

**EKSPRESI Ki-67 SEBAGAI PETANDA PROLIFERASI
PADA KARSINOMA SEL BASAL TIPE AGRESIF DAN
NON AGRESIF**

TESIS

**ROSAKAWATI
NPM 0706170961**



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN ONKOLOGI
JAKARTA
JULI 2010**

**EKSPRESI Ki-67 SEBAGAI PETANDA PROLIFERASI PADA
KARSINOMA SEL BASAL TIPE AGRESIF DAN NON
AGRESIF**

TESIS

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
MAGISTER ILMU BIOMEDIK (M. Biomed)**

ROSAKAWATI

NPM: 0706170961



**UNIVERSITAS INDONESIA
FAKULTAS KEDOKTERAN
PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK
KEKHUSUSAN ONKOLOGI
JAKARTA
JULI 2010**

HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS

Tesis ini adalah hasil karya sendiri,
dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk
telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Rosakawati

NPM : 0706170961

Tanda Tangan :

Tanggal : 13 Juli 2010




HALAMAN PENGESAHAN


Tesis ini diajukan oleh

Nama : Rosakawati
NPM : 0706170961
Program Studi : Ilmu Biomedik Kekhususan Onkologi
Judul Tesis : Ekspresi Ki-67 sebagai petanda proliferasi pada karsinoma sel basal tipe agresif dan non-agresif

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar **Magister Biomedik** pada Program Magister Ilmu Biomedik Kekhususan Onkologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

DEWAN PENGUJI

Pembimbing I : Dr. dr. Aida S.D. Suriadiredja, SpKK(K) ()

Pembimbing II : dr. Evlina Suzanna Sinuraya, SpPA ()

Penguji I : Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK(K) ()

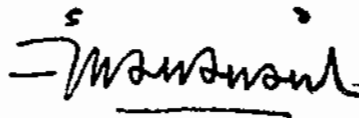
Penguji II : dr. Budiana Tanurahardja, SpPA (K) ()

Penguji III : Prof. dr. Jeanne A. Pawitan, MS., Ph.D ()

Ditetapkan di : Jakarta

Tanggal : 13 Juli 2010

Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik



Dr.rer.physiol.dr.Septelia Inawati Wanandi

KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur saya panjatkan kehadiran Tuhan Yang Maha Kasih, karena hanya atas kasih dan anugerah-Nya maka penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan ini.

Tesis ini dilaksanakan sebagai salah satu syarat untuk menyelesaikan studi Program Magister Ilmu Biomedik dalam Tesis yang berjudul **Ekspresi Ki67 Sebagai Petanda Proliferasi pada Karsinoma Sel Basal tipe Agresif dan Non-Agresif.**

Keseluruhan pendidikan program studi yang saya jalani, mulai dari perkuliahan, bimbingan kekhususan, penelitian sampai penyusunan dan penulisan tesis ini tidak mungkin terlaksana tanpa bantuan dan dorongan dari berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, izinkan saya menyampaikan ucapan terima kasih yang setulusnya terutama kepada :

1. Dr. dr. Ratna Sitompul, Sp.M (K) sebagai dekan FKUI dan Prof. dr. Menaldi Rasmin Sp.P (K), FCCP sebagai Dekan periode 2004-2008 yang menerima saya sebagai mahasiswa biomedik .
2. Dr. dr. Sutoto, M.Kes, yang sejak awal memberikan dorongan semangat dan dukungan yang besar kepada saya serta memberikan bantuan sebagian dana untuk menjalani pendidikan ini.
3. Dr. Sonar Soni Panigoro, Sp.B. Onk. M.Epid, selaku Direktur Utama RS. Kanker "Dharmais" beserta seluruh jajaran direksi yang telah banyak membantu baik dukungan moril dan materiil selama penulis menjalani pendidikan.
4. Dr. rer. physiol.dr. Septelia Inawati W sebagai Ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik yang telah memberikan pengajaran dan pengarahan selama saya menjalankan pendidikan.
5. Prof. dr. Siti Boedina Kresno, SpPK (K) sebagai Ketua Kekhususan Onkologi, yang ditengah kesibukan beliau selalu bersedia membantu dan mengingatkan saya akan banyak hal selama dalam pendidikan.
6. Dr. dr. Aida S.D Suriadiredja, SpKK (K) sebagai Sekretaris Kekhususan Onkologi yang sekaligus juga sebagai pembimbing dalam penelitian dan penulisan tesis saya. Beliau selalu dengan sabar membimbing,

mengarahkan dan memberikan dukungan kepada saya. Ditengah kesibukan yang sangat padat, beliau begitu mengasihi saya dan dengan sabar memotivasi saya hingga penelitian ini selesai. Terimakasih yang tak terhingga saya haturkan atas cinta kasih, semua bimbingan, koreksi, arahan dan dukungan yang diberikan dari sejak awal saya mengikuti pendidikan.

7. dr. Evlina Suzanna, SpPA, pembimbing dalam penelitian dan penulisan tesis ini. Ditengah kesibukan beliau, beliau selalu dengan sabar dan lemah lembut menyempatkan untuk membimbing, mengarahkan dan mendukung saya hingga penelitian ini selesai. Terima kasih yang tak terhingga saya haturkan atas waktu, bimbingan dan dukungan yang diberikan selama ini.
8. Dr. dr. Moerdani, SpPD, KEMD, yang selama ini telah banyak memberikan bimbingan dan pengarahan dalam bidang statistik semenjak proposal hingga penelitian dan tesis ini selesai.
9. Ibu Kemala Rita Wahidi, S.Kp, MARS, Kepala Bidang Perawatan RS. Kanker "Dharmais", ibu, kakak, sahabat, yang sejak awal telah mendukung saya untuk mengikuti pendidikan ini. Beliau telah banyak membantu meringankan pekerjaan serta memberi semangat kepada saya bekerja di RS. Kanker "Dharmais".
10. Ibu Nani Sutarni, S.Kp, M.Kep, Bapak Dahlan, M.Kes., MM., Ibu Ns. Retno Purwanti, S.Kep, M.Biomed, Ibu Ns. Retno Setiowati, S.Kep, dan seluruh kepala ruangan, terimakasih atas dukungan dan doanya selama saya menjalani penelitian ini.
11. dr. Lenny, Sp.PA, Kepala Instalasi Patologi Anatomi RS. Kanker "Dharmais", dr. Maria Renanti Yunti, Sp.PA, dr. Evlina Suzanna, Sp.PA, mba Fitri, Harry dan seluruh staf Instalasi Patologi Anatomi RS. Kanker "Dharmais yang telah selalu bersedia membantu saya dalam mencarikan sampel-sampel, mencarikan blok-blok parafin jaringan, membantu memotong blok-blok parafin menjadi sediaan unstained dan membantu saya setiap kali saya mewarnai slide-slide dengan pewarnaan rutin maupun imunohistokimia. Terima kasih yang tak terhingga saya sampaikan atas

semua perhatian dan bantuan yang diberikan serta suasana bekerja yang selalu menyenangkan.

12. Dr.dr. Noorwaty S.,SpPD.KHOM, Kepala Bidang Diklat dan Pengembangan RS.Kanker “Dharmais”, atas kesempatan dan bantuannya kepada penulis selama menjalani penelitian ini.
13. dr. Sariasih Arumdati, MARS, Kepala instalasi Rawat Jalan RS. Kanker “Dharmais” dan seluruh staf, khususnya seluruh teman-teman di Unit Prosedur Diagnostik, terimakasih atas dukungan selama penulis menjalani pendidikan ini.
14. dr. A. Mulawarman, J Sp.P, Kepala Instalasi Endoskopi, dan seluruh staf.
15. Seluruh staf di Ruang Perawatan Lantai IV Kelas II RS. Kanker “Dharmais”, terimakasih atas dukungan teman-teman selama saya mengikuti pendidikan di program magister ini.
16. Seluruh teman-teman seangkatan selama pendidikan biomedik terutama kekhususan onkologi, semoga hubungan pribadi, keakraban, saling mengingatkan, membantu, menunjang, kebersamaan yang tidak mengenal batas usia yang terbina selama ini dapat dilanjutkan terus.
17. Kepada seluruh staf sekretariat program studi magister biomedik, pak Dani, pak Zacky dan mbak Ella di sekretariat FKUI, dan mbak Tika di sekretariat kekhususan onkologi di RS Kanker Dharmais, terima kasih atas semua bantuannya terutama dalam melaksanakan semua proses-proses administrasi, perkuliahan dan seminar-seminar serta ujian-ujian dan penulisan tesis hingga semua berjalan lancar.
18. Penghormatan dan terimakasih yang tiada tara kepada guru-guru saya yang telah mengajarkan berbagai ilmu kepada saya sejak sekolah dasar hingga perguruan tinggi termasuk program magister ini, baik dari FKUI/RSCM maupun dari RS Kanker Dharmais.
19. Bapak Drs. W.M Situmorang dan Ibu B.M Manurung, kedua orang tua yang sangat saya cintai, yang telah membesarkan dan mendidik saya dengan penuh kasih sayang dengan cintanya yang tanpa batas. Beliau berdua selalu ada memberikan semangat dan motivasi manakala saya membutuhkan, menekankan bahwa belajar itu tidak ada batasnya, dan

selalu mendorong putra putrinya untuk mengikuti pendidikan setinggi-tingginya. Terimakasih yang tak terhingga saya haturkan atas cinta, doa dan perhatian serta dukungan selama ini terutama dalam saya mengikuti pendidikan.

