

## Ekspreasi p-53 Mutant dan Ki-67 pada Tumor Enchondroma, Low Grade Chondrosarcoma dan High Grade Chondrosarcoma

Dina Utami, Sjahjenny Mustokoweni

Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga  
Surabaya

### ABSTRAK

#### Latar belakang

*Chondrosarcoma* merupakan tumor yang sangat bervariasi dan menunjukkan berbagai derajat keganasan. *Low grade, well differentiated chondrosarcoma* pada umumnya secara klinis tumor tumbuh lambat dan pasien dengan tumor ini memiliki perjalanan klinis yang lebih menguntungkan dibandingkan dengan *high grade chondrosarcoma*. Namun seringkali sulit untuk membedakan antara *low grade chondrosarcoma* dengan *enchondroma* dari gambaran histologi saja terutama pada tulang panjang. Untuk membedakan antara dua tumor ini dapat menggunakan p-53 mutant dan indeks proliferasi dapat menggunakan protein Ki-67. Penelitian ini bertujuan untuk menjelaskan ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 pada *enchondroma, low grade chondrosarcoma* dan *high grade chondrosarcoma*.

#### Metode

Rancangan penelitian yang digunakan adalah *cross sectional*. Sampel dibagi dalam 7 *enchondroma*, 5 *low grade chondrosarcoma* dan 9 *high grade chondrosarcoma* yang telah didiagnosis di RSUD Dr. Soetomo Surabaya tahun 2010-2013. Sampel dilakukan pulasan imunohistokimia dengan antibodi monoklonal p-53 mutant dan Ki-67. Ekspresi p-53 mutant dinilai menggunakan metode semikuantitatif dan Ki-67 dinilai menggunakan metode kuantitatif. Perbedaan ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 pada *enchondroma* dan *malignant chondrosarcoma* dianalisa menggunakan Kruskal-Wallis. Hubungan antara ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 pada tumor *chondrosarcoma* dianalisa menggunakan Spearman.

#### Hasil

Didapatkan perbedaan ekspresi p-53 mutant pada *enchondroma* dan *high grade chondrosarcoma* ( $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada *enchondroma* dan *low grade chondrosarcoma* ( $p=0,398$ ,  $p>0,05$ ) dan didapatkan perbedaan ekspresi Ki-67 yang signifikan pada *enchondroma* dan *high grade chondrosarcoma* ( $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ), tetapi tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada *enchondroma* dan *low grade chondrosarcoma* ( $p=0,551$ ,  $p>0,05$ ). Didapatkan hubungan yang signifikan antara p-53 dan Ki-67 pada tumor *chondrosarcoma* ( $r=0,881$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ).

#### Kesimpulan

Ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 dapat digunakan untuk membedakan antara *enchondroma* dan *high grade chondrosarcoma*, dan *low grade chondrosarcoma* dengan *high grade chondrosarcoma*, tetapi mereka tidak dapat membedakan antara *enchondroma* dengan *low grade chondrosarcoma*. Didapatkan hubungan antara ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 pada tumor *chondrosarcoma*. Dan penelitian lebih lanjut diperlukan sampel lebih banyak lagi untuk memperoleh hasil yang signifikan hubungan antara ekspresi Ki-67 dan p-53 dalam EC dan LGC.

**Kata kunci** : *enchondroma*, Ki-67, *low grade* dan *high grade chondrosarcoma*, p-53 mutant.

### ABSTRACT

#### Background

*Chondrosarcoma* is an extremely diverse tumor that shows a wide range of malignancy. Low-grade, well-differentiated chondrosarcomas generally behave as slow-growing tumors, and patients with these tumors have a more favorable clinical course than those with high-grade chondrosarcomas. However, it is frequently difficult to distinguish low-grade chondrosarcomas from enchondromas by histological findings only, especially in long tubular bones. P-53 mutant and proliferation index of Ki-67 protein can be used to distinguish between low grade chondrosarcoma and enchondroma. This study explained p-53 mutant and Ki-67 expression on enchondroma, low grade chondrosarcoma and high grade chondrosarcoma.

