

Indeks Mitosis dan Indeks Proliferasi Ki-67 Lebih Tinggi pada Karsinoma Sel Basal Tipe Agresif Dibandingkan Tipe Non Agresif

Putu Ratna Darmayani, AAAN Susraini, Moestikaningsih
Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana
RSUP Sanglah
Denpasar

ABSTRAK

Latar belakang

Karsinoma sel basal (KSB) adalah kanker kulit yang paling sering ditemukan. Umumnya tumbuh lambat, namun ada beberapa sub tipe histologik agresif yang sering rekuren dan bermetastasis. Adanya kesulitan dalam penegakan diagnosis KSB secara histopatologik mendorong upaya untuk menemukan faktor-faktor yang berperan dalam agresivitas tumor. Salah satu cara menilai agresivitas tumor adalah dengan menilai laju proliferasi sel dengan menghitung indeks mitosis dan menilai indeks proliferasi Ki-67. Tujuan penelitian ini adalah untuk membuktikan indeks mitosis dan indeks proliferasi Ki-67 lebih tinggi pada KSB tipe agresif, dibandingkan non agresif.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode analitik potong lintang. Sampel penelitian adalah 46 blok parafin pasien KSB, terdiri dari 23 kasus KSB agresif dan 23 kasus KSB non agresif, yang diperiksa di Bagian/SMF Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Patologi Anatomi swasta di Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2015. Dilakukan penghitungan indeks mitosis dan penilaian pulasan imunohistokimia Ki-67 dalam bentuk indeks proliferasi dengan skor yaitu: negatif (0-5% sel positif), +1 (6-25%), +2 (26-50%), +3 (>50%). Analisis indeks mitosis menggunakan *independent samples t-test* sedangkan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan *chi-square test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$.

Hasil

Indeks mitosis dan indeks proliferasi Ki-67 pada KSB agresif lebih tinggi dibandingkan non agresif dan perbedaan ini bermakna secara statistik ($p=0,030$ untuk indeks mitosis dan $p=0,032$ untuk indeks proliferasi Ki-67).

Kesimpulan

Indeks mitosis dan indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi dapat digunakan untuk menilai agresivitas dari KSB dan ini perlu disertakan pada laporan histopatologi rutin.

Kata kunci : agresif, indeks mitosis, karsinoma sel basal, Ki-67.

ABSTRACT

Background

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common type of skin cancer. Its usually slow-growing tumor, but several subtype of BCC tend to grow aggressively, often recurring and even metastasis. The difficulty in histopathologic diagnosis encourage efforts to find factors which play a role in tumor aggressiveness. One of the ways to determine tumor aggressiveness is by evaluating cell proliferation. Activity of cell proliferation can be detected by counting mitotic index and evaluate Ki-67 proliferative index. The aim of this study to prove mitotic index and Ki-67 proliferative index are higher in aggressive type BCC than in non-aggressive type.

Methods

This study was a cross sectional analytical method. Samples were 46 paraffin blocks of 23 aggressive and 23 non-aggressive basal cell carcinomas from Department of Anatomical Pathology Faculty of Medicine University of Udayana/RSUP Sanglah Denpasar and Private Pathology Anatomy Laboratory in Denpasar from 1st January 2011 to 31st December 2015. Mitotic index was count and Ki-67 proliferative index evaluates with score: 0-5% positive= negative (0-5%), +1 (6-25%), +2 (26-50%) =+2, +3 (>50%). Mitotic index was analyzed with independent samples t-test, while Ki-67 proliferative index was analyzed by chi-square test with significancy level at $\alpha=0.05$

Results

The result showed mitotic index and Ki-67 proliferative index were significantly higher in aggressive BCC than non-aggressive ($p=0.03$ for mitotic index and $p=0.032$ for Ki-67 (proliferative index).

Conclusion

High mitotic index and high Ki-67 proliferative index can be used to examine aggressiveness of BCC and need to be included in histopathological report.

