan, Khalid dan Kumar (2009) di Malaysia menunjukkan bahwa 59,3% penderita kanker payudara berusia  $> 50$  tahun.<sup>10</sup> Sedangkan menurut penelitian Hutagalung, Mulyadi dan Artha (2014), rentang usia penderita kanker payudara terbanyak adalah antara usia 41-50 tahun, dengan rata-rata usia 55,5 tahun.<sup>11</sup> Sedangkan menurut penelitian *Leong et al*, penderita kanker payudara di Asia sering pada rentang usia 40-50 tahun, berbeda dengan di wilayah barat yang sering pada rentang usia 60-70 tahun.<sup>12</sup> Ketiga hasil penelitian tersebut berlawanan dengan hasil penelitian ini yang menunjukkan bahwa penderita kanker payudara di RSUD Arifin Achmad terbanyak berusia  $< 50$  tahun.

Sebaliknya, penelitian oleh Mabula et al di Tanzania pada tahun 2012 kelompok usia 31-40 tahun merupakan yang terbanyak menderita kanker payudara yaitu 49,7%, diikuti kelompok usia 41-50 tahun sebanyak 23,4%.<sup>13</sup> Penelitian Saika dan Sobue di Jepang dan US (2009) juga mendukung hal tersebut, insidensi Kanker payudara di Jepang sebelum tahun 1980 adalah kelompok usia 50-54 tahun, kemudian bergeser menjadi kelompok usia 45-49 tahun pada tahun 1990 hingga tahun 2001.<sup>14</sup> Penelitian Young-Yoo (2009) menyimpulkan bahwa kanker payudara pada wanita Korea di tahun 2003-2005 paling banyak berusia 45-49 tahun.<sup>15</sup> Penelitian Octavianus, Sindrawati dan Djatmiko di Rumah Sakit Onkologi Surabaya pada tahun 2011 menunjukkan bahwa kejadian tertinggi kanker payudara

di Surabaya berada pada kelompok usia 40-50 tahun. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan kelompok usia tertinggi penderita kanker payudara di Asia dan Eropa diakibatkan pengaruh dari faktor lingkungan.<sup>16</sup>



Data mengenai distribusi grading histopatologis penderita kanker payudara yang melakukan pemeriksaan imunohistokimia di RSUD Arifin Achmad periode tahun 2010-2015 akan ditampilkan kedalam tabel, dapat dilihat bahwa hasil penilaian grading histopatologis pasien kanker payudara dari tahun 2010-2015 paling banyak tergolong grade II yaitu 203 kasus (53,8%), lalu diikuti grade III dengan 166 kasus (44%) dan paling sedikit tergolong grade I yaitu 7 kasus (1,8%). Pada tahun 2015 terdapat satu kasus *Ductal Carcinoma In Situ* (DCIS) sehingga dimasukkan kedalam kelompok grade X (tidak bisa dinilai). Selisih jumlah kasus kanker payudara yang tergolong grade 2 dengan grade 3 pada tahun 2014 hanya 1 kasus lebih banyak pada grade 2 sedangkan pada tahun 2015 hanya 8 kasus lebih banyak termasuk grade 3.



Hal ini berbeda dari hasil penelitian *Mabula et al* (2012) di Tanzania, dimana grade III merupakan grade tersering pada penderita kanker payudara, yaitu sebesar 63,8% diikuti oleh grade II sebesar 34,1% dan grade I sebesar 2,1%.<sup>13</sup> Hal tersebut juga didukung oleh hasil penelitian *Leong et al* di India, sekitar 60% penderita kanker payudara yang ditemukan tergolong grade III dan telah bermetastasis ke kelenjar getah bening.<sup>12</sup> Selain itu, hasil penelitian dari *Ebughe et al* di Nigeria juga ditemukan bahwa grade III merupakan prevalensi tersering pada kanker payudara, yaitu sekitar 66,7%. Sebaliknya, kanker payudara jarang ditemukan pada grade I, hanya 9,9% dari seluruh kasus kanker payudara.<sup>17</sup>

Sebaliknya menurut penelitian dari *Goyanes et al*, mayoritas penderita kanker payudara di Kuba terdiagnosis ke dalam kelompok grade II (54,87%), dan 30,8% penderita tersebut tergolong grade III, hanya 13,7% dari penderita tersebut yang termasuk grade I.<sup>18</sup> Penelitian ini juga didukung oleh hasil penelitian dari *Khokher et al* dengan grading kanker payudara tersering yaitu grade II, grade III, dan grade I sebanyak 55%, 34%, dan 11% di Pakistan.<sup>9</sup>

Dari hasil penelitian kasus kanker payudara di RSUD Arifin Achmad pada tahun 2010-2015, tipe molekuler kanker payudara terbanyak pada tahun tahun 2013

luminal B sebanyak 40 kasus (44,4%), pada tahun 2014 tipe molekuler terbanyak adalah tipe luminal B sebanyak 41 kasus (38,6%), dan pada tahun 2015 adalah luminal B (41,6%).