20. Kakak ku tersayang Friskawati, SE dan Adik-adik ku tercinta, Briliani Artalina, SH, Esther Murni Suryaningsih, S.Sos, Meynar Delima Nurmala, SH, Elizabeth Mangiring, SH, Lawren Manatap, dan Paulus Marolop, Ananda Nathalie Angelica Emanuella, terima kasih untuk selalu memberikan dukungan moril dan semangat serta doa yang tak pernah putus.
21. Pardamean Bernardinus Manullang, SH, terima kasih atas motivasi, dukungan, cinta dan doanya.
22. Keluarga besar Bapak B.V Manullang, terima kasih atas dukungan dan doanya selama penulis mengikuti pendidikan.
23. Serta semua pihak yang telah membantu penelitian dan penyusunan tesis ini, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

Semoga segala kebaikan yang telah diberikan senantiasa mendapat balasan dari Tuhan Yang Maha Kasih. Dengan segala kerendahan hati saya menyadari bahwa tidak ada karya yang sempurna selain Maha Karya-Nya. Oleh karena itu kepada segenap pembaca karya kecil ini, saya menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih serta tidak menutup mata untuk koreksinya.

Jakarta, 13 Juli 2010

**HALAMAN PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI
TUGAS AKHIR UNTUK KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Indonesia, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rosakawati
NPM : 0706170961
Program Studi : Magister Ilmu Biomedik
Kekhususan : Onkologi
Fakultas : Kedokteran
Jenis Karya : Tesis

Demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Indonesia Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*) atas karya ilmiah saya yang berjudul:

Ekspresi Ki-67 sebagai petanda proliferasi pada karsinoma sel basal tipe agresif dan non agresif

berserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Dengan Hak Bebas Royalti Noneksklusif ini Universitas Indonesia berhak menyimpan, mengalih media/formatkan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya tanpa meminta izin dari saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di : Jakarta

Pada tanggal : 13 Juli 2010

Yang Menyatakan



(Rosakawati)

ABSTRAK

Nama : Rosakawati
Program Studi : Ilmu Biomedik kekhususan Onkologi
Judul : Ekspresi Ki-67 sebagai petanda proliferasi pada karsinoma sel basal tipe agresif dan non agresif

Tujuan Pemeriksaan:

Membuktikan bahwa KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi dibandingkan dengan yang non-agresif.

Material dan Metode:

Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 46 blok parafin jaringan KSB tipe agresif dan non-agresif di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker "Dharmais" yang memenuhi kriteria inklusi mulai tahun 1995 – 2008 serta dapat dilacak rekam mediknya untuk dapat diperiksa ekspresi Ki-67 secara imunohistokimia.. Analisa data karakteristik pasien dari sampel tersebut dilakukan secara bivariat berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, jenis histopatologi.

Hasil:

Rerata umur 61.30 ± 11.97 tahun dengan median 61.50 tahun, pasien termuda berumur 24 tahun dan tertua 84 tahun. Berdasarkan kelompok umur didapatkan hasil sebanyak 16 pasien (34,8%) berumur kurang dari 60 tahun dan 30 pasien (65,2%) berumur lebih atau sama dengan 60 tahun. Pembagian berdasarkan jenis kelamin dari 46 pasien, laki-laki berjumlah 14 (30,4%) dan perempuan 32 (69,6%). Ekspresi Ki-67 positif pada KSB sebanyak 29 (63%) dari 46 pasien dan ekspresi negatif 17 (37%) dari 46 pasien, dengan pembagian pada tipe agresif terdapat 23 (50%) dari 46 pasien dan tipe non agresif 12 (26%) dari 46. Ekspresi Ki-67 negatif pada tipe agresif sebanyak 6 (13%) dari 46 pasien dan 5 (11%) dari 46 pasien tipe non-agresif. KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%.

Kesimpulan:

KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%. Hasil uji statistik diperoleh p value 0.097. Ada perbedaan proporsi kejadian KSB antara yang negatif dengan positif. Dari hasil analisis diperoleh OR 1.597, artinya KSB agresif mempunyai peluang 1.597 kali dibanding dengan KSB non agresif

Kata Kunci:

Karsinoma sel basal, agresif dan non agresif, proliferasi, imunohistokimia, Ki-67.

ABSTRACT

Name : Rosakawati
Program Study : Biomedic Science (Major Oncology)
Title : Expression of Ki-67 as a proliferative marker in Aggressive Basal Cell Carcinoma and Non-Aggressive

Purposed: To prove that aggressive type basal cel carcinoma shows Ki-67 expression higher than non aggressive type.

Method: In this study obtained samples of 46 paraffin blocks of Dharmais Cancer Center that the criteria of inclusion from the year 1995-2008 to be assessed Ki-67 expression in histochemistry. Patient characteristics of the data analysis was performed by bivariate sample based on age groups, types of sex, type of histopathology.

Result: Rerata age of 61.30 ± 11.97 years with a median of 61.50 years, Patient 24 years old the youngest and the oldest 84 years. Based on the results obtained ages of 16 Patient (34.8%) aged less than 60 years and 30 Patient (65.2%) aged more than or equal to 60 years. Distribution based on the type of sex from 46 Patient, 14 men (30.4%) and 32 women (69.6%). The results of expression of Ki-67 negative on aggressive type of 6 (13%) of 46 patients and 5 (11%) of 46 patients with non-aggressive type. Aggressive type of BCC, Ki-67 expression is higher by 79.31% compared to non-aggressive type of BCC 70.59%.

Conclusion: Aggressive type of BCC, Ki-67 expression is higher by 79.31% compared to non-aggressive type of BCC 70.59%. Results obtained by statistical test p value of 0097. There is a difference between the proportion of negative events with BCC positive. The results of analysis OR 1597, that means aggressive BCC has chance BCC 1.597 times compared with non-aggressive.

Key words:

Basal cell carcinoma, aggressive and non-aggressive, proliferation, immunohistochemistry, Ki-67

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
LEMBAR PERSETUJUAN PUBLIKASI KARYA ILMIAH.....	ix
ABSTRAK.....	x
ABSTRACT.....	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN.....	xvii
1 PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Perumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis	3
1.4 Tujuan	3
1.5 Manfaat Riset	3
2 TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Karsinoma Sel Basal	4
2.1.1 Definisi dan Epidemiologi	4
2.1.2 Gambaran Klinis	5
2.1.3 Gambaran Histopatologi Karsinoma Sel Basal	8
2.1.4 Karsinogenesis	11
2.2 Ki-67	14
2.2.1 Karakteristik Ki-67	15
2.2.2 Ki-67 sebagai Indikator Prognostik	16
2.2.3 Ki-67 pada KSB	17
2.3 Imunohistokimia	17
2.4 Kerangka Konsep	19
3 METODE PENELITIAN	
3.1 Desain Penelitian.....	20
3.2 Lokasi Penelitian	20
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian	20
3.4 Kriteria Penelitian	21
3.5.1 Kriteria Inklusi	21
3.5.2 Kriteria Eksklusi	21
3.6 Besar Sampel	21
3.7 Cara Kerja	22
3.7.1 Teknik Pengambilan Sampel	22
3.7.2 Bahan Penelitian	22

3.7.2.1	Persiapan Reagen	23
3.7.2.2	Prosedur Laboratorium	23
3.8	Cara Menilai Ekspresi Ki-67	24
3.9	Analisa Data	26
3.10	Definisi Operasional	26
3.11	Alur Penelitian	28
4	HASIL DAN PEMBAHASAN	
4.1	Karakteristik Subjek Penelitian	29
4.2	Karakteristik Gambaran Histopatologi Subjek Penelitian	30
4.3	Hasil Pulasan Imunohistokimia Ki-67	31
4.4	Sebaran ekspresi Ki-67 berdasarkan jenis kelamin	36
4.5	Sebaran ekspresi Ki-67 berdasarkan umur	37
5	KESIMPULAN DAN SARAN	
5.1	Kesimpulan	38
5.2	Saran	39
	DAFTAR REFERENSI	40
	RIWAYAT HIDUP	
	DRAFT ARTIKEL	

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Karakteristik umur 46 pasien KSB di RS. Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008	29
Tabel 4.2	Karakteristik jenis histopatologi pada 46 pasien KSB di RS.Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008	30
Tabel 4.3	Ekspresi Ki_67 pada 46 pasien KSB agresif di RS.Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008	32
Tabel 4.4	Ekspresi Ki_67 pada 46 pasien KSB non agresif di RS.Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008	33
Tabel 4.5	Sebaran ekspresi Ki-67 pada 46 pasien KSB di RS. Kanker “Dharmais” tahun 1995–2008 berdasarkan jenis kelamin	37
Tabel 4.6	Sebaran Ekspresi Ki-67 berdasarkan umur pada 46 pasien KSB di RS. Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008	37



DAFTAR GAMBAR

Gbr. 2.1	KSB Nodular	6
Gbr. 2.2	KSB Berpigmen	6
Gbr. 2.3	KSB Morfea	7
Gbr. 2.4	KSB Superfisial	7
Gbr. 2.5	Histopatologi KSB tipe nodular	9
Gbr. 2.6	Histopatologi KSB tipe mikronodular	9
Gbr. 2.7	Histopatologi KSB tipe superfisial	10
Gbr. 2.8	Histopatologi KSB tipe infiltratif	11
Gbr. 2.9	Jalur perkembangan kanker kulit	12
Gbr. 2.10	Antigen Ki-67 yang diidentifikasi oleh antibodi monoklonal	16
Gbr. 3.1	Kerangka Konsep	19
Gbr. 3.2	Alur Penelitian	28
Gbr. 4.1	Pulasan Ki-67	32

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Surat Lulus Kaji Etik
Lampiran 2	Data Sampel & Hasil IHK
Lampiran 3	Cross Tab Ekspresi Ki-67



DAFTAR SINGKATAN

1. KSB : Karsinoma Sel Basal
2. WHO : World Health Organization
3. HPV : Human Papilloma Virus
4. PTCH : Patched
5. IAPI : Ikatan Ahli Patologi Indonesia
6. SKSBN : Sindrom Karsinoma Sel Basal Nevoid
7. DFC : Dense Fibrillary Component
8. IHK : Imunohistokimia
9. UV : Ultraviolet
10. RSCM : Rumah Sakit Dr Cipto Mangunkusumo
11. RSKD : Rumah Sakit Kanker "Dharmais"

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar belakang

Karsinoma sel basal (KSB) adalah keganasan sel tidak berkeratin berasal dari sel basal di epidermis yang merupakan kanker kulit non melanoma.¹ Pada umumnya terjadi pada usia di atas 60 tahun namun saat ini didapati pada usia yang lebih muda.²