#### Methods

Study design is cross sectional. Sample were divided into: 7 enchondroma, 5 low grade chondrosarcoma, and 9 high grade chondrosarcoma which has been diagnosed on Dr. Soetomo hospital Surabaya periods 2010-2013. Sample has been staining with immunohistochemistry with monoclonal antibody of p-53 mutant and Ki-67. Expression of p-53 mutant has been evaluated semiquantitatively and Ki-67 has been evaluated quantitatively. The differences of p-53 mutant and Ki-67 expression were analyzed by Kruskal-Wallis. The correlation between p-53 and Ki-67 were analyzed by Spearman.

#### Results

Statistic test result showed there were significance difference of p-53 mutant expression on enchondroma and high grade chondrosarcoma ( $p=0,00$ ,  $p<0,05$ ), but there were no significance difference on enchondroma and low grade chondrosarcoma. There were significance difference of Ki-67 expression on enchondroma and high grade chondrosarcoma ( $p=0,01$ ,  $p<0,05$ ), but there were no difference significance on enchondroma and low grade chondrosarcoma ( $p=0,551$ ,  $p>0,05$ ). There were correlation between the expression of p-53 mutant and Ki-67 in chondrosarcoma tumor ( $r=0,881$ ,  $p=0,001$ ,  $p<0,05$ ).

#### Conclusion

p-53 mutant and Ki 67 expression may play a role in distinguishing enchondroma with high grade chondrosarcoma and low grade chondrosarcoma with high grade chondrosarcoma, but they can not distinguish between enchondroma and low grade chondrosarcoma. There were relationship between the expression of p-53 mutant and Ki-67 in chondrosarcoma. Further research is needed with more samples to gain a significant correlation between the expression of Ki-67 and p-53 in the diagnosis of EC and CHS

**Key words** : enchondroma, Ki-67, low grade and high grade chondrosarcoma, p-53 mutant.

### PENDAHULUAN

*Enchondroma* (EC) dan *chondrosarcoma* (CHS) merupakan tumor tulang rawan hialin. EC adalah neoplasma jinak dan CHS adalah tumor tulang ganas dengan diferensiasi tulang rawan hialin, yang mengandung bahan miksoid, kalsifikasi atau osifikasi.<sup>1</sup> EC dan *low grade chondrosarcoma* (LGC) sering terdiagnosis salah oleh spesialis patologi karena kemiripan sifat-sifatnya sehingga sangat sulit dibedakan dari gambaran klinik, radiologik dan histologik-nya.<sup>2</sup> Pada situasi ini data klinik dan radiologik sangat penting pada saat membuat keputusan terapi. Di antara tumor tulang rawan tersebut bisa salah diagnosa, pada penelitian Eugenio *et al.*, mencoba mengkoreksi diagnosa EC sebagai *benign tumor*, kemudian LGC sebagai *malignant tumor* yang mempunyai agresivitas yang rendah. Ini akan menjadi masalah ketika akan memutuskan terapi karena EC terapinya hanya *follow up* saja sedangkan LGC dengan terapi pembedahan. Departemen Patologi Anatomi RSUD dr. Soetomo sendiri sejauh ini juga belum mempunyai data mengenai kesalahan diagnostik, oleh karena itu dilakukan penelitian ini.

Untuk membedakan kedua tumor itu selain berdasarkan *triple diagnostic* yaitu diagnostik secara klinik, radiologik dan patologik, penting juga adanya penanda atau *marker*. Salah satu petanda tumor yang diteliti adalah p-53, yang merupakan gen penekan tumor, p-53 yang paling sering mutasi dan pada penelitian ini menggunakan p-53 *mutant* karena mempunyai peranan penting pada keganasan tumor tulang rawan. Didapatkan korelasi antara ekspresi protein p-53 dengan CHS.<sup>3</sup> Adanya mutasi p-53 pada perubahan keganasan dari EC juga belum bisa dipastikan, meskipun beberapa penelitian menemukan kemungkinan adanya mutasi titik p-53 yang berperan dalam perubahan *benign* menjadi *malignant chondrosarcoma*.

Banyak penelitian menunjukkan bahwa antibodi Ki-67 mempunyai sensitivitas tertinggi dan pengamatan visual yang terbaik.<sup>4</sup> Dari penelitian sebelumnya diinformasikan Ki-67 menjadi indeks untuk tumor tulang, termasuk CHS dan menjadi indikator untuk prognostik CHS serta ada penambahan penelitian yang telah menguji adanya hubungan overekspresi p-53 dengan indeks Ki-67.<sup>3</sup>

Setidaknya ada laporan yang didokumentasikan, salah satunya yang menyatakan bahwa indeks Ki-67 mempunyai hubungan dengan derajat histologik CHS karena aktivasi

proliferasi Ki-67 dan terbukti menjadi faktor prognosis untuk CHS.<sup>3</sup>

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC.