Keywords: aggressive, basal cell carcinoma, Ki-67, mitotic index.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kelompok tumor ganas kutaneus yang ditandai oleh adanya sel-sel basal (germinatif) yang membentuk struktur lobulus, kolom, atau lembaran.¹ Tumor ini merupakan kanker kulit yang paling sering dan insidennya semakin meningkat.² KSB sering berkembang pada ras Kaukasia dengan risiko rata-rata sekitar 30%. Rata-rata KSB meningkat pada kelompok usia tua. Di Indonesia, insiden kanker kulit pada tahun 2011 menempati peringkat kelima dari 10 tumor tersering di Indonesia. Di Bali, kanker kulit menempati peringkat ke enam dari 10 tumor tersering di Bali pada tahun 2011.³

Etiologi dari kanker ini multifaktorial dan merupakan kombinasi dari faktor genotipik, fenotipik, dan lingkungan. Faktor risiko yang signifikan adalah radiasi sinar ultraviolet (UV). Hal ini ditunjukkan dengan tingginya insiden pada daerah di dekat ekuator.⁴ Gen yang diduga berkaitan dengan KSB adalah *patched homologue 1* (PTCH), *smoothed* (SMO) dan p53. Gen PTCH merupakan *tumor-suppressor protein* yang berperan dalam jalur sinyal *Sonic Hedgehog*. Adanya mutasi pada gen PTCH1 menyebabkan terbentuknya protein cacat yang tidak dapat berikatan dengan SMO maupun menonaktifkan SMO. Akibatnya SMO menjadi aktif dan menimbulkan proliferasi sel.^{5,6} Kerusakan yang diinduksi oleh sinar UV menyebabkan konversi dari *tumor suppressor gene* p53 *wild-type* menjadi p53 *mutant*. Terbentuknya p53 *mutant*, menyebabkan siklus sel tidak terhenti sehingga perbaikan DNA tidak terjadi. Akibatnya terjadi replikasi sel dan bila disertai instabilitas genomik lain dapat mengarah pada perkembangan keganasan.⁵ Faktor fisik yang sering dihubungkan sebagai faktor risiko KSB yakni orang dengan kompleks kulit putih tipe-I dan tipe II, termasuk rambut berwarna merah atau pirang, atau mata yang berwarna cerah, disertai *freckling*.⁷

Karsinoma sel basal terutama terjadi pada kulit yang terpapar matahari, akibat kegagalan perbaikan *stem cells* keratinositik karena kerusakan DNA oleh sinar matahari.⁸ Daerah wajah dan leher merupakan lokasi yang paling sering mengalami KSB.⁹

Secara umum, tumor ini biasanya tumbuh lambat dan bersifat lokal destruktif dengan angka rata-rata metastasis <0,1%.¹⁰ Namun ada beberapa subtipe karsinoma sel

basal yang bersifat agresif yakni dapat menginfiltrasi jaringan yang lebih dalam, sering rekuren dan mampu bermetastasis.¹¹ Keterlambatan penanganan KSB dapat menimbulkan destruksi jaringan luas, perubahan bentuk, perluasan ke tulang rawan, otot, tulang bahkan dapat meluas ke intrakranial dan pada akhirnya menimbulkan kematian.⁴ Selain itu akibat yang ditimbulkan oleh terapi KSB sangat besar yaitu dapat menimbulkan cacat kosmetik sehingga menimbulkan efek psikologik yang merugikan pada pasien.¹²

Berdasarkan sifat biologik dan prognosis, KSB dibagi menjadi dua kelompok subtipe histologik yakni tipe non-agresif dan agresif. Yang termasuk tipe non-agresif yaitu superfisial, dan nodular.¹¹ Sedangkan yang termasuk tipe agresif yaitu morfea, infiltratif, metatipikal dan mikronodular.^{5,12,13}

Pemeriksaan histopatologik sangat penting untuk menentukan subtipe KSB agresif dan non agresif karena berpengaruh dalam menentukan terapi dan prognosis pasien. Namun kadangkala ditemui kesulitan dalam menegakkan diagnosis secara histopatologik karena beberapa kasus KSB memiliki kesamaan dengan lesi yang lain. Akibatnya bisa terjadi kesalahan diagnosis dan penentuan subtipe. Kesulitan dalam penegakan diagnosis KSB secara histopatologik mendorong upaya-upaya lain untuk menemukan faktor prognostik dan prediktif yang berperan dalam pertumbuhan agresif tumor.