Karsinoma sel basal memiliki problem penting dalam kesehatan masyarakat meskipun angka mortalitasnya rendah karena dapat menyebabkan destruksi lokal. Insiden tahunan diperkirakan sekitar 45% dari semua keganasan dan merupakan 70% dari keganasan kulit.²⁻⁵ Ada perbedaan insiden KSB baik secara geografis dan suku bangsa.⁷ Walaupun KSB merupakan kanker kulit tersering pada ras berkulit putih namun pada kulit gelap dan Asia-India adalah keganasan kulit tersering nomor dua.⁸ Data Registrasi Rumah Sakit Kanker "Dharmas" pada tahun 2008 mendapatkan bahwa dalam sepuluh tahun terakhir kanker kulit masuk dalam sepuluh keganasan tersering.⁹

Seperti kanker yang lain, penyebab KSB bersifat multifaktorial. Faktor risiko dari lingkungan yang paling sering mempengaruhi terjadinya KSB adalah pajanan sinar ultraviolet (UV). Selain UV, sinar pengion juga merupakan faktor risiko. Sementara itu bahan kimia yang bersifat sebagai faktor risiko di antaranya adalah arsen dan nitrogen mustard. Salah satu faktor genetik yang diduga berperan pada KSB adalah gen patched. Adapun lesi kulit yang diduga sebagai faktor risiko KSB adalah skar dan nevus sebaceous.^{3,4,10}

Gambaran histopatologik KSB dibagi berdasarkan gambaran pola pertumbuhan dan diferensiasi. Gambaran pola pertumbuhan terdiri atas nodular, mikronodular, superfisial, infiltratif, morfeaformis dan tipe

1.3. Hipotesis

Karsinoma sel basal tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi dibandingkan dengan tipe non agresif.

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Membuktikan bahwa KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi dibandingkan dengan yang non agresif.

1.4.2. Tujuan Khusus

1. Mengetahui berbagai gambaran histopatologi KSB di RS Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008.
2. Mendapatkan frekuensi KSB tipe agresif dan tipe non agresif di RS Kanker “Dharmais” pada tahun 1995 – 2008.
3. Mendapatkan gambaran ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif dan non agresif di RS Kanker “Dharmais pada tahun 1995 - 2008.
4. Mendapatkan perbandingan masing masing ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif dan tipe non agresif di RS Kanker “Dharmais” pada tahun 1995-2008.

1.5. Manfaat Riset

1. Dalam bidang akademik/ ilmiah, hasil penelitian ini diharapkan dapat mengungkapkan peranan Ki-67 pada KSB baik tipe agresif dan non agresif.
2. Dalam bidang pelayanan medis, diharapkan temuan pada penelitian ini dapat bermanfaat pada tatalaksana KSB baik tipe agresif dan non agresif.
3. Dalam bidang penelitian, diharapkan agar penelitian ini menjadi data dasar bagi penelitian Ki-67 pada KSB selanjutnya dan membuka wawasan mekanisme proliferasi pada KSB.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Karsinoma Sel Basal

2.1.1 Definisi dan Epidemiologi

Karsinoma sel basal (KSB) merupakan keganasan sel tidak berkeratin yang berasal dari sel basal di epidermis.¹ Kriteria *World Health Organization* (WHO) pada tahun 2006 menyatakan bahwa KSB adalah sekumpulan tumor ganas kulit dengan karakteristik adanya sekumpulan sel basaloid ("sel geminativum") yang membuat struktur lobus, kolom, pita, atau kawat.¹¹

Karsinoma sel basal merupakan jenis keganasan kulit non melanoma yang paling banyak dijumpai. Insiden tahunan diperkirakan sekitar 45% dari semua keganasan dan merupakan 70% dari keganasan kulit.^{2,3,10} Karsinoma sel basal merupakan keganasan yang kekerapannya terjadi pada orang kulit putih. Sekitar 75-80% kasus baru pada kanker kulit di Amerika Serikat adalah KSB. Diperkirakan 407 kasus per 100 ribu pria kulit putih per tahun dan 212 kasus per 100 ribu wanita kulit putih per tahun di Amerika. Benua Australia mempunyai insiden tertinggi di dunia. Setiap tahunnya sekitar 726 dari 100.000 penduduk didiagnosis karsinoma sel basal.^{3,4,11}

Walapun pada umumnya terjadi pada kulit terang, namun KSB pada kulit hitam dan Asia-India merupakan keganasan kulit nomor dua tersering.⁷ Penelitian dari Singapura menunjukkan ras cina dengan kulit lebih terang memiliki insiden dua kali lebih tinggi dibandingkan ras dengan kulit lebih gelap Melayu dan India.¹⁵ Insiden KSB pada ras Hispanik juga lebih rendah dibandingkan ras kulit putih non-Hispanik di Arizona.⁷

Karsinoma sel basal memiliki masalah penting dalam kesehatan masyarakat meskipun angka mortalitasnya rendah.¹ Pada umumnya terjadi

pada usia di atas 60 tahun namun saat ini didapati pada usia yang lebih muda. Pria lebih banyak ditemukan daripada wanita.³

Seperti kanker yang lain, penyebab KSB bersifat multifaktor, yaitu faktor lingkungan, genetik dan immunosupresi. Faktor risiko dari lingkungan adalah sinar ultraviolet (UV), sinar pengion, bahan kimia (arsen dan nitrogen mustard), dan virus (Human Papilloma Virus/ HPV). Faktor genetik yang diduga berperan pada KSB di antaranya adalah gen patched (PTCH) dan p53. Orang dengan immunosupresi seperti pasien yang menerima transplantasi organ merupakan juga faktor risiko KSB. Adapun lesi kulit yang diduga sebagai faktor risiko KSB adalah skar dan nevus.^{3,4,10,16,17,18}

Di Indonesia menurut data Badan Registrasi Kanker Ikatan Ahli Patologi Indonesia (IAPI) tahun 1989 dari 1530 kasus kanker kulit, yang terbanyak adalah kasus karsinoma sel basal yaitu 39,93 %.¹⁹

2.1.2 Gambaran Klinis

Predileksi KSB 80% terutama pada wajah (pipi, hidung, dahi, lipatan nasolabial, daerah periorbital) dan leher.^{10,18} Di Australia terdapat peningkatan insiden KSB pada badan karena semakin banyak orang yang berusaha menggelapkan kulit (tanning) dan mengenakan pakaian terbuka.³ Meskipun jarang dapat pula dijumpai pada lengan, tangan, badan, tungkai, kaki dan kepala. Beberapa lokasi yang tidak lazim pada KSB pernah ditemui antara lain inguinal, aksila, cuping telinga, payudara, dan gluteus.²⁰

Gambaran klinik KSB bervariasi, bergantung pada subtype KSB yang berbeda. Berikut beberapa gambaran klinis KSB yaitu :

1. Nodular-ulseratif, termasuk ulkus rodens

Merupakan jenis yang paling sering dijumpai. Lesi biasanya tampak sebagai lesi tunggal. Paling sering mengenai wajah, terutama pipi, lipatan nasolabial, dahi dan tepi kelopak mata. Pada awalnya tampak papul atau nodul

kecil, transparan seperti mutiara, berdiameter kurang dari 2 cm, dengan tepi meninggi. Permukaannya tampak berkilat, sering dijumpai dengan adanya telangiectasia, dan kadang-kadang dengan skuama yang halus atau krusta tipis. Berwarna seperti mutiara. Kadang-kadang seperti kulit normal sampai eritem yang pucat. Lesi membesar secara perlahan dan suatu saat bagian tengah lesi menjadi cekung, meninggalkan tepi yang meninggi keras. Jika terabaikan, lesi-lesi ini akan mengalami ulserasi (disebut ulkus rodens), dengan dekstruksi jaringan sekitarnya. Keluhan pasien umumnya menyatakan mudah berdarah, menimbulkan luka terbuka, nekrosis (rodent ulcer).^{16,17,21}



Gambar 2.1. KSB Nodular : Morfologi klinis. Tampilan ini seperti mutiara, lesi nodular memperlihatkan telangiectasia pada permukaan dan sekeliling yang tajam dengan garis tepi yang halus. (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.17).

2. Tipe Berpigmen

Gambaran klinisnya sulit dibedakan dengan keratosis seboroik, namun hampir sama dengan yang tipe nodulo-ulseratif. Bedanya pada jenis ini berwarna coklat atau hitam berbintik-bintik atau homogen secara klinis dapat menyerupai melanoma.^{17,21}

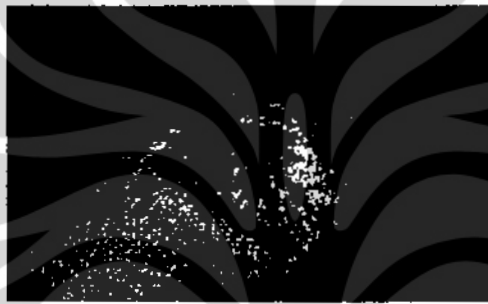


Gambar 2.2. KSB berpigmen (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.17)

3. Tipe Morfea atau fibrosing atau sklerosing

Sering juga disebut dengan KSB tipe infiltratif. Paling sukar di diagnosis, cenderung berulang setelah terapi. Terlihat seperti suatu parut, seperti lilin dikentalkan. Biasanya terjadi pada kepala dan leher, lesi tampak sebagai plak sklerotik yang cekung, berwarna putih kekuningan dengan batas tidak jelas. Pertumbuhan perifer diikuti oleh perluasan sklerosis di tengahnya.