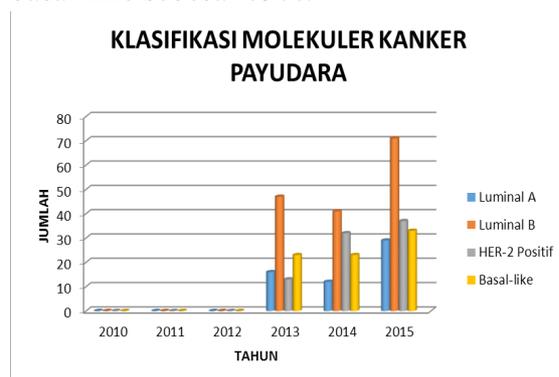
Bila dilihat dari jumlah kasus keseluruhan, luminal B merupakan tipe molekuler terbanyak dengan 159 kasus (42,1%) kemudian di urutan kedua merupakan tipe HER-2 positif dengan 82 kasus (21,75%), di urutan ketiga adalah tipe *basal-like* dengan 79 kasus (20,9%), dan luminal A merupakan tipe molekuler dengan angka kejadian terkecil, yaitu 57 kasus (15,1%).

Berdasarkan hasil penelitian Parker et al (2010) pada penderita kanker payudara sebelum diberi terapi adjuvan, terdapat sebanyak 35,3% termasuk subtype luminal A, 22% luminal B, 16,2 % tipe *basal-like* dan 15,7% tipe her-2 positif.<sup>19</sup> Penelitian Cheang et al juga menunjukkan bahwa luminal A merupakan subtype tersering yaitu 28% penderita kemudian subtype luminal B yaitu 19% dari 357 pasien kanker payudara.<sup>20</sup> Hal tersebut didukung dengan adanya penelitian oleh Munjal et al bahwa hasil pemeriksaan imunohistokimia kanker payudara di India adalah luminal A sebesar 37,4%, her-2 positif 29%, luminal B 11,1 % dan *basal-like* sebesar 7,5% dari 107 kasus.<sup>21</sup>

Sebaliknya, hasil penelitian dari Fatemi et al menunjukkan bahwa tipe luminal B lebih mendominasi dengan persentase 41,8 % dari 390 penderita kanker payudara di Afrika Utara. Di urutan kedua terdapat tipe luminal A dengan persentase 30,5%, lalu tipe *basal-like* sebesar 13,6% dan tipe her-2 positif sebesar 9,2%. Etnis atau ras penderita kanker payudara berperan dalam perbedaan jumlah kasus masing-masing

subtipe tersebut. Di wilayah Asia tipe luminal A lebih banyak ditemukan daripada tipe lainnya, sedangkan di wilayah Afrika tipe luminal B lebih sering ditemukan, tipe ini memiliki prognosis lebih buruk daripada luminal A.<sup>22</sup>

Goyanes et al juga menyimpulkan bahwa tipe luminal A kanker payudara sering ditemukan pada penderita berusia  $\geq 50$  tahun, sedangkan tipe luminal B, Her-2 positif dan *basal-like* lebih sering ditemukan pada penderita usia muda.<sup>18</sup> Sedangkan menurut penelitian oleh Onitilo et al, luminal A sering ditemukan pada rata-rata usia 64 tahun dan tipe lainnya sering ditemukan pada usia yang lebih muda. Berdasarkan grading histopatologis, luminal A lebih sering ditemukan pada grade II, sedangkan grade III sering ditemukan pada tipe luminal B, her-2 positif dan *basal-like*. Hal tersebut sangat mempengaruhi prognosis dan angka bertahan hidup dari penderita, penderita dengan tipe luminal A secara keseluruhan memiliki angka bertahan hidup dalam 5 tahun sebesar 90,3%, luminal B sebesar 88,7%, her-2 positif sebesar 78,8% dan *basal-like* sebesar 79%.<sup>23</sup>