Salah satu *hallmark* penting perkembangan tumor secara biologik adalah proliferasi sel. Parameter ini sering dikaitkan dengan agresivitas tumor dan sebagai faktor prognosis perkembangan tumor.¹⁴ Aktivitas proliferasi sel dapat diketahui dengan metode yang paling sederhana yaitu menghitung indeks mitosis. Indeks mitosis telah menjadi "*gold standar*" dalam menentukan agresivitas dari beberapa tumor.¹⁵ Namun pada KSB sangat jarang diteliti mengenai hubungan indeks mitosis dengan agresivitas tumor.

Aktivitas proliferasi dari kanker juga dapat dideteksi dengan pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi yang melawan antigen Ki-67. Antigen Ki-67 adalah salah satu penanda proliferasi sel yang paling reliabel.¹⁶ Antigen ini merupakan protein non-histon yang diekspresikan pada semua fase siklus sel aktif. Ki-67 saat ini merupakan penanda aktivitas

proliferasi tumor yang lebih baik dibandingkan aktivitas mitosis.¹⁶ Ekspresi Ki-67 pada sel neoplastik digunakan sebagai pengukuran kuantitatif untuk mengetahui status proliferasi dan termasuk dalam indikator prognostik dasar dalam laporan histopatologi rutin.¹¹

Sejumlah penelitian menunjukkan bahwa tumor KSB tipe agresif memiliki ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi dan berperan sebagai faktor prognostik.¹⁷⁻¹⁹ Namun terdapat beberapa penelitian yang menunjukkan hasil yang berlawanan yakni bahwa tidak adanya perbedaan signifikan ekspresi Ki-67 pada KSB tipe non-agresif dan agresif sehingga tidak berperan sebagai faktor prognostik.^{11,16,20}

Jarangnya penelitian mengenai indeks mitosis terkait dengan agresivitas KSB dan adanya kontroversi mengenai peran ekspresi Ki-67 sebagai penentu agresivitas pada KSB menjadi latar belakang untuk melakukan penelitian ini. Tujuan penelitian ini yaitu untuk membuktikan bahwa indeks mitosis dan ekspresi protein Ki-67 lebih tinggi pada KSB tipe agresif dibandingkan tipe non agresif.

METODE PENELITIAN

Disain dan Sampel Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian analitik observasional menggunakan rancangan potong lintang (*cross-sectional study*). Sampel penelitian ini adalah 46 sediaan blok parafin dari 23 penderita KSB agresif dan 23 penderita KSB non agresif yang telah diperiksa secara histopatologi dari hasil biopsi insisional dan eksisional di Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar dan Laboratorium Patologi Anatomi swasta di Denpasar sejak tanggal 1 Januari 2011 sampai dengan 31 Desember 2015 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sediaan blok parafin adalah tumor primer dengan kondisi blok parafin yang tidak rusak. Seleksi dan rediagnosis dilakukan pada sediaan mikroskopik yang memenuhi kriteria definisi operasional variabel sub tipe histologi agresif dan non-agresif serta penghitungan indeks mitosis pada 10 lapangan pandang. Hal ini dilakukan oleh dua orang observer (peneliti dan pembimbing yang merupakan konsultan Patologi Anatomi). Selanjutnya blok parafin dari sediaan mikroskopik yang dipilih kemudian dikumpulkan dan dilakukan pulasan imunohisto-