## METODE PENELITIAN

### Sampel dan design penelitian

Penelitian ini adalah studi observasional analitik dengan menggunakan metode *cross sectional* untuk mengetahui apakah ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 berbeda pada EC, LGC dan HGC. Penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Anatomi RSUD dr. Soetomo dengan menggunakan blok parafin yang telah didiagnosis secara histopatologik. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah: ediaan blok histopatologi dari spesimen operasi tulang dengan fiksasi formalin, terdiagnosis secara histopatologik sebagai EC, LGC dan HGC dengan cara dibaca ulang dan tanpa keterangan dari gambaran radiologiknya, pasien tanpa batasan jenis kelamin dan usia di RSUD dr. Soetomo Surabaya sejak tahun 2010-2013 didapatkan total 21 kasus, EC sebanyak 7 kasus, LGC sebanyak 5 kasus dan HGC sebanyak 9 kasus.

### Pulasan IHK p-53 dan Ki-67

Penelitian ini menggunakan pulasan IHK p-53 dan Ki-67. Pulasan IHK p-53 menggunakan *mutant*, antibodi *biocare clone D07* untuk *human*,<sup>5</sup> dimana tercatat positif pada inti sel tumor dan pulasan IHK protein Ki-67 dinilai secara kuantitatif dan diperiksa secara IHC dengan antibodi *monoclonal rabbit* terhadap protein Ki-67 klon SP6.<sup>5</sup>

### Interpretasi IHK p-53 dan Ki-67

Evaluasi IHK p-53 dinilai secara semikuantitatif dengan menggunakan skor : skor negatif jika tidak tercatat atau tercatat <10%, skor positif 1 jika tercatat 10-30%, skor positif 2 jika tercatat positif 31-50% dan skor positif 3 jika tercatat >50%.

Evaluasi IHK Ki-67 dihitung secara visual dengan mikroskop cahaya binokuler dengan pembesaran 400x. Dipilih area dengan intensitas tertinggi untuk penghitungan, paling sedikit 1000 inti sel tumor atau 3 HPF dengan menggunakan *eye grid*.

### Analisis data

Analisis data yang digunakan untuk mengetahui perbedaan ekspresi p-53 mutant pada EC, LGC dan HGC menggunakan uji statistik Kruskal-Wallis, jika signifikan ( $p < 0,05$ ) maka dilanjutkan Mann-Whitney. Kemudian analisis data yang digunakan untuk mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 pada EC, LGC dan HGC menggunakan uji test normalitas, jika normal maka dilanjutkan dengan analisis Anova dan analisis LSD (*Least Square Difference*). Dan selanjutnya analisis data yang digunakan untuk mengetahui hubungan antara ekspresi p-53 mutant dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC menggunakan uji statistik Spearman, dikatakan signifikan jika  $p < 0,05$ .

**HASIL**

Selama periode 1 Januari 2010-31 Mei 2013 berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan diperoleh 21 sampel. Karena jumlah sampel yang tidak seimbang antar tiap kelompok, maka untuk kepentingan statistik dilakukan sampel *total sampling* sehingga didapatkan EC sebanyak 7 sampel, LGC sebanyak 5 sampel dan HGC sebanyak 9 sampel.

Karena sampel sedikit, distribusi yang dibahas dibatasi pada sampel keseluruhan tidak pada EC, LGC dan HGC.

**Distribusi penderita tumor EC, LGC dan HGC berdasarkan umur.**

Dari distribusi penderita tumor EC, LGC dan HGC berdasarkan umur tampak bahwa dari 21 sampel penelitian penderita yang paling banyak didiagnosis sebagai EC adalah rentang umur 20-30 tahun sebanyak 3 sampel (42,85%). Sedangkan pada LGC paling banyak rentang umur 20-30 tahun sebanyak 2 sampel (33,33%). Kemudian pada HGC paling banyak rentang umur 40-50 tahun sebanyak 4 sampel (44,44%).