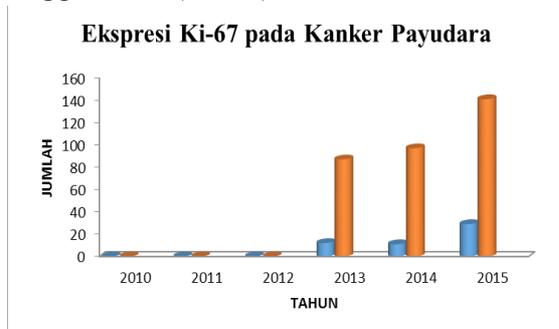
Hasil pemeriksaan imunohistokimia dari indeks proliferasi Ki-67 akan ditampilkan dalam bentuk tabel yang telah dikelompokkan berdasarkan ekspresi protein Ki-67 tersebut. Indeks proliferasi Ki-67 tersebut

dikategorikan sebagai ekspresi rendah bila ekspresi Ki-67  $< 14\%$  dan dikategorikan sebagai ekspresi tinggi bila ekspresi Ki-67  $\geq 14\%$ . Dari penelitian terhadap hasil pemeriksaan imunohistokimia terhadap indeks proliferasi Ki-67 menunjukkan bahwa Ki-67 lebih banyak termasuk kategori ekspresi tinggi yaitu 325 kasus (86,2%), sedangkan yang termasuk kategori ekspresi rendah hanya 52 kasus (13,8%).

Penelitian oleh *Xing Tan et al* (2014) di China mengkategorikan ekspresi Ki-67 menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok ekspresi rendah bila Ki-67  $< 14\%$ , kelompok ekspresi sedang bila Ki-67  $14\% - 30\%$ , dan kelompok ekspresi tinggi bila Ki-67  $> 30\%$ . Hasil dari penelitian tersebut terdapat sebanyak 42,2% penderita kanker payudara termasuk kelompok ekspresi tinggi Ki-67, 32,8% penderita termasuk kelompok ekspresi sedang dan 24,6% penderita termasuk kelompok ekspresi rendah.<sup>24</sup> Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Chan et al di Taiwan yaitu 84% kanker payudara mengekspresikan Ki-67  $> 10\%$  dan hanya 15% yang mengekspresikan Ki-67  $\leq 10\%$ .<sup>25</sup> Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian *Alikanoglu et al* (2013) bahwa 60% penderita kanker payudara invasif di Turki pada tahun 2008-2011 ditemukan dengan indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi, hanya sekitar 22,2% yang ditemukan dengan ekspresi rendah dari Ki-67 tersebut.<sup>26</sup>

Penelitian *Kilickap et al* di Turki pada tahun 2014 yang mengelompokkan Ki-67 menjadi ekspresi rendah bila  $\leq 20\%$  dan ekspresi tinggi bila  $> 20\%$  mendapatkan hasil bahwa 47,8% penderita kanker payudara tergolong ekspresi tinggi dan 52,2% penderita kanker payudara

tergolong ekspresi rendah.<sup>27</sup> Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian dari *Yan Li et al* (2014) di China yaitu 56,2% penderita kanker payudara dengan ekspresi rendah Ki-67 (<25%) dan 43,8% penderita kanker payudara dengan ekspresi tinggi Ki-67 ( $\geq 25\%$ ).<sup>28</sup>



Setiap penderita kanker payudara di RSUD arifin Achmad tahun 2010-2015 yang telah melakukan pemeriksaan imunohistokimia akan dinilai ekspresi dari Ki-67 berdasarkan usia dan grading histopatologisnya. Dari gambaran tersebut dapat dilihat bahwa penderita kanker payudara dengan Ki-67 ekspresi tinggi ( $\geq 14\%$ ) terbanyak berusia < 50 tahun, yaitu sebesar 208 penderita (64%) dan paling banyak tergolong grade 2 (52%). Sedangkan penderita kanker payudara dengan Ki-67 ekspresi rendah (<14%) paling banyak juga berusia <50 tahun, yaitu 33 penderita (63,5%) dan tergolong grade 2 (57,7%).