kimia (IHK) Ki-67. Parameter seperti umur, jenis kelamin, indeks mitosis, dan interpretasi pulasan Ki-67 dicatat dan ditabulasi. Sel yang mengekspresikan Ki-67 terlihat berwarna coklat pada inti sel. Penilaian aktivitas proliferasi Ki-67 dibuat berdasarkan analisis persentase sel tumor yang terpulsa positif dihitung pada minimal 500 sel pada pembesaran 400x. Penghitungan dilakukan pada lima lapangan pandang yang menunjukkan pewarnaan dengan densitas terpadat (*hot spot*) menggunakan mikroskop elektrik merk Olympus tipe CX21 dengan pembesaran 400x [HPF: *field diameter*, 0,50 mm, *field area* 0,274 mm]. Ekspresi Ki-67 dinilai dalam bentuk aktivitas proliferasi (indeks) yang diberi skor sebagai berikut: negatif (0-5% sel positif), +1 (6-25%), +2 (26-50%), +3 (>50%).^{11,21} Selanjutnya data dianalisis dengan menggunakan *SPSS for Window 16.0*. Distribusi kasus berdasarkan karakteristik umur dan jenis kelamin disajikan dalam tabel 1. Distribusi sampel berdasarkan diagnosis histopatologi (HPA) disajikan pada tabel 2. Analisis indeks mitosis menggunakan *independent samples t-test* sedangkan indeks proliferasi Ki-67 menggunakan *chi-square test* dengan tingkat kemaknaan $\alpha=0,05$. Hasil analisis penelitian dianggap bermakna jika $p<0,05$.

HASIL

Karakteristik sampel

Pada penelitian ini penderita KSB lebih banyak laki-laki yaitu 24 laki-laki dan 22 perempuan. Rerata umur pasien KSB adalah 61,9 tahun. Rentang umur pasien KSB pada penelitian ini mulai dari 32 sampai 85 tahun. Karakteristik pasien dan distribusi diagnosis HPA disajikan dalam tabel 1x2.

Tabel 3 menunjukkan bahwa rerata indeks mitosis pada kelompok KSB agresif dan non-agresif. Berdasarkan hasil analisis data dengan uji *independent t-test* maka didapatkan nilai $p=0,030$. Hal ini menunjukkan indeks mitosis kelompok KSB agresif lebih tinggi dibandingkan kelompok non-agresif dan hal ini berbeda bermakna secara statistik.

Tabel 4 menunjukkan indeks proliferasi protein Ki-67 pada kelompok KSB agresif dan non-agresif. Berdasarkan analisis data, terdapat perbedaan bermakna secara statistik antara indeks proliferasi Ki-67 pada kelompok agresif dan non-agresif ($p=0,032$). Hal ini berarti indeks

proliferasi Ki-67 lebih tinggi pada kelompok agresif dibandingkan kelompok non-agresif.

Tabel 1. Karakteristik sampel KSB agresif dan non-agresif berdasarkan jenis kelamin dan usia

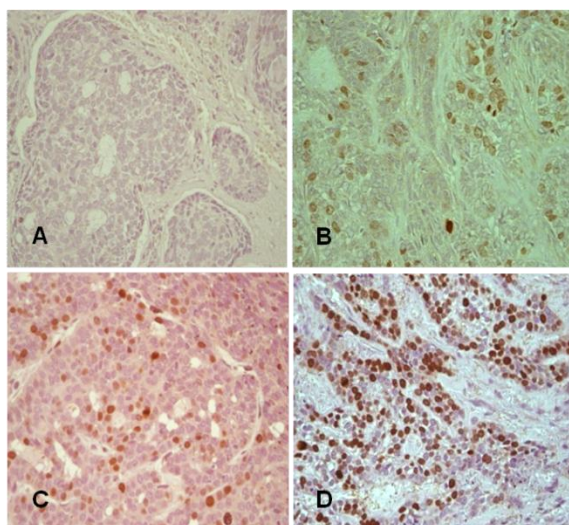
	KSB agresif	KSB non-agresif
Jeniskelamin		
Pria	11 (47,8%)	13 (56,5%)
Wanita	12 (52,2%)	10 (43,5%)
Usia (tahun)		
Kisaran	32-83	41-85
Rata-rata	61,22±14,06	62,61±10,94

Tabel 2. Distribusi sampel KSB agresif dan non-agresif berdasarkan diagnosis histopatologik.