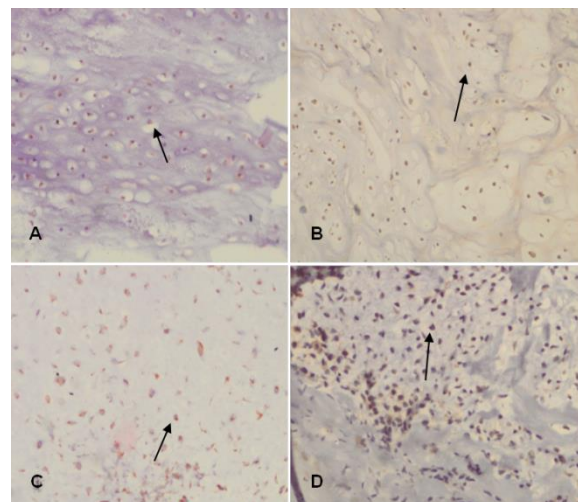
**Distribusi penderita tumor EC, LGC dan HGC berdasarkan jenis kelamin.**

Dari distribusi Penderita tumor EC, LGC dan HGC berdasarkan jenis kelamin tampak bahwa dari 21 penelitian penderita EC dan LGC terutama berjenis kelamin wanita yaitu sebanyak 4 sampel (57,14%) dan 3 sampel (60%) sedangkan pada penderita HGC paling banyak adalah berjenis kelamin laki-laki sebanyak 8 sampel (88,88%). Dengan rasio laki-laki dibanding wanita pada EC (1:1,33), LGC (1:1,5), dan HGC (8:1).

**Distribusi penderita tumor EC, LGC dan HGC berdasarkan lokasi lesi.**

Pada penelitian ini dipaparkan karakteristik EC, LGC dan HGC berdasarkan lesi. Pada EC paling sering terjadi dilokasi tulang kecil 4 sampel (57,14%). Sedangkan pada LGC dan HGC lebih sering terjadi pada tulang panjang sebanyak 3 sampel (60%) dan 7 sampel (77,77%).

**Ekspreasi p-53 mutant**



Gambar 1. IHK p-53 mutant. A. *Benign enchondroma* (skor +1); B. *Malignant low grade chondrosarcoma* (skor +1); C. *Malignant high grade chondrosarcoma* (skor +2); D. *Malignant high grade chondrosarcoma* (skor +3); Gambar sel yang terpulas positif ditandai oleh tanda panah dan pembesaran obyektif 20x.

Tabel 1. Distribusi ekspresi p-53 mutant.

Score p-53 mutant	EC	LGC	LGC
0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
+ 1	6 (85,71%)	5 (100%)	0 (0%)
+ 2	1 (14,28%)	0 (0%)	3 (33,33%)
+ 3	0 (0%)	0 (0%)	6 (66,66%)
Total	7 (100%)	5 (100%)	9 (100%)

Berdasarkan Tabel 1 dapat dilihat pada tumor EC score p-53 mutant terbanyak adalah score +1 (85,71%), sedangkan pada LGC score p-53 mutant terbanyak adalah score +1 (100%), sementara pada HGC score terbanyak adalah score +3 (66,66%). Setelah dilakukan analisis statistik menggunakan Kruskal-Wallis, didapatkan hasil  $p=0,00$  ( $p < 0,05$ ), yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara ekspresi p-53 mutant dengan EC, LGC dan HGC. Selanjutnya dilakukan analisis Mann-Whitney untuk menge-

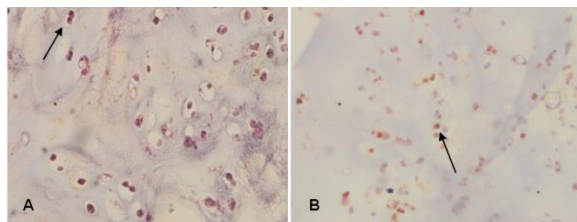
tahui perbedaan ekspresi p-53 *mutant* pada tiap-tiap kelompok dan didapatkan hasil sebagai berikut :

Tabel 2. Hasil statistika Mann-Whitney ekspresi p-53 *mutant* pada tiap kelompok.