Karakteristik penderita		Ki-67 ekspresi rendah (<14%)	Ki-67 ekspresi tinggi ( $\geq 14\%$ )	Jumlah
Usia	$\geq 50$ tahun	19	117	136
	< 50 tahun	33	208	241
Grading histopatologis	Grade X	0	1	
	Grade 1	1	5	
	Grade 2	30	169	
	Grade 3	21	150	
Total		52	325	377

Penelitian oleh Xing Tan et al (2014) didapatkan hasil bahwa penderita kanker payudara pada ketiga kelompok ekspresi Ki-67 yaitu kelompok ekspresi

tinggi, kelompok ekspresi sedang dan kelompok ekspresi rendah paling banyak berusia  $\leq 50$  tahun, usia < 50 tahun merupakan usia pre-menopause dimana kanker payudara banyak terjadi pada usia tersebut. Usia muda cenderung berkaitan dengan ukuran tumor yang besar, reseptor estrogen yang negatif dan grading histopatologi yang lebih tinggi.<sup>29</sup> Sedangkan bila dilihat dari grading histopatologisnya, pada kelompok ekspresi Ki-67 rendah dan kelompok ekspresi Ki-67 sedang paling banyak termasuk grade 1-2, berbeda dengan kelompok ekspresi Ki-67 tinggi yang paling banyak penderita kanker payudara yang tergolong grade 3.<sup>24</sup>

Penelitian Hutagalung, Mulyadi dan Artha (2014) pada penderita kanker payudara dalam kelompok *low grade* paling banyak ditemukan dengan ekspresi Ki-67 rendah, sedangkan pada kelompok *high grade* paling banyak ditemukan dengan ekspresi Ki-67 tinggi. Secara statistik ditemukan adanya hubungan positif yang bermakna antara ekspresi Ki-67 dengan derajat histopatologis karsinoma payudara *No-Special Type (NST)*.<sup>11</sup> Kadar ekspresi Ki-67 yang tinggi berkaitan dengan *disease-free survival* dan prognosis yang buruk. Santer, Siregar dan Suyatno (2014) mendapatkan hasil dari 40 penderita kanker payudara di RSUP H. Adam Malik di Medan, bahwa sebanyak 28 sampel (70%) dengan ekspresi berlebihan Ki-67 dan 12 sampel (30%) dengan ekspresi rendah Ki-67. Ditemukan adanya korelasi antara usia tua dengan ekspresi Ki-67 berlebihan, yaitu seluruh penderita dengan Ki-67 ekspresi berlebihan berusia > 65 tahun.<sup>30</sup>

Hasil penelitian oleh Hegab, Shuman, El-Akher, dan Arwlan (2013) menunjukkan bahwa rata-rata ekspresi Ki-

67 pada tumor ganas ameloblastoma adalah 19,75%. Nilai rata-rata ekspresi Ki-67 tersebut lebih tinggi pada metastasis dan rekurensi dibanding dengan pada tumor primer.<sup>31</sup>

Ekspresi dari Ki-67 dapat digunakan untuk menilai respon dan keefektifan dari kemoterapi. Ekspresi Ki-67 yang tinggi mengindikasikan bahwa sel lebih agresif dan berproliferasi tinggi. Sel kanker dengan Ki-67 tinggi lebih respon terhadap kemoterapi dibanding dengan yang memiliki Ki-67 rendah, karena kemoterapi bekerja lebih baik pada sel yang lebih aktif berproliferasi.<sup>32</sup> Hal ini didukung oleh penelitian Liu, Yin, Yan, Du, Shao dan Lu (2013) di China yang menyimpulkan peran Ki-67 dalam menilai keefektifan pemberian kemoterapi adjuvant pada penderita kanker payudara.<sup>33</sup>

Menurut penelitian Ermiah et al (2012) pada penderita kanker payudara di Libya menyimpulkan bahwa ekspresi Ki-67 yang tinggi berkorelasi dengan stadium kanker yang tinggi, tumor berdiferensiasi buruk, adanya metastasis ke kelenjar getah bening dan metastasis yang jauh sehingga akan berprognosis buruk. Tingginya ekspresi Ki-67 cenderung ditemukan pada penderita kanker payudara dengan reseptor hormon negatif (Her-2 positif atau *basal-like*), yang mana ekspresi Ki-67 yang tinggi menandakan *survival rate* yang rendah dan tumor cenderung kambuh kembali.<sup>34</sup> Sehingga Ki-67 dapat digunakan sebagai penanda prognostik pada tahap awal kanker payudara.<sup>35</sup>

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak Fakultas Kedokteran Universitas Riau, Staff Laboratorium Patologi Anatomi