Tipe histopatologik	N	%
KSB agresif		
Infiltratif	8	17,4
Morpheaform	1	2,2
Basoskuamus	7	15,2
Nodular-Infiltratif	7	15,2
KSB non agresif		
Nodular	22	47,8
Superfisial	1	2,2
Total	46	100

Tabel 3. Perbandingan indeks mitosis berdasarkan agresivitas KSB.

Variabel	Kelompok		p
	Agresif	Non-agresif	
Indeks mitosis/(10 lapangan pandang) (mean±SD)	21,9±10,34	16,0±7,09	0,030



Gambar 1. A. Indeks proliferasi Ki-67 negatif pada KSB noduler; B. Indeks proliferasi Ki-67 +1 pada KSB infiltratif; C. Indeks proliferasi Ki-67 +2 pada KSB noduler; D. Indeks proliferasi Ki-67 +3 pada KSB infiltratif.

Tabel 4. Perbandingan indeks proliferasi Ki-67 berdasarkan agresivitas KSB.

Indeks proliferasi	Kelompok		p
	Agresif	Non-agresif	
Negatif (0-5%)	0 (0%)	5 (21,7%)	0,032
+1 (6-25%)	11 (47,8%)	13 (56,5%)	
+2 (26-50%)	10 (43,5%)	5 (21,7%)	
+3 (>50%)	2 (8,7%)	0 (0%)	

DISKUSI

Berdasarkan data yang diperoleh pada penelitian, rerata umur pasien KSB adalah 61,9 tahun. Rentang umur pasien KSB pada penelitian ini mulai dari 32 sampai 85 tahun. KSB agresif memiliki rerata umur 61,2 tahun. KSB muncul pada usia lebih dari 60 tahun dengan median umur pada saat diagnosis 68 tahun.¹² Berdasarkan data registrasi kanker di Bali pada tahun 2011, tumor kulit memiliki prevalensi tertinggi pada usia 55-64 tahun yakni sebanyak 21 kasus. Hal ini sesuai dengan data umur pasien yang digunakan dalam penelitian ini.

Pada penelitian ini penderita KSB lebih banyak laki-laki yaitu 24 laki-laki dan 22 perempuan. Pada kelompok agresif, terdapat 11 laki-laki dan 12 perempuan. Sementara pada kelompok non agresif terdapat 13 laki-laki dan 10 perempuan. Data epidemiologi menyebutkan karsinoma sel basal lebih sering ditemukan pada laki-laki. Rasio terjadinya karsinoma sel basal pada laki-laki berbanding dengan wanita yaitu 1,3 sampai 1,6:1.¹³

Berdasarkan diagnosis HPA didapatkan bahwa kasus terbanyak pada kelompok agresif adalah KSB infiltratif sebanyak 8 kasus (17,4%). Sedangkan pada kelompok non-agresif adalah KSB nodular sebanyak 22 (47%) kasus. Tipe histologik KSB yang paling sering ditemukan adalah tipe nodular yaitu sekitar 30-75% dari keseluruhan KSB. Sedangkan tipe infiltratif mencakup 10% dari keseluruhan KSB.²²

Laju proliferasi sel adalah salah satu *hallmark* dari kanker. Metode analisis yang sederhana dan bermanfaat dalam menilai laju proliferasi sel adalah indeks mitosis. Parameter ini sering dikaitkan dengan agresivitas tumor dan sebagai faktor prognosis perkembangan tumor.¹⁴ Derajat proliferasi sel yang tinggi secara umum berhubungan dengan pertumbuhan tumor yang cepat dan perangai biologis serta klinis yang lebih agresif.¹¹ Peran indeks mitosis pada tingkat harapan hidup pasien telah dibuktikan pada beberapa kanker. Indeks mitosis telah

digunakan dalam menentukan grading kanker payudara dan ovarium.