17,21



Gambar 2. 3. KSB morfea (Dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.17)

4. Tipe Superfisial

Lesi biasanya multipel, mengenai badan, daerah bahu, tumbuh seperti bantalan, warna merah muda berkilauan, mudah berdarah. Secara klinis tampak sebagai plak transparan, eritematosa sampai berpigmen terang, berbentuk oval sampai ireguler dengan tepi berbatas tegas sedikit meninggi, seperti benang atau kawat. Biasanya dihubungkan dengan ingesti arsenik kronis. 17,21



Gambar 2.4. KSB tipe superfisial pada daerah punggung (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.17)

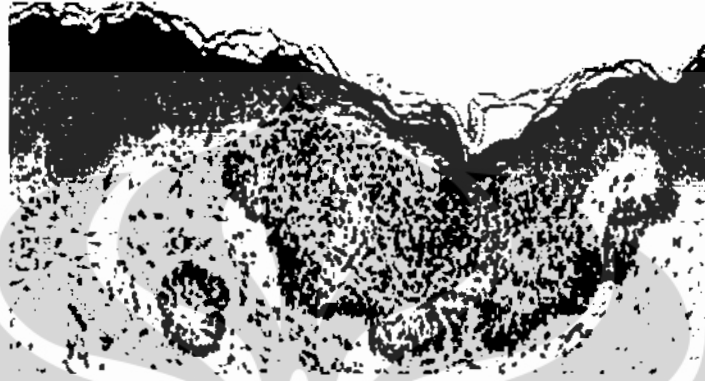
2.1.3 Gambaran histopatologi karsinoma sel basal

Menurut WHO, KSB secara histopatologik adalah sekumpulan sel basaloid (sel germinativum) yang sitoplasmanya sedikit, besar basofilik tapi tidak atipik. Kumpulan sel tumor dapat membentuk lobus, kolom, pita atau tali. Mitosis jarang ditemukan. Seringkali disertai dengan gambaran palisade perifer. Rongga retraksi musin dapat ditemukan.¹¹

Pada umumnya secara histopatologi dibagi menjadi dua kriteria yaitu berdasarkan pola pertumbuhan dan diferensiasi. Pola pertumbuhan lebih sering dipakai karena dapat dihubungkan dengan infiltratif subklinis sehingga mempengaruhi luas eksisi, tingkat invasi lokal yang lebih agresif dan rekurensi.²² Klasifikasi berdasarkan pola pertumbuhan sangat bermanfaat sejak adanya konsep tipe agresif dan non agresif KSB. Pembagian menurut pola pertumbuhan terdiri atas nodular, mikronodular, superfisial, infiltratif, morfeaformis dan tipe campuran.^{23,24} Sementara itu pembagian menurut pola diferensiasi dianggap sebagai bagian spektrum histopatologis KSB dan berdampak pada diagnosis banding.²⁵

Karsinoma sel basal tipe nodular (solid) digambarkan sebagai massa sel-sel neoplastik berbentuk bulat dengan bagian tepi berbatas tegas, disertai gambaran palisade perifer (sel tumor berjajar pada lapisan luar tepi massa). Rongga retraksi musin (mucinous retraction spaces) sangat jelas ditemui.⁽²³⁾ Berbagai varian histologis yang digolongkan pada tipe ini adalah nodulokistik, dengan diferensiasi folikular, kista keratin, solid dan adenoid.

Pada rongga retraksi sering dijumpai fibrosis di sekitar tumor yang tampak sedikit mikroid dan padat.²⁴



Gambar 2.7. Histologi tipe KSB superfisial (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.25).

Histopatologi KSB tipe infiltratif memiliki gambaran pulau tumor dengan ukuran bervariasi ada yang besar dan kecil. Pulau tumor berbentuk ireguler, bersudut (jagged), dan memanjang tajam (spiked) pada tepinya. Palisade perifer dan rongga retraksi musin jarang atau tidak ditemukan. Stroma tumor tampak lebih kolagenosa dibandingkan dengan mikroid.²⁴ Karsinoma sel basal tipe infiltratif kadang menyerupai tipe KSB morfeaformis sehingga entitas ini dijadikan satu tipe.¹ Bentuk morfeaformis akan tampak seperti pulau tumor berukuran kecil, memanjang disertai ujung yang tajam atau bersudut sehingga menyerupai sekumpulan untaian benang/kawat. Rongga retraksi musinosa jarang ditemukan. Jaringan sekitar tumor dapat dikelilingi kolagen dan tampak sklerotik.²⁴



Gambar 2.8. Histologi tipe KSB infiltratif (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no.24).

Tipe KSB campuran yaitu yang memiliki pola lebih dari satu jenis histopatologis. Pola campuran yang paling sering yaitu campuran antara nodular dan mikronodular.²⁴ Tipe KSB yang termasuk agresif adalah tipe superfisial, infiltratif, morfeaformis dan mikronodular. Tipe superfisial yang dahulu digolongkan non agresif saat ini termasuk agresif karena terdapat peningkatan rekurensi akibat eksisi yang tidak adekuat. Menurut *Royal College of Pathologist* selain pembagian menurut pola pertumbuhan, gambaran histopatologis KSB sebaiknya mencantumkan adanya tipe diferensiasi ke arah skuamosa (tipe basoskuamosa), invasi perineural dan batas eksisi dengan tumor bagian tepi dan dasar. Hal ini penting dalam penanganan lebih lanjut maupun prognosis KSB tersebut.²²

2.1.4 Karsinogenesis

Peristiwa selular dan molekular yang berperan pada perkembangan ultraviolet (UV) yang menginduksi kanker kulit merupakan peristiwa yang sangat kompleks. Paling sedikit menyertakan dua jalur yang saling berhubungan terhadap terjadinya keganasan kulit (Gambar 6). Jalur pertama melibatkan sinar UV terhadap sel target (keratinosit) untuk terjadinya transformasi neoplasma, sedangkan jalur lainnya melibatkan efek dari sinar matahari terhadap sistem imun dari pejamu.²⁶ Beberapa penelitian

Di antara beberapa gen, ekspresi $p^{21waf1/Cip1}$ diinduksi untuk memperantarai *cell cycle arrest* pada fase G1-S yang mengadakan perbaikan kerusakan DNA. Sinar matahari juga dapat mempengaruhi apoptosis pada sel berisi DNA rusak. Hal ini dapat terlihat bahwa sinar matahari yang menginduksi apoptosis adalah p53 dependen.²⁶ Menariknya, beberapa peneliti dapat memperlihatkan bahwa p53 dapat melakukan up-regulasi protein bax dan down-regulasi protein Bcl-2 yang menghasilkan apoptosis²⁷ dan bahwa jalur Fas-ligand merupakan hal penting pada pajanan sinar matahari yang menginduksi apoptosis.⁽²⁷⁾

Pada pajanan sinar matahari secara kronis dan terus menerus, kesalahan dihubungkan dengan perbaikan DNA dan/atau replikasi menghasilkan mutasi pada gen p53, terutama transisi C→T atau CC→TT yang dikenal sebagai *UV-molecular signature*. Mutasi p53 pada keratinosit mungkin merupakan peristiwa inisiasi pada karsinogenesis kulit yang disebabkan oleh pajanan sinar matahari.²⁹ Oleh karena sel mengandung mutasi p53 relatif lebih resisten terhadap apoptosis yang diinduksi oleh pajanan sinar matahari, maka hal itu menyebabkan pertumbuhan yang abnormal. Ada kemungkinan sel yang termutasi melakukan ekspansi di sekitar keratinosit normal, melakukan apoptosis, yang terlihat pada tampilan klon p53 mutasi pada lapisan epidermis.²⁹⁻³¹

Pajanan kronis sinar matahari dapat menyebabkan mutasi pada alel p53 dan/atau gen lainnya yang tidak diketahui. Lebih lanjut, gen supresor tumor lainnya yang dikenal dengan gen patched (PTCH) telah diimplikasikan pada perkembangan KSB.^{32,33} Gen patched yang ada pada manusia telah ditemukan pada lokasi yang sama pada sindrom karsinoma sel basal nevoid yaitu pada kromosom 9 pada 9q22.3.

Sindrom karsinoma sel basal nevoid (SKSBN) yang juga disebut sindrom nexus atau sindrom Gorlin adalah kelainan autosom dominan yang

dapat ditemui pada usia muda yang kulitnya terpajan sinar matahari. Penelitian pada pasien SKSBN memperlihatkan mereka memiliki mutasi baik secara genomik maupun sporadik pada gen *patched*. Hal ini diperkirakan bahwa mutasi ini dapat menyebabkan penyakit. Mutasi *PTCH* sporadik dapat ditemukan pada KSB dibandingkan individu yang normal. Beberapa di antaranya adalah *UV-signature*, yang lain karena perubahan C→T atau CC→TT. Hasil ini menyimpulkan bahwa perubahan genetik pada gen *PTCH* memiliki peranan penting dalam perkembangan KSB.³²

Radiasi UV menyebabkan immunosupresi yang dapat menyebabkan kanker kulit. Supresi imun dapat dihasilkan dari penurunan jumlah sel T, juga dapat juga terjadi karena sel Langerhans yang rusak atau sel radang makrofag yang masuk kedalam kulit setelah pajanan sinar UV.³³ Mekanisme lainnya yaitu adanya pelepasan sitokin seperti IL-10, TNF- α dan IL1 α yang dapat mensupresi sistem imun dan mencegah respon sel T melakukan tugasnya. Sitokin tersebut disekresikan oleh keratinosit setelah terjadinya kerusakan oleh karena pajanan UV.³⁴ Sebagai tambahan, *UV irradiation* dapat merubah *skin chromophores* menjadi agen yang dapat menimbulkan immunosupresif seperti perubahan *trans-urocanic acid* menjadi *cis-urocanic acid*.³⁵

Radiasi UV memiliki peran ganda pada perkembangan kanker kulit, dengan menginduksi perubahan genetik pada keratinosit sehingga menimbulkan transformasi neoplasma dan dengan menekan respon imun normal pada kulit.