RSUD AA atas segala fasilitas kemudahan dan kerjasama yang diberikan, dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu, pikiran, bimbingan dan ilmu kepada penulis dalam penelitian ini sehingga penelitian ini dapat diselesaikan.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. American Cancer Society. Breast cancer overview. Atlanta : American Cancer Society; 2014.
2. World Health Organization. Breast Cancer: Prevention and Control. Geneva: World Health Organization; 2015
3. World Health Organization. Cancer Fact Sheets: All Cancer (Excluding non-melanoma skin cancer) Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. 2012; 1-5.
4. Cancer Research UK. World Cancer Factsheet: World Cancer Burden 2012. International Agency for Research on Cancer. Januari 2014; 1-4.
5. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Panduan Nasional Penanggulangan Kanker : Kanker Payudara. Komite Nasional Penanggulangan Kanker (KPKN). 2015
6. Joensuu K, Leidenius M, Kero M, Andersson LC, Horwitz KB, Heikkila P. ER, PR, HER2, Ki-67 and CK5 in Early and Late Relapsing Breast Cancer-Reduced CK5 Expression in Metastases. *Libertas Academica*. 2013; 7 : 23-34.
7. Kurnia I, Siregar B, Soetopo S, Ramli I, Kurjana T, Andriano, et al. Korelasi antara MIB-1, AgNOR dan Apoptosis Caspase-3 dengan respon kemoterapi pada kanker serviks. *Indonesian Journal of*

- Nuclear Science and Technology. 2013; 14(1) : 52-64.
8. Albrektsen G, Heuch I, Thoresen S. Histological type and grade of breast cancer tumors by parity, age at birth, and time since birth: a register-based study in Norway. *Biomed Central Cancer*. 2010; 10 : 1-11
  9. Khokher S, Qureshi MU, Riaz M, Akhtar N, Saleem A. Clinicopathologic Profile of Breast Cancer Patients in Pakistan: Ten Years Data of a Local Cancer Hospital. *Asian Pacific J Cancer Prevention*. 2012; 13 : 693-698
  10. Sheikh MK, Khan FA, Khalid IKI, dan Kumar G. Age Specific Histologic Type of Carcinoma Breast in Malaysians. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2009; Vol.19 (3) : 201-202.
  11. Hutagalung SB, Mulyadi IK, Artha IGA. Ekspresi Ki-67 dan HER-2/neu Berhubungan dengan Derajat Histopatologi Karsinoma Payudara Invasif No Special Type (NST). *Majalah Patologi*. 2014 Mei; Vol.23(2) : 46-51
  12. Leong SPL, Shen ZZ, Liu TJ, Agarwal G, Tajima T, Paik NS, et al. Is Breast Cancer the Same Disease in Asian and Western Countries?. *World Journal of Surgery*. 2010; 34 : 2308-2324
  13. Mabula JB, Mchembe MD, Chalya PL, Giiti G, Chandika AB, Rambau P, et al. Stage at diagnosis, clinicopathological and treatment pattern of breast cancer at Bugando Medical Centre in North-Western Tanzania. *Tanzania Journal of Health Research*. 2014 Oktober; Vo.14 (4) : 1-14.
  14. Saika K dan Sobue T. Epidemiology of Breast Cancer in Japan and the US. *JMAJ*. 2009; 52(1) : 39-44.
  15. Young-Yoo K. Upsurge of Breast Cancer in Young Asian Women: Trend and Its Determinants. Seoul National University College of Medicine Asian Pacific Organization for Cancer Prevention. 2010 Desember; 1-57.
  16. Octavianus J, Sandrawati dan Djatmiko A. Hubungan Faktor Usia dengan Grading Histopatologi, Status Reseptor Hormonal, dan Ekspresi HER-2/neu pada Penderita Karsinoma Payudara di Rumah Sakit Onkologi Surabaya. *Indonesian Journal of Cancer*. 2012; Vol. 6 (1) : 1-6.
  17. Ebughe GA, Ugare GU, Nnoli MA, Bassey IA, Nwagbara VJ, Udosen JE, et al. Histological Type and Tumour Grade in Nigerian Breast Cancer: Relationship to Menarche, Family History of Breast Cancer, Parity, Age at First Birth, And Age at Menopause. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*. 2013 Mei; 7(5) : 58-63.
  18. Goyanes RIA, Perez XE, Rodriguez RC, Lopez MO, Odio SF, Fernandez LL, et al. Hormone Receptors and Other Prognostic Factors in Breast Cancer in Cuba. *MEDICC Review*. 2010; 12(1) : 36-40.
  19. Parker JS, Mullins M, Cheang MCU, Leung S, Voduc D, Vickery T, et al. Supervised Risk Predictor of Breast Cancer Based on Intrinsic Subtypes. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 March; 27 (8) : 1160-1167.
  20. Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, Gao D, Leung S, Snider J, et al. Ki67 Index, HER2 Status, and Prognosis of Patients With Luminal B Breast Cancer. *J National Cancer Institute*. 2009; 101: 736 – 750.
  21. Munjal K, Ambaye A, Evans MF, Mitchell J, Nandedkar S, Cooper K. Immunohistochemical Analysis