<i>Enchondroma</i>	<i>Enchondroma</i>	<i>Low grade chondrosarcoma</i>
<i>Low grade chondrosarcoma</i>	p = 0,398	
<i>High grade chondrosarcoma</i>	p = 0,01	p = 0,01

Dari Tabel 2 di atas dapat dilihat bahwa antara kelompok EC dengan LGC menunjukkan hasil p=0,398 (p>0,05) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut. Selain itu antara kelompok EC dengan LGC menunjukkan hasil p=0,01 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut. Sementara antara kelompok LGC dengan HGC menunjukkan hasil p=0,01 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut.

**Ekspreasi Ki-67**



Gambar 2. IHK Ki-67. A. *Benign enchondroma*, (skor 25%); B. *Malignant low grade chondrosarcoma* (skor 26%). Sel yang terpulas positif ditandai oleh tanda panah dan pembesaran obyektif 20x.

Pada penelitian ini dinilai ekspresi Ki-67 pada pulasan inti tumor EC, LGC dan HGC dengan menggunakan penilaian kuantitatif. Didapatkan nilai Ki-67 terendah untuk EC adalah 0% dan nilai tertinggi 25% dengan nilai *mean* 8,57 ± 8,997%, kemudian untuk LGC nilai Ki-67 terendah adalah 10% dan nilai Ki-67 tertinggi 26% dengan nilai *mean* 16,80 ± 7,396% dan untuk HGC nilai Ki-67 terendah adalah 20% dan nilai tertinggi adalah 100%. Dengan nilai *mean* 35,38 ± 35,458%. Didapatkan nilai *cut off* pada LGC sebesar 9,404%.

Tabel 3. *Score cut off* ekspresi Ki-67.

<i>Score cut off ekspresi Ki-67</i>	<i>Enchondroma</i>	<i>Low grade chondrosarcoma</i>	<i>High grade chondrosarcoma</i>
0-9%	4	0	0
≥10%	3	5	9
Total	7	5	9

Berdasarkan Tabel 3 di atas dapat dilihat dan dikelompokkan berdasarkan *score cut off* Ki-67 bahwa nilai ekspresi Ki-67 pada EC ada 4 sampel yang memiliki *score* di bawah 9% dan 3 sampel yang memiliki *score* di atas 10%, sedangkan pada LGC dan HGC semua sampel memiliki *score* di atas 10%. Hasil penelitian ini dilakukan test normalitas yang menunjukkan hasil yang sama yaitu masing-masing p=0,200 (p>0,05) yang berarti normal pada ketiga jenis tumor tersebut. Kemudian dilanjutkan dengan analisis Anova yang menunjukkan ada perbedaan ekspresi Ki-67 antara semua jenis tumor dengan hasil p=0,00 (p<0,05) dan dilanjutkan dengan analisis LSD (*Least Square Difference*), antara EC dengan LGC didapatkan hasil p=0,551 (p>0,05) yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut, kemudian antara EC dengan HGC didapatkan hasil p=0,00 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut dan selanjutnya antara LGC dengan HGC didapatkan hasil p=0,01 (p<0,05) yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut. Hubungan antara ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC dengan uji lanjutan *Spearman* didapatkan hasil koefisien korelasi r=0,881 dan p=0,001 (p<0,05), yang artinya terdapat korelasi yang signifikan antara ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC.

**DISKUSI**

Pada penelitian ini didapatkan usia penderita tumor tulang rawan bervariasi dari umur 13 tahun hingga 60 tahun, dengan rerata (*mean*) 35,7 tahun. Pada EC menunjukkan batas umur yang luas terutama terjadi pada dekade ketiga dan keempat yang tersering pada umur antara 20-50 tahun.<sup>6</sup> Sedangkan pada LGC dan HGC pada penelitian ini terbanyak umur <50 tahun. Hal ini kurang sesuai dengan kepustakaan yang menyebutkan paling banyak berumur lebih dari 50 tahun, meskipun bisa terjadi pada umur dewasa muda dan tua.<sup>1,7</sup>

Dari karakteristik berdasarkan jenis kelamin tampak bahwa penderita EC dan LGC

tidak berbeda jauh perbedaannya dengan rasio laki-laki dibanding wanita. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menjelaskan bahwa distribusi jenis kelamin yang hampir sama.<sup>6</sup> Sedangkan penderita HGC paling banyak pada laki-laki, hal ini sesuai dengan kepustakaan yang mengatakan bahwa penyakit CHS ini yang terbanyak adalah laki-laki.<sup>1</sup> Hanya pada LGC yang tidak sesuai dengan literature, hal ini mungkin dikarenakan minimnya sampel yang didapat. Pada penelitian ini, diketahui bahwa lokasi tersering pada EC adalah pada tulang kecil tangan atau kaki dengan persentase sedangkan pada LGC dan HGC paling sering pada tulang panjang. Hal ini sesuai dengan kepustakaan yang menjelaskan bahwa EC paling sering terjadi pada tulang kecil dan CHS paling sering di tulang panjang.<sup>1,8</sup>