2.2. Ki-67

Ki-67 merupakan penanda pertumbuhan tumor dan siklus sel. Antibodi Ki-67 dideskripsikan pertamakali oleh Johannes Gerdes dan kawan-kawan pada tahun 1983. Gerdes memperkirakan Ki-67 dapat dipergunakan sebagai suatu petanda untuk proliferasi sel. Lebih dari 10 tahun kemudian, pewarnaan imunohistokimia dengan Ki-67 berkembang pesat dan menjadi

metode yang efisien untuk mengevaluasi fraksi pertumbuhan berbagai tipe tumor sebab pola reaksi yang khas termasuk proliferasi sel.^{37,38}

2.2.1 Karakteristik Ki-67

Ki-67 merupakan protein inti sel non histon yang bersifat labil dengan berat sekitar 395 kD, disandi oleh hampir sekitar 30.000 pasang basa pada gen manusia dan sangat berhubungan erat dengan siklus sel.^{39,40} Protein Ki-67 mengalami fosforilasi dan defosforilasi, strukturnya mudah pecah sehingga secara tidak langsung menunjukkan bahwa ekspresinya diregulasi oleh jalur proteolitik. Protein ini berhubungan dengan *dense fibrillary component* (DFC) dari inti sel. *Dense fibrillary component* adalah salah satu dari 3 daerah inti dalam nukleolus yang dilihat dibawah mikroskop elektron. Tiga daerah inti ini terdiri atas berbagai macam protein inti yang berbeda yang diperlukan untuk membuat ribosom.⁴⁰

Protein Ki-67 diekspresikan saat sel berproliferasi selama fase pertengahan G1, jumlahnya meningkat saat fase S dan G2 dan mencapai puncaknya pada fase M dalam satu siklus sel. Pada saat fase G1 antigen ini terdapat di inti sel dan selama fase G2 terdapat di inti sel dan karioplasmik.^{40,41} Protein ini dengan cepat dikatabolisme pada saat akhir fase M dan tidak terdeteksi lagi saat sel istirahat (fase G0 dan awal fase G1). Selama interfase antigen ini terdapat dalam inti sel sedangkan saat mitosis protein ini terletak pada permukaan kromosom.^{12,40,41} Ekspresi Ki-67 berkorelasi baik dengan fraksi pertumbuhan pada beberapa model sistem dan tidak muncul pada saat proses DNA *repair*. Oleh karena itu antigen ini dianggap sebagai marker proliferasi sel bahkan pada kanker payudara yang invasif telah digunakan sebagai indikator prognosis baik atau buruk dan juga berkorelasi dengan respon klinis pengobatan kemoterapi.⁴⁰

Hingga saat ini fungsi protein Ki-67 yang sesungguhnya masih belum diketahui dengan pasti hanya diketahui bahwa protein ini sangat penting pada

saat proses proliferasi sel terjadi. Bridger dkk, memprediksi peranannya dalam pembentukan DNA berdasarkan lokasi protein ini di luar inti sel pada saat awal fase G1. Protein Ki-67 juga diketahui mampu mengikat spesies DNA.⁴² MacCalhum dkk memprediksi bahwa Ki-67 mempunyai peran pembentuk struktur dalam nukleolus berdasarkan kemampuan protein ini berinteraksi secara lengkap dengan protein lain dan berikatan dengan DNA dan RNA. Mereka juga menyatakan berdasarkan lokasi Ki-67 pada zona DFC yang berhubungan dengan proses akhir RNA ribosomal menunjukkan bahwa protein Ki-67 merupakan faktor esensial dalam sintesis ribosom selama pembelahan sel. Hal ini didukung oleh penelitian bahwa ekspresi Ki-67 berhubungan dengan kecepatan sintesis protein yang merupakan fungsi ribosom.⁴³



Gambar 2.10. Antigen Ki-67 yang diidentifikasi oleh antibodi monoklonal (dikutip sesuai aslinya dari kepustakaan no 39)

2.2.2. Ki-67 sebagai indikator prognostik

Beberapa penelitian mengenai Ki-67 telah memperlihatkan evaluasi fraksi pertumbuhan dengan Ki-67 tidak hanya penting untuk diagnostik tapi juga memiliki nilai prognostik di berbagai keganasan pada manusia.⁴⁴ Sejak lebih dari satu dekade lalu telah banyak dilakukan penelitian yang menguji kemampuan Ki-67 sebagai indikator prognostik. Telah terbukti dari berbagai penelitian tersebut bahwa Ki-67 dapat digunakan sebagai indikator prognosis

pada beberapa jenis keganasan. Kimura dkk menemukan bahwa ekspresi Ki-67 yang tinggi pada batas terdalam lesi invasif mempunyai prognosis buruk.⁴⁵ Palmquist dkk menyimpulkan bahwa kanker kolorektal dengan ekspresi Ki-67 rendah pada batas tepi luar lesi yang invasif mempunyai prognosis yang buruk.⁴⁶ Batinac dkk pada penelitiannya menyimpulkan bahwa nilai Ki-67 merefleksikan derajat keganasan dan dapat dipakai sebagai alat prognostik pada neoplasma kulit.⁴⁷

Terdapat beberapa keadaan yang membatasi efektivitas penggunaan Ki-67 sebagai indikator prognosis yaitu pada biopsi yang kecil. Ekspresi Ki-67 bergantung pada nutrisi dari sel, maka pada massa tumor yang besar daerah tengah tumor sering memberi nilai fraksi pertumbuhan yang lebih kecil. Hal ini terjadi karena daerah tengah tumor yang berukuran besar kurang mendapat nutrisi maupun oksigenisasi disebabkan vaskularisasinya yang kurang baik. Oleh karena itu pada biopsi yang kecil hasil Ki-67 tidak mencerminkan kecepatan proliferasi tumor yang sebenarnya.

2.2.3 Ki-67 pada KSB

Healy dkk meneliti ekspresi Ki-67 sebagai faktor prognostik pada KSB menyatakan bahwa ekspresi Ki-67 pada KSB yang mengalami kekambuhan berbeda dengan KSB yang tidak mengalami kekambuhan.¹⁴ Sejauh yang diketahui, penelitian mengenai ekspresi Ki-67 sebagai petanda proliferasi pada KSB di Indonesia belum banyak diteliti.

2.3. Imunohistokimia

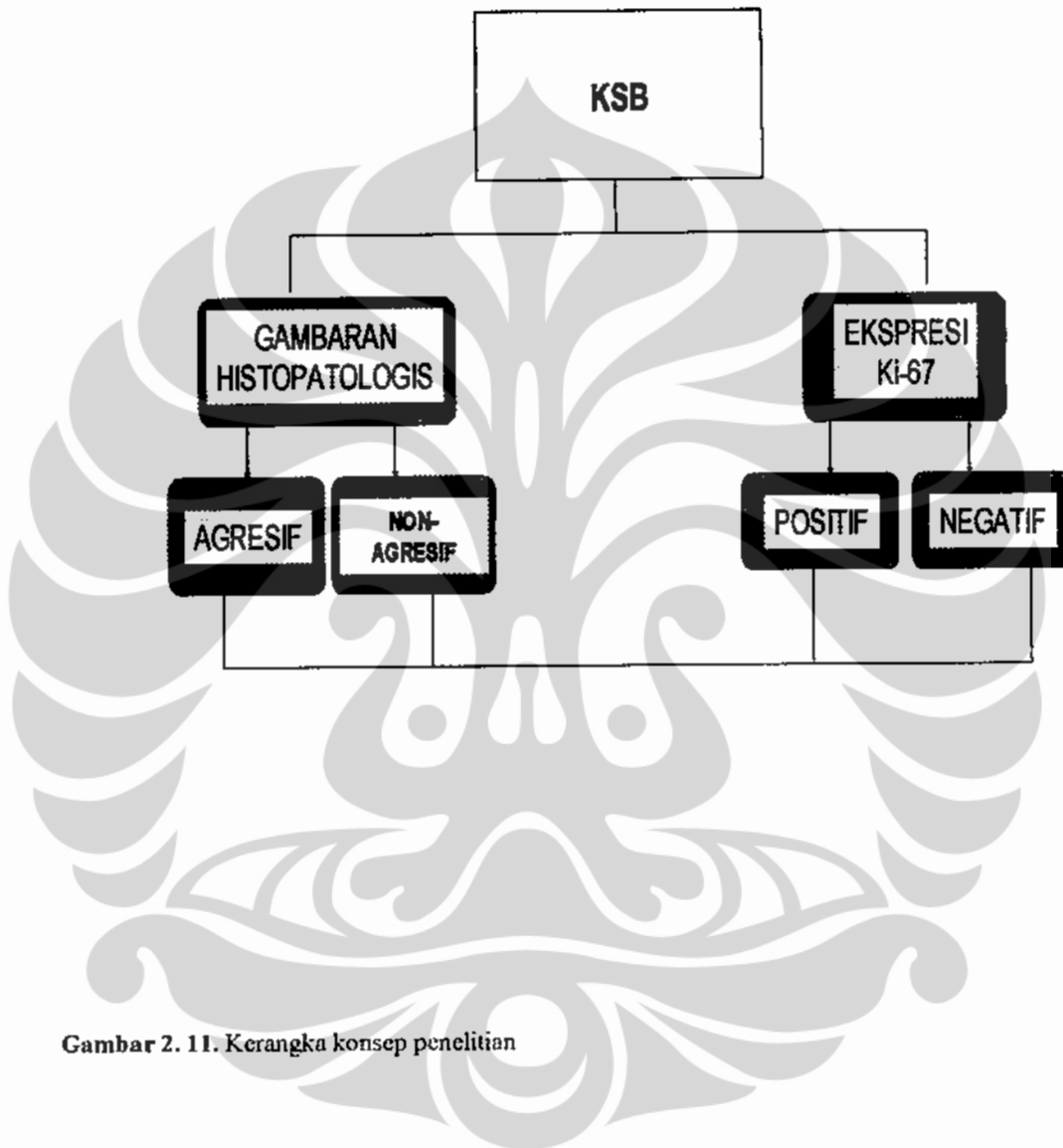
Imunohistokimia (IHK) merupakan aplikasi teknik dan prinsip imunologi untuk mempelajari sel dan jaringan. Teknik pemeriksaan IHK adalah pulasan khusus pada jaringan yang menggunakan prinsip reaksi imunologi dengan melacak terdapatnya antigen tertentu dalam sel atau jaringan, menggunakan antibodi spesifik terhadap antigen tersebut. Label

yang dilekatkan pada molekul antibodi dikenal dua jenis yaitu teknik imunofluoresensi, jika menggunakan label molekul yang berfluoresensi dan teknik imunoenzim, jika menggunakan label molekul enzim.^{48,49}

Kelebihan teknik IHK ini dapat mendeteksi sel mutan yang sedikit dengan latar belakang sel normal, rutin dikerjakan di rumah sakit, laboratorium, cepat dan murah, sedangkan kerugiannya tidak dapat menilai hasil secara kuantitatif, pembelahan sel yang mengekspresikan antibodi rektif protein dapat terlihat tetapi kadar protein pada sel individu hanya dapat diperkirakan, tidak dapat membedakan ekspresi karena amplifikasi gen atau bukan disebabkan kelainan genetik.^{48,49}

Analisis Ki-67 pada tumor menggunakan teknik imunohistokimia. Teknik ini memerlukan preparat histologik dari pasien yang didiagnosa sebagai kanker. Pada sediaan tersebut akan diberikan suatu antibodi yang bereaksi dengan molekul Ki-67, kemudian dengan pemberian reagen khusus akan didapatkan perubahan warna bila terjadi ikatan antara antigen dan antibodi. Preparat histologik tersebut selanjutnya dilihat dibawah mikroskop cahaya untuk melihat fraksi pertumbuhan selnya.