- of ER, PR, Her2 and CK5/6in Infiltrative Breast Carcinomas in Indian Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009; 10: 773-778
22. Fatemi HE, Chahbouni S, Jayi S, Moumna K, Melhouf MA, Bannani A, et al. Luminal B tumors are the most frequent molecular subtype in breast cancer of North African women: an immunohistochemical profile study from Morocco. *Diagnostic Pathology*. 2012; 7 (170) : 1-7.
  23. Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast Cancer Subtypes Based on ER/PR and Her2 Expression: Comparison of Clinicopathologic Features and Survival. *Clinical Medicine & Research*. 2009; 7(1/2) : 4-13.
  24. Xing Tan Q, Hong Qin Q, Ping Yang W, Guo Mo Q, dan Yuan Wei C. Prognostic value of Ki67 expression in HR-negative breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014; Vol.7(10) : 6862-6870
  25. Chan YJ, Chen BF, Chang CL, Yang TL, Fan CC. Expression of p53 protein and Ki-67 antigen in Phyllodes Tumor of The Breast. *J Chin Med Assoc*. 2004; 67 : 3-8
  26. Alikanoglu AS, Yildirim M, Suren D, Kargi A, Yildiz M, Sezer C, et al. Bcl-2 and Ki-67 Expression in Young Women with Breast Cancer. *J clin Anal Med*. 2013; 4 (5) : 386-9.
  27. Kilickap S, Kaya Y, Yucel B, Tuncer E, Babacan NA, dan Elagoz S. Higher Ki67 Expression is Associates With Unfavorable Prognostic Factors and Shorter Survival in Breast Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; Vol. 15 (3) : 1381-1385.
  28. Yan Li F, Gang Wu S, Zhou J, Yuan Sun J, Lin Q, Xin Lin H et al. Prognostic Value of Ki-67 in Breast Cancer Patients with Positive Axillary Lymph Nodes: A Retrospective Cohort Study. *Plosone*. 2014 Februari; Vol 9(2) : 1-6.
  29. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates with Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers with Shared Patterns of Gene Expression. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3324–30.
  30. Santer, Siregar KB, dan Suyatno. Profil Ekspresi HER2 dan Ki67 pada Berbagai Kelompok Usia Penderita Kanker Payudara di RSUP H. Adam Malik Medan. [Thesis] Medan : Universitas Sumatera Utara; 2014: 21-23
  31. Hegab A, Shuman M, El-Akher MA, Arwlan D. Ki-67 immunohistochemical expression in mandibular ameloblastoma: A prognostic indicator for local recurrence. *Open Journal of Stomatology*. 2013; 3 : 520-526.
  32. Jatiluhur IM, Yantisetiasti A, Hassan AH, Hernowo BS. Hubungan antara HER-2/neu dan Ki-67 dengan Respons Kemo-terapi Neoadjuvan pada Karsinoma Payudara Lanjut Lokal. *Majalah Patologi*. 2014 September; 23(3) : 34-42.
  33. Liu Y, Yin W, Yan T, Du Y, Shao Z, dan Lu J. The clinical significance of Ki-67 as a marker of prognostic value and chemosensitivity prediction in hormone-receptor-positive breast cancer: a meta-analysis of the published literature. 2013; *Current Medical Research and Opinion*. 2013; Vo.29 (11) : 1453-1461.

34. Ermiah E, Buhmeida A, Abdalla F, Khaled BR, Salem N, Pyrhonen S, et al. Prognostic Value of Proliferation Markers: Immunohistochemical Ki-67 Expression and Cytometric S-Phase Fraction of Women with Breast Cancer in Libya. *Ivyspring Journal of Cancer*. 2012. 3 : 421-431.
35. Azambuja ED, Cardoso F , Castro Jr GD, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12 155 patients. *British Journal of Cancer*. 2007; 96 : 1504 –13.