Pada penelitian ini, rerata indeks mitosis pada kelompok agresif lebih tinggi dibandingkan dengan non-agresif, yaitu 21,0. Sedangkan rerata indeks mitosis pada kelompok non-agresif adalah 16. Berdasarkan hasil analisis data dengan uji *independent t-test* maka didapatkan nilai $p=0,030$ ($p<0,05$). Hal ini menunjukkan terdapat perbedaan bermakna indeks mitosis antara kedua kelompok yakni indeks mitosis kelompok agresif lebih tinggi dibandingkan kelompok non-agresif. Hasil ini sesuai dengan hasil penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa indeks mitosis KSB berkaitan dengan agresivitas tumor.²³ Penelitian lain juga menemukan bahwa terdapat korelasi statistik yang bermakna antara indeks proliferasi dengan aktivitas mitosis.¹⁶

Kebanyakan dari tumor jinak tumbuh secara lambat dan kebanyakan tumor ganas tumbuh secara cepat dan pada akhirnya menyebar secara lokal dan bermetastasis.²⁴ Tumor dengan pertumbuhan agresif memiliki laju proliferasi yang lebih tinggi. Laju pertumbuhan dari tumor ini berkaitan dengan peningkatan ekspresi protein Ki-67. Semakin tinggi laju pertumbuhan sel tumor maka semakin tinggi pula ekspresi dari protein Ki-67 dan hal ini menyebabkan pertumbuhan tumor yang lebih agresif.

Hasil penelitian ini didapatkan bahwa indeks proliferasi protein Ki-67 baik pada kelompok agresif dan non-agresif terbanyak pada indeks proliferasi 1. Indeks proliferasi tertinggi 3 didapatkan pada KSB agresif subtype histologik infiltratif. Berdasarkan analisis data, terdapat perbedaan bermakna indeks proliferasi Ki-67 pada kelompok agresif dan non-agresif ($p=0,032$). Hal ini berarti indeks proliferasi Ki-67 lebih tinggi pada kelompok agresif dibandingkan kelompok non-agresif. Hal ini sesuai dengan sejumlah penelitian menunjukkan bahwa tumor KSB tipe agresif memiliki ekspresi Ki-67 yang lebih tinggi dan berperan sebagai faktor prognostik.^{17-19,25}

KESIMPULAN

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa indeks mitosis dan indeks proliferasi protein Ki-67 pada karsinoma sel basal tipe agresif lebih tinggi daripada tipe non-agresif. Hal ini berarti bahwa indeks mitosis dan indeks proliferasi Ki-67 yang tinggi dapat digunakan untuk menilai

agresivitas dari KSB dan hal ini bisa disertakan dalam laporan histopatologik rutin.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kossard S, Epstein EH Jr, Cerio R, Yu LL, Weedon D. Basal Cell Carcinoma. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. WHO: Pathology and Genetics of Skin Tumours. Lyon: IARC; 2006.
2. Mosterd K, Arits AH, Thissen MR, Kelleners-smetts NW. Histology-based Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2009; 89: 454-8.
3. Direktorat Jendral Pelayanan Medik. Kanker di Indonesia Tahun 2011. Data Histopatologik. Jakarta: Departemen Kesehatan RI; 2011.
4. Samarasinghe V, Madan V, Lear JT. Focus on Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer*. 2011; 12: 1-5.
5. Crowson AN. Basal Cell Carcinoma: Biology, Morphology and Clinical Implications. *Mod Pathol*. 2006; 19: 127-47.
6. Goppner D, Leverkus M. Basal Cell Carcinoma: from the Molecular Understanding of the Pathogenesis to Targeted Therapy of Progressive Disease. *J Skin Cancer*. 2011; 2011: 1-8.
7. Yalcin T, Kutlubay Z, Engin B, Serdaroglu S. Basal Cell Carcinoma, Skin Cancer Overview (serial online). (cited 2015 Nov 9). 2011. Available from: <http://cdn.intechweb.org/pdfs/25260.pdf>.
8. Patterson JW, Wick MR. Basal Cell Carcinoma in: Nonmelanocytic Tumors of the Skin. AFIP Atlas of Tumor Pathology 4th series. American Registry of Pathology and Armed Forces Institutes of Pathology. 2006; pp 46-55.
9. Telfer NR, Colver GB, Morton. Guidelines for the Management of Basal Cell Carcinoma. *British J Dermatol*. 2008; 159: 35-48.
10. Ionescu DN, Arida M., Jukic DM. Metastatic Basal Cell Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130: 45-51.
11. Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M. Immunohistochemical Evaluation of Proliferative Activity (Ki-67 Index) in Different Histological Types of Cutaneous Basal Cell Carcinoma. *Section Cellular and Molecular Biology*. 2012; 67: 610-15.
12. Bolshakov S, Walker CM, Storm SS, Selvan MS, Clayman GL, Naggat AE, Lippman SM,