2.4 Kerangka konsep



Gambar 2. 11. Kerangka konsep penelitian

BAB III

METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan studi retrospektif mengenai ekspresi Ki-67 pada sampel jaringan pasien KSB tipe agresif dan non agresif. Ekspresi Ki-67 diperiksa dengan menggunakan metode imunohistokimia.

3.2. Lokasi Penelitian

Penelitian di lakukan di laboratorium Rumah Sakit Kanker “Dharmais” di Bagian Patologi Anatomi. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik RS. Kanker “Dharmais” No 028/PEP/04 /2010.

3.3. Populasi dan Sampel Penelitian

- Populasi penelitian adalah jaringan yang berasal dari hasil biopsi eksisi dan reseksi jaringan massa tumor KSB tipe agresif dan non agresif.
- Sampel penelitian adalah blok parafin jaringan massa tumor KSB baik tipe agresif dan non agresif yang memenuhi kriteria inklusi serta memenuhi syarat untuk pemeriksaan Ki-67 dengan metode imunohistokimia.

3.5. Kriteria Inklusi dan Eksklusi

3.5.1. Kriteria inklusi

1. Pasien KSB yang mempunyai sediaan blok parafin di Rumah Sakit Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008.
2. Dapat ditelusuri rekam medisnya.
3. Spesimen jaringan dari blok parafin mengandung sel tumor yang cukup dan dalam keadaan baik dan dapat digunakan.

3.5.2. Kriteria eksklusi

1. Rekam medis tidak ada.
2. Blok parafin tidak dapat digunakan.
3. Spesimen jaringan tidak mengandung sel tumor yang cukup/ jaringan habis.

3.6. Besar Sampel

Perhitungan besar sampel minimal berdasarkan rumus untuk uji hipotesis terhadap 2 proporsi :

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2PQ} + Z_{1-\beta}\sqrt{P_1Q_1 + P_2Q_2})^2}{(\Delta P)^2}$$

Keterangan :

n : besar sampel per kelompok

α : tingkat kemaknaan sebesar 5% = 0,05

Z_α : Z skor untuk α sebesar 0,05 adalah 1,96

β : 5% - 20%, biasanya 20% = 0,2 ; 1- β = 0,8

$Z_{1-\beta}$: Z skor untuk β sebesar 0,8 adalah 0,842

P_1 : ekspresi Ki67 pada agresif = 60%

P_2 : ekspresi Ki67 pada KSB non agresif = 40%

ΔP : perbedaan minimal yang secara klinis bermakna (ditentukan oleh peneliti) = 30%

P : rata² dari P_1 dan P_2 = 45%

Q : $1 - P = 55\%$

Jadi jumlah sampel adalah 42 orang pasien karsinoma sel basal per kelompok.

3.7. Cara kerja

3.7.1. Teknik pengambilan sampel

Semua sediaan parafin blok jaringan KSB yang ada di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker "Dharmais" dari tahun 1995 sampai dengan tahun 2008 didata dan dilihat kelengkapan diagnosis pada rekam medis.

3.7.2. Bahan penelitian

1. Rekam medis pasien
2. Blok parafin jaringan KSB.
3. Kit pemeriksaan imunohistokimia untuk mendeteksi protein Ki-67 menggunakan *mouse monoclonal antibody* (Biocare Medical).

3.7.2.1. Persiapan reagen

1. Gelas objek dilapisi dengan *3-amino propyltri ethoxy silane* (APES).
2. Pembuatan reagen *Phosphat Buffer Saline* (PBS).
3. Pembuatan reagen TRIS.
4. Pembuatan reagen asam sitrat.
5. Pembuatan reagen H₂O₂ 0,5% dalam metanol.
6. Pembuatan reagen *Normal Horse Serum* (NHS).
7. Kit pemeriksaan imunohistokimia untuk mendeteksi protein Ki-67 menggunakan.

3.7.2.2. Prosedur Laboratorium

Pulasan imunohistokimia

Pulasan imunohistokimia dilakukan dengan metode *avidin-biotin peroxidase complex* (ABC).

Tahap-tahap pulasan imunohistokimia :

- a) Blok parafin dipotong dengan mikrotom setebal 3-5 mikron, diletakan pada gelas objek yang telah dilapisi APES dan dibiarkan 1 malam.
- b) Dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan larutan xylol I – III masing-masing 5 menit.
- c) Rehidrasi spesimen dilakukan dengan memakai Alkohol absolut, alkohol 96%, alkohol 80%, alkohol 70%, masing-masing 4 menit.
- d) Lalu dicuci di air mengalir selama 5 menit.
- e) Selanjutnya dilakukan *blocking* peroksidase endogen dengan H₂O₂ 0.5% dalam metanol.
- f) Cuci kembali di air mengalir selama 5 menit.

pada sediaan KSB atau negatif bila tidak terlihat inti sel berwarna kecoklatan setelah proses pulasan. Kasus positif dihitung secara semikuantitatif berdasarkan persentase inti sel yang terpulask pada satu kelompok sel terdiri dari minimal 500 sel menggunakan pembesaran 400 kali. Tahap pertama yang dilakukan adalah menentukan lapangan pandang sediaan yang akan dihitung, yaitu seluruh lapangan pandang dinilai apakah ada inti sel yang terpulask. Daerah massa tumor yang memiliki inti sel terpulask dibandingkan dengan seluruh lapangan pandang yang ada. Ditetapkann daerah penghitungan yaitu pada daerah yang memiliki jumlah sel dengan inti terpulask dan sel dengan inti tidak terpulask. Penghitungan dimulai dengan menggunakan lapangan pandang besar 10 okuler dan 40 objektif. Penghitungan selesai apabila sel telah dihitung minimal 500 sel. Contoh penghitungan sebagai berikut : Lapangan pandang 1 dimana ada 25 sel yang inti terpulask terpulask dari 74 sel yang ada ; lapangan pandang 2: 28 sel dengan inti terpulask diantara 92; sel dengan inti tidak terpulask ; lapangan pandang 3: 29 sel dengan inti terpulask diantara 98 sel dengan inti tidak terpulask; lapangan pandang 4: 31 sel dengan inti terpulask diantara 101 sel inti tidak terpulask; lapangan pandang 5: 32 sel dengan inti terpulask diantara 93 sel dengan inti tidak terpulask; lapangan pandang 6: 29 sel inti terpulask diantara 56 sel inti tidak terpulask. Maka jumlah total sel positif adalah jumlah sel dengan inti terpulask pada lapangan pandang 1+2+3+4+5+6 $(25+28+29+31+32+29) = 174$ sel dengan inti terpulask berwarna coklat didalam 514 sel tumor yang dihitung, berarti nilai persentasenya adalah $174/514 \times 100 = 33,8\%$. Hasil ekspresi Ki-67 negatif (-) bila tidak ada reaksi imunohistokimia, positif (+) bila terdapat reaksi imunohistokimia berupa warna kecoklatan yang terlihat secara mikroskopis pada inti sel, positif satu (+1) bila hasil pewarnaan positif 10% atau kurang dan positif dua (+2) bila hasil pewarnaan positif lebih dari 10% dari total hitung minimal 500 sel.

3.9. Analisis data

Data dikumpulkan dalam satu tabel induk kemudian diolah dengan menggunakan program statistik SPSS versi 16. Dilakukan pemeriksaan ekspresi Ki-67. Untuk melihat perbandingan ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif dengan tipe non agresif, digunakan uji Chi Square. Uji statistik dinyatakan bermakna bila nilai $p < 0.05$.

3.10. Definisi Operasional

- a. Karsinoma sel basal : secara histopatologi adalah sekumpulan sel basaloid (sel germinativum) yang sitoplasmanya sedikit, inti besar basofilik tapi tidak atipik. Kumpulan sel tumor dapat membentuk lobus, kolom, pita dan tali. Mitosis jarang ditemukan. Seringkali disertai dengan gambaran palisade perifer. Rongga retraksi musin dapat ditemukan.
- b. Karsinoma sel basal tipe agresif adalah KSB yang secara histopatologis jenisnya superfisial, mikronodular, infiltratif dan tipe campuran. Karsinoma sel basal tipe non agresif adalah KSB yang secara histopatologis jenisnya nodular.
- c. Karsinoma sel basal tipe superfisial adalah gambaran banyak fokus kecil massa tumor yang memanjang dari epidermis dan atau adneksa ke arah dermis. Pulau-pulau tumor ini berukuran kecil kadang menyerupai bulbus rambut yang rudimenter. Pada bagian tepi dapat ditemukan palisade perifer dengan tepi massa berbatas tegas dan membulat. Walaupun jarang beberapa fokus kecil massa tumor dapat tampak terlepas hubungannya dengan epidermis. Rongga retraksi musin sering dijumpai fibrosa sekitar tumor tampak sedikit miksoid dan padat.
- d. Karsinoma sel basal tipe mikronodular adalah menyerupai tipe nodular, namun ukurannya lebih kecil, dan disejajarkan dengan bulbus

folikel rambut. Dapat juga ditemui rongga retraksi musin, namun tidak sejelas tipe nodular.