#### **Ekspreasi p53 *mutant* pada tumor penderita EC, LGC dan HGC.**

Pada penelitian ini dilakukan analisis statistik menggunakan Kruskal-Wallis, dengan hasil  $p < 0,05$  yang berarti hipotesis dari penelitian ini, yaitu terdapat perbedaan yang bermakna antara ekspresi p-53 *mutant* dengan EC, LGC dan HGC.

Selanjutnya dilakukan analisis Mann-Whitney, didapatkan hasil ternyata antara EC dengan LGC menunjukkan hasil  $p > 0,05$  yang berarti hipotesis dari penelitian ini yaitu tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena kemiripan sifat-sifatnya yang memang sulit dibedakan dan juga sampel yang terlalu sedikit. Pada beberapa penelitian menganalisa EC menunjukkan protein p-53 nya adalah negatif, tetapi kejadian overekspresi dari p-53 selalu dikaitkan dengan lesi neoplasma tulang rawan atau yang menandakan lesi yang agresif.<sup>9</sup> Perlu diingat bahwa sifat dari p-53 *mutant* adalah bisa bermutasi pada tumor jinak, mutasi pada p53 merupakan kejadian yang penting dalam proses tumorigenesis dan instabilitas genomik yang luas, yang merusak kontrol siklus sel yang normal sehingga memicu perkembangan dari tumor. Peningkatan *score* p-53 *mutant* pada derajat differensiasi yang lebih rendah diduga bahwa p-53 *mutant* turut terlibat dalam dedifferensiasi sel pada tumor tulang rawan.<sup>3</sup>

Sedangkan pada EC dengan HGC serta LGC dengan HGC menunjukkan  $p < 0,05$  yang berarti hipotesis dari penelitian ini yaitu terdapat

perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok tersebut. Hal tersebut sesuai dengan penelitian-penelitian sebelumnya bahwa overekspresi dari pewarnaan IHC p-53 *mutant* signifikan untuk indikator prognostik dalam berbagai jenis tumor ganas, dimana pada HGC menunjukkan peningkatan indeks p-53 *mutant*, daripada tumor pada LGC. Sebagian besar overekspresi p-53 *mutant* terjadi pada keganasan dikarenakan p-53 memiliki peran dalam perkembangan tumor tulang rawan.<sup>10</sup> Sehingga dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa p-53 *mutant* dapat digunakan untuk membantu membedakan antara tumor EC dengan HGC, serta LGC dengan HGC, tetapi p-53 *mutant* tidak dapat digunakan untuk membantu membedakan *benign enchondroma* dengan LGC.

#### **Ekspreasi Ki-67 pada tumor penderita EC, LGC dan HGC.**

Pada penelitian ini dilakukan analisis statistik menggunakan Anova dan LSD, antara EC dengan LGC didapatkan hasil  $p > 0,05$  yang berarti tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara dua kelompok tersebut. Pada penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan karena kemiripan sifat-sifatnya yang memang sulit dibedakan dan juga sampel yang terlalu sedikit, kemudian antara EC dengan HGC serta antara LGC dengan HGC didapatkan hasil  $p < 0,05$  yang berarti terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing kelompok tersebut. Pada penelitian ini didapatkan nilai *cut off* indeks Ki-67 untuk menjadi *malignant chondrosarcoma* adalah sebesar 9,404%, yang berarti bila indeks proliferasi Ki-67 di bawah atau sama dengan nilai tersebut termasuk dalam kategori *enchondroma* dan apabila didapatkan indeks proliferasi Ki-67 di atas nilai tersebut termasuk dalam *malignant chondrosarcoma*, tetapi pada penelitian ini masih terdapat pada *enchondroma* dengan *score*  $> 10\%$ , maka sebaiknya dilihat kembali dari *triple diagnostic* dari tumor tersebut. Pada penelitian Nawa *et al.*, telah menjelaskan nilai *cut off* Ki-67 nya bernilai 10%.