- Kripke ML, Ananthaswamy HN. P53 mutations in human aggressive and non aggressive basal and squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;9:228-34.
13. Kauvar ANB, Cronin TJ, Roenigk R, Hruza G, Bennet R. Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: Basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods. *Dermatol Surg.* 2015; 0: 1-22.
 14. Haroon S, Hasmi AA, Khurshid A, Kanpurwala MA, Mutjuba S, Malik B, Faridi N. Ki-67 Index in Breast Cancer: Correlation with Other Prognostic Markers and Potential in Pakistani Patients. *As Pac J Cancer Prev.* 2013; 14: 4353-8.
 15. Devianti L, Aswiyanti A, Edison. Peningkatan ekspresi Ki-67 tidak berhubungan dengan parameter prognostik histopatologik karsinoma payudara invasif di Sumatera Barat. *Majalah Patologi Indonesia.* 2012; 21: 10-6.
 16. Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L, Schreiber L, Vaknine H. Ki-67 as biologic marker of basal cell carcinoma: A Retrospective Study. *IMAJ.* 2014; 16: 229-231.
 17. Chuprov IN. Immunomorphology features of cutaneous basal cell carcinoma. *Vopr Onkol.* 2008; 54: 715-9.
 18. Selim AG, Ashmawy AE, Gheida S, Elnaby NA, Tatawy RE. Basal Cell Carcinoma: Possible role of some proliferative and apoptotic factors. *J Egypt Wom Dermatol Soc.* 2009; 6: 16-27.
 19. Rosakawati. Ki-67 sebagai Penanda Proliferasi pada Karsinoma Sel Basal Tipe Agresif dan Non Agresif. Universitas Indonesia Fakultas Kedokteran Program Magister Ilmu Biomedik Kekhususan Onkologi, Jakarta; 2010.
 20. Correa MPD, Ferreira AP, Gollner AM, Rodrigues MF, Guerra MCS. Marker expression of cell proliferation and apoptosis in basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol.* 2009; 84: 1-15.
 21. Nielsen TO. Standardize Ki-67 Assesment in Breast Cancer. [cited 2016 Feb. 16] Available from: <http://image.slidesharecdn.com/ceqty4ofrk69ybdxnwk0-signature>.
 22. Vantuchova Y, Curik R. Histological type of basal cell carcinoma. *Script Media (BRNC).* 2006; 79: 261-70.
 23. Pirici A, Pirici E, Voinescu D, Cruce M, Bogdan F. Assesment of Cell Proliferation/Death Balance and Inflammation in Different Histological Variants of Basal Cell Carcinomas. *Annals of RSCB.* 2011; XVI: 254-61.
 24. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Basal cell carcinoma. In: *Robbins Basic Pathology* 9th Ed. Saunders Elsevier; 2013. p 864-5.
 25. Leon A, Ceausu Z, Ceausu M, Ardoleanu C, Mehedinpi T. 2006. Assesment of the aggressive feature of basal cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *OHDMBSC.* 2016; 5: 62-7.