- e. Karsinoma sel basal tipe morfeaformis atau infiltratif yaitu seperti pulau tumor berukuran kecil, memanjang disertai ujung yang tajam atau bersudut sehingga menyerupai sekumpulan untaian benang/kawat. Rongga retraksi musinosa jarang ditemukan. Jaringan sekitar tumor dapat dikelilingi kolagen dan tampak sklerotik.
- f. Karsinoma sel basal tipe nodular adalah massa sel-sel neoplastik berbentuk bulat dengan bagian tepi berbatas tegas, disertai gambaran palisade perifer (sel tumor berjajar pada lapisan luar tepi massa). Rongga retraksi musin sangat jelas ditemui.
- g. Karsinoma sel basal tipe campuran adalah KSB yang dapat ditemukan lebih dari satu gambaran histopatologis di atas.
- h. Faktor prognosis adalah pengkajian terhadap suatu risiko terhadap suatu kejadian (kekambuhan lokal, metastasis jauh, kematian akibat penyakit).
- i. Faktor prediksi adalah pengkajian terhadap suatu keberhasilan respon terapi (kemoterapi, terapi endokrin, radioterapi).
- j. Imunohistokimia adalah pemeriksaan pulasan khusus pada jaringan yang menggunakan prinsip reaksi imunologik yaitu reaksi antigen antibodi.
- k. Ki-67 : merupakan protein inti sel non histon yang bersifat labil dengan berat sekitar 395kD.
- l. Ekspresi Ki-67 negatif (-) bila tidak ada reaksi imunohistokimia berupa warna kecoklatan pada inti sel.
- m. Ekspresi Ki-67 positif (+) adalah nilai semikuantitatif hasil pulasan imunohistokimia jika hasil pewarnaan positif yaitu inti sel terpulas berwarna kecoklatan yang terlihat secara mikroskopik.

- n. Ekspresi Ki-67 positif 1 (+) adalah apabila nilai semikuantitatif hasil pulasan imunohistokimia jika hasil pewarnaan inti terpulsa 10% atau kurang dari perhitungan 500 sel.
- o. Ekspresi Ki-67 positif 2 (++) adalah nilai semikuantitatif hasil pulasan imunohistokimia jika hasil pewarnaan inti terpulsa lebih dari 10% dari perhitungan 500 sel.

3.11. Alur Penelitian



Gambar 3. 1. Alur penelitian

BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

4.1. Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 46 blok parafin jaringan KSB tipe agresif dan non agresif di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker “Dharmais” yang memenuhi kriteria inklusi mulai tahun 1995 - 2008. analisa data karakteristik pasien dari sampel tersebut dilakukan secara bivariat berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, jenis histopatologi.

Tabel 4.1. Karakteristik umum 46 pasien KSB di RS. Kanker “Dharmais” tahun 1995 - 2008

KARAKTERISTIK	n	%
1. Rerata umur (tahun)		
Mean	61,37 ± 11,97	
Median	61,5	
Range	24 - 84	
2. Kelompok umur		
<60 th	16	34,78
≥60 th	30	65,22
3. Jenis kelamin		
Laki-laki	14	30,43
Perempuan	32	69,57

Rerata umur 61.30 ± 11.97 tahun dengan median 61.50 tahun, pasien termuda berumur 24 tahun dan tertua 84 tahun. Hal ini tidak jauh berbeda dengan penelitian KSB di Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Dr Cipto

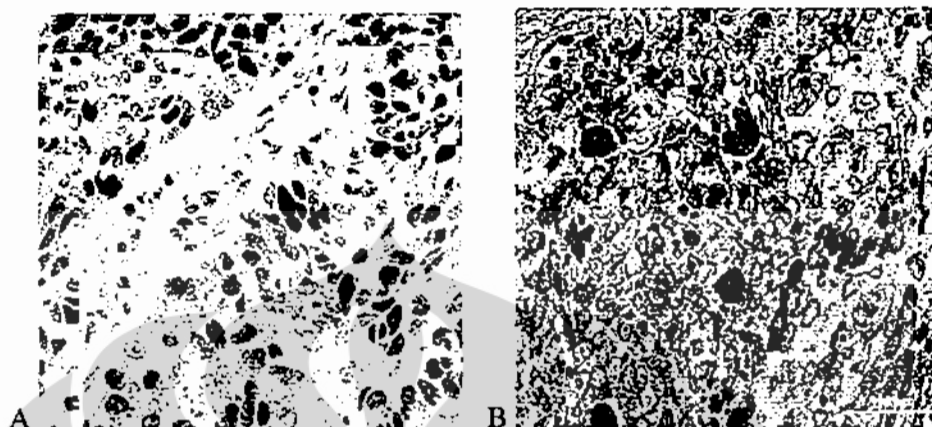
datang lebih banyak berusia lanjut sehingga KSB telah diderita cukup lama atau kasus sudah lanjut.²

Tabel 4. 2. Karakteristik jenis histopatologi pada 46 pasien KSB di RS.Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008

Jenis Histopatologik	n	%
Agresif	29	63,04
▣ campuran	13	28,26
▣ infiltratif	8	17,39
▣ mikronodular	3	6,52
▣ morfea	3	6,52
▣ superfisial	2	4,35
Non-agresif	17	
▣ nodular	17	36,96
TOTAL	46	100

4.3. Hasil Pulasan Imunohistokimia Ki-67

Penilaian hasil ekspresi protein Ki-67 dilakukan secara semikuantitatif yaitu dengan cara menilai inti sel yang terpulas berwarna coklat, selanjutnya sel dihitung diantara sekurangnya 500 sel. Dikatakan positif satu (+) apabila diantara 500 sel yang dihitung tersebut terdapat kurang dari 10% sel dengan inti terpulas. Dikatakan positif dua (++) apabila lebih dari 10% inti sel terpulas. Kontrol positif dilakukan pulasan Ki-67 pada kasus Limfoma Malignum non Hodgkin,⁵⁰ dan untuk kontrol negatif adalah kasus KSB yang tidak diberikan antibodi primernya.



Gambar 4. 1. A. Pulasan Ki-67 positif di inti sel B. Makrofag

Pada penelitian ini dari seluruh kasus KSB didapatkan ekspresi Ki-67 positif pada 35 dari 46 (76.09%) sampel yaitu pada tipe agresif sebanyak 23 (65,71%) sampel dan tipe non agresif pada 12 (34,29%) sampel. Sedangkan 11 dari 46 (23.91%) sampel inti sel tidak terpulsa atau ekspresi Ki-67 negatif, yaitu pada tipe agresif 6 (13.04%) sampel dan pada tipe non agresif 5 (10.87%) sampel.

Tabel 4. 3. Ekspresi Ki67 pada 46 pasien KSB agresif di RS. Kanker "Dharmais" tahun 1995 - 2008

	KSB AGRESIF	%
POSITIF +	10	34.48
POSITIF ++	13	44,83
NEGATIF	6	20.69
TOTAL	29	100

Ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif baik positif + maupun positif ++ adalah sebesar 23 (79,31%) sampel, namun terdapat sampel yang tidak menunjukkan ekspresi Ki-67 yaitu pada 6 (20,69%) sampel.

kekambuhan.¹⁴ Pada penelitian ini tidak terdapat pembagian jenis histopatologi KSB.

Pemeriksaan ekspresi Ki-67 pada keganasan di gaster oleh Czyzewska dkk, didapatkan adanya hubungan yang kuat antara ekspresi Ki-67 dengan derajat keganasan tinggi.⁵⁴ Penelitian Ki-67 oleh Ben-Izhak dkk pada Melanoma Malignum di rektum mendapatkan bahwa ekspresi yang rendah dari Ki-67 merupakan faktor prognosis yang baik, dimana pasien mempunyai harapan hidup lebih tinggi, dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi Ki-67 yang tinggi, dengan cut-off point 40%.⁵⁵ Pada penelitian meta-analisis terhadap kanker payudara stadium dini didapatkan bahwa nilai positivitas Ki-67 memberi arti adanya risiko yang tinggi untuk relaps sehingga pasien memiliki harapan hidup yang rendah.⁵⁷ Ekspresi Ki-67 sebagai faktor prediksi pada karsinoma sel skuamosa stadium I terhadap kekambuhan *locoregional* pada pembedahan. Aktifitas proliferasi yang tinggi dihubungkan dengan risiko kekambuhan setelah pembedahan itu sendiri. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa tingkat ekspresi Ki-67 merupakan petanda biomolekuler yang sangat potensial untuk memprediksi kekambuhan pada pengobatan dengan pembedahan pada stadium I karsinoma sel skuamosa di lidah.⁵⁸ Penelitian Ozlem dkk sebagai faktor prognostik dimana ekspresi Ki-67 pada 26 sampel KSB yang dibagi menjadi 14 sampel KSB yang mengalami kekambuhan setelah 3,7 tahun setelah pengobatan, dan 12 sampel yang tidak mengalami kekambuhan selama kurun waktu 4,4 tahun. Ozlem mendapatkan adanya ekspresi Ki-67 pada KSB yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan yang tidak mengalami kekambuhan. Hasil ini menyimpulkan bahwa ekspresi Ki-67 tinggi pada KSB yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan yang tidak mengalami kekambuhan.⁵⁸ Adapun Baum dkk,⁵⁶ meneliti ekspresi Ki-67 pada KSB dengan pola pertumbuhan yaitu tipe nodular, superfisial dan fibrosing sebanyak 62 kasus. Pada penelitian ini didapatkan ekspresi positif pada tipe nodular berkisar 7 sampai 67%,

sementara ekspresi Ki-67 lebih rendah pada tipe superfisial berkisar 18 sampai 49% dan fibrosing berkisar 4 sampai 33%. Lebih lanjut lagi Baum menyatakan bahwa fakta mengenai KSB yang merupakan tumor dengan pertumbuhan yang lambat, sehingga nilai ekspresi Ki-67 yang tinggi sudah mengindikasikan adanya suatu kurun waktu pertumbuhan dari siklus sel tumor tersebut.⁵⁶

Penelitian Tan dkk⁴⁰ menggunakan sediaan blok parafin dari jaringan kanker payudara dengan antibodi monoklonal Ki-67 yang diambil dari tikus (DAKO, 1:70). Ditemukan ekspresi protein Ki-67 negatif 28.6% sampel dan ekspresi positif 71.4%. Berlainan dengan Lee dkk⁵⁰ meneliti ekspresi protein Ki-67 pada kanker paru karsinoma bukan sel kecil pada 38 pasien yang mendapatkan 18 (47,37%) menunjukkan ekspresi Ki-67 dengan tingkat kepositifan tinggi dan 20 (52,63%) pasien dengan kepositifan rendah. Pada penelitian Lee ini ekspresi Ki-67 dibagi atas positif tinggi bila ekspresi Ki-67 didapat sebanyak 10% dan positif rendah bila ekspresi kurang dari 10% (cut-off point 10%).