#### **Hubungan ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 pada tumor penderita EC, LGC dan HGC.**

Pada penelitian ini hubungan antara ekspresi p53 *mutant* dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC dengan uji lanjutan *Spearman* didapatkan hasil koefisien korelasi  $r = 0,881$  dan  $p = 0,001$  ( $p < 0,05$ ), yang artinya terdapat korelasi yang signifikan



antara ekspresi p53 dan Ki-67 pada EC, LGC dan HGC.

Mutasi pada p-53 yang terjadi hampir pada semua CHS, telah diketahui sebagai regulator ekspresi Ki-67. Nawa *et al.*, menunjukkan bahwa mutasi p-53 memicu ekspresi Ki-67 pada sampel penelitiannya. Semakin tinggi ekspresi p-53 *mutant*, maka semakin tinggi pula proliferasi sel tumor tersebut. Tumor dengan proliferasi sel yang tinggi akan mempunyai pertumbuhan tumor yang lebih cepat serta meningkatnya derajat keganasan. Sel indeks proliferasi yang tinggi akan mengekspresikan Ki-67 yang tinggi. Sehingga dapat disimpulkan bahwa adanya hubungan yang signifikan antara ekspresi p-53 *mutant* dengan indeks proliferasi Ki-67 pada derajat keganasannya, terlebih pada overekspresi p-53 *mutant* akan menyebabkan tingginya pula proliferasi dari ekspresi Ki-67.

#### KESIMPULAN

Penelitian ini tidak terdapat perbedaan yang signifikan pada EC dan LGC sehingga ekspresi p-53 *mutant* tidak dapat untuk membedakan kedua tumor tersebut demikian juga dengan ekspresi Ki-67, tetapi p-53 *mutant* dan Ki-67 dapat digunakan untuk membedakan antara EC dengan HGC, dan LGC dengan HGC. Maka disarankan perlu dilakukan penelitian lebih lanjut pada ekspresi p-53 *mutant* dan Ki-67 dengan sampel yang lebih banyak lagi untuk mendapatkan hasil yang lebih bermakna dan dapat membedakan antara EC dan LGC.

#### DAFTAR PUSTAKA

1. Fletcher C, Bridge J, Hogedorn P, Martens F. World Health Organisation (WHO) Bone and Soft Tissue Pathology. Lyon: IARC; 2013.
2. Ferrer-Santacreu E, Ortiz-Crus E, Gonzales-Lopez J, Fernandez E. Clinical Study: Enchondroma versus low-grade chondrosarcoma in appendicular skeleton: Clinical and radiological criteria. J Oncol. 2012; Vol 2012, Article ID 437958.
3. Nawa G, Ueda T, Mori S, Yoshikawa H, Fukuda H, Ishiguro S *et al.* Prognostic significance of Ki67 (MIB1) proliferation index and p53 over-expression in chondrosarcomas. Int. J Cancer (Pred. Oncol), 2006; 69: 86-91.
4. Lindboe CF and Torp SH. Comparison of Ki-67 equivalent antibodies. J Clin Pathol. 2012; 55: 467-71.
5. Ahmed NY. A clinicopathologic study of Ki-67 proliferation index in chondrosarcoma, Saudi Med J. 2012; 33 (8).
6. Folfe AL and Carrie Y. Inwards. Bone and Soft Tissue Pathology. Philadelphia: Library of Congress Cataloging-in-Publication Data, 2010; p 330-354.
7. Konishi E, Cartilaginous Tumors of Bone: How to Distinguish Benign and Malignant Enchondroma from Low Grade Central Chondrosarcoma. Kyoto: Dept Pathology University of Medicine; 2012.
8. Stricker TP, Kumar V, Neoplasia. In Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Inc; 2010.
9. Oshiro, Vijaya, Dorothy, Nazeer, Johnson, A. Johnshon *et al.* Altered p53 is associated with aggressive behavior of chondrosarcoma. J Am Cancer Society, 2008; 83 (11).
10. Dobashi, Y Sugimurha, H Sato, A Hirabayashi, T Kanda, H Kitagawa, *et al.* Possible association of p53 over-expression an mutation with high grade chondrosarcoma. Diag Mol Pathol. 2004; 2:257-63.