Merujuk pada hasil dari berbagai penelitian sebelumnya terhadap Ki-67, maka dari hasil penelitian ini dimana didapatkan adanya ekspresi yang positif pada KSB tipe non agresif sementara Ki-67 tidak terekspresi pada KSB tipe agresif, maka dapat dikatakan bahwa perlu adanya pemeriksaan lanjutan terhadap Ki-67 terhadap jenis histologik KSB tipe nodular yang secara histopatologis tidak memiliki sifat pertumbuhan agresif. Kekambuhan pada KSB ada hubungannya dengan invasi ireguler ke jaringan, atau transformasi menjadi tipe yang lebih agresif. Pada KSB tipe non agresif dengan ekspresi Ki-67 positif dapat dikatakan memiliki potensi untuk transformasi menjadi tipe agresif, maka untuk mengetahui hal ini dipandang perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Diketahui pula bahwa KSB tipe agresif yang membutuhkan tindakan pengobatan berupa pembedahan dengan batas sayatan yang lebih luas dibandingkan dengan KSB tipe non agresif.^{56,57} Mengingat hal tersebut maka dari penelitian ini dan juga dari beberapa penelitian lainnya, apabila didapat jenis histologik agresif dengan lokasi massa tumor disekitar kelopak mata, perlu dipertimbangkan atau dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan pemeriksaan Ki-67 ini. Apabila kasus KSB tipe agresif secara histologik yang ternyata memberi ekspresi Ki-67 negatif, maka tindakan yang diberikan tidak merupakan pemberian terapi yang berlebih. Oleh karena pada kasus KSB tipe agresif disekitar daerah kelopak mata untuk mendapatkan batas sayatan yang bersih kadang kala harus disertai dengan pengangkatan bola mata, untuk hal inipun perlu penelitian lebih lanjut.

Terdapat beberapa keadaan yang membatasi efektifitas pengukuran Ki-67, hasil ekspresi negatif pada penelitian ini dapat dipengaruhi beberapa hal yaitu jumlah dan daerah sampel massa tumor. Ketepatan pemotongan sediaan pada sediaan operasi, pabila pemotongan jaringan mengenai bagian tengah tumor maka sering memberikan ekspresi Ki-67 yang rendah bahkan negatif. Hal ini oleh karena bagian tersebut sering nekrosis akibat kekurangan nutrisi, atau oksigenisasi maupun vaskularisasi yang kurang baik. Pada penelitian ini sampel yang digunakan selain berasal dari jaringan eksisi (87%) dan sebagian dari jaringan biopsi (13%).

4.4 Sebaran ekspresi Ki-67 berdasarkan jenis kelamin

Dari 14 pasien laki-laki sebanyak 11 (23.91%) pasien menunjukkan ekspresi Ki-67 positif dan 3 (6.52%) pasien ekspresi negatif. Dari 32 pasien perempuan, 24 diantaranya (52.17%) menunjukkan ekspresi positif dan 8 (17.39%) ekspresi Ki-67 negatif. Dengan uji chi square menunjukkan hubungan Ki-67 dengan jenis kelamin menunjukkan tidak bermakna ($p > 0.05$).

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

5.1. Kesimpulan

- 5.1.1. Terbukti bahwa KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%. Hasil uji statistik diperoleh p value 0.097 maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan proporsi kejadian KSB antara yang negatif dengan positif. Dari hasil analisis diperoleh OR 1.597, artinya KSB agresif mempunyai peluang 1.597 kali dibanding dengan KSB non agresif
- 5.1.2. Diperoleh gambaran histopatologi KSB di RS Kanker “Dharmais” tahun 1995 – 2008” sebagai berikut didapat 46 sampel KSB dengan gambaran tipe agresif 29 (63.04%) kasus dan tipe non agresif 17 (36.96%). kasus.
- 5.1.3. Pada tahun 1995 – 2008 terdapat KSB tipe agresif 29 kasus terdiri atas KSB tipe campuran 28.26%, tipe infiltratif 17.39%, mikronodular dan morfea masing masing 6.52% dan tipe superfisial 4.35%. KSB tipe non agresif (nodular) sebanyak 17 sampel 36,96%.
- 5.1.4. Mendapatkan gambaran ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif dan non agresif di RS Kanker “Dharmais pada tahun 1995 – 2008 sebagai berikut KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 positif 79,31% ekspresi Ki-67 negatif 20,69%. Ekspresi positif pada KSB tipe non agresif 70,59%, ekspresi negatif 29,41% .
- 5.1.5. Mendapatkan perbandingan ekspresi Ki-67 pada masing masing KSB tipe agresif dan tipe non agresif yaitu ekspresi Ki-67 positif pada KSB tipe agresif lebih tinggi dibandingkan dengan ekspresi Ki-67 yang negatif yaitu 79,31% dengan 20,69%. Sementara pada KSB tipe non

DAFTAR PUSTAKA

1. Carucci JA, Leffel DJ. Basal Cell Carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7ed. New York: The McGraw Hill Companies Inc, 2008:1036-42.
2. Marks R, Staples M, Giles G. Trends in Non-melanocytic Skin Cancer Treated in Australia: the Second National Survey. *Int J Ca*. 1993;53:585-90.
3. Kricger A, et al. Does Intermittent Sun Exposure Cause Basal Cell Carcinoma? A case-control Study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94.
4. Tilli CM, Van Steensel MA, Krekels GA et al. Molecular Aetology and Pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005; 152(6):1108-24.
5. *Cancer facts and Figures*. Atlanta: *American Cancer Society*, 2003.
6. Diepgen TL, Mahler V. The Epidemiology of Skin Cancer. *BR J Dermatol*. 2002;146:suppl61:1-6.
7. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol*. 1999;135:843-4.
8. Gloster-Jr HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55:741-60.
9. Registrasi Kanker Rumah Sakit Kanker Dharmais. Tidak dipublikasikan.
10. Lang PG and Maize JC. Basal cell carcinoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM et al editors. *Cancer of the Skin*. Elsevier, Inc. Philadelphia, 2005; 101-32.
11. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin tumors*. Lyon: IARC Press, 2006;9-47.
12. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell. Physiol*. 2000, 182:311-22.
13. Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR et al. Prognosis value of ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *Nat J Cancer Inst*. 2007; 99(2):167-70.

14. Healy E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki-67 antigen expression in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 1995; 133(5): 737-41.
15. Koh D, Wang H, Lee J, Chia HP, Goh CL. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol.* 2003;148:1161-6.
16. Habif TP. *Clinical Dermatology.* 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby, Inc. 2004:724-35.
17. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Current Concepts Basal Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:2262-9(21). Diunduh dari www.NEJM.org pada tanggal 27 Oktober 2008.
18. Gallagher RP, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic Skin Cancer. In *Basal Cell Carcinoma.* *Arch Dermatol.* 1995;131:157-63.
19. Tambunan GW. Karsinoma Kulit dalam sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia. *EGC,*1995;52-66.
20. Niwa ABM, Pimentel ERA. Basal cell carcinoma in unusual location. *An Bras Dermatol.* 2006;81(5 Supl 3):S281-4.
21. Boyd AS. Tumors of the Epidermis. In: Barnhill R, Crowson AN (eds). *Textbook of Dermatopathology,* 2nd ed. McGraw-Hill Co: New York, 2004:575-634.
22. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol.* 2003;148:195-202.
23. Rippey JJ. Why Classify Basal Cell Carcinomas? *Histopathol.* 1998; 32:393-98.
24. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic Pattern of Basal Cell Carcinoma: study of a series 1039 consecutive neoplasms. *J Acad Dermatol.* 1990;23:1118-26.
25. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implication. *Modern Pathol.* 2006;19:S127-47.
26. Soehnge H, Ouhitit A, Ananthaswamy HN. Mechanisms of Induction of Skin Cancer by UV Radiation. *Font Biosci.* 1997;2:D538-51.
27. Brash DE. Cellular Proofreading. *Nat Med.* 1996;2:525-26

28. Hill LL, Ouhtit A, Loughlin SM, Kripke ML, Ananthaswamy HN, Owen-Schaub LB. Fas Ligand: A Sensor for DNA Damage is Critical in Skin Cancer Etiology. *Science*. 1999;285:898-900.
29. Leffell DJ, Brash DE. Sunlight and skin cancer. *Sci Am*. 1996;275:52-53, 56-59.
30. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol*. 1996;1:136-42.
31. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, *et al*. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:14025-29.
32. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, *et al*. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science*. 1996;272:1668-71.
33. Kripke ML. Immunological effects of ultraviolet radiation. *J Dermatol*. 1991;18:429-33.
34. Ullrich SE. Modulation of immunity by ultraviolet radiation: key effects on antigen presentation. *J Invest Dermatol*. 1995;105:30S-6S.
35. Vink AA, Yarosh DB, Kripke ML. Chromophore for UV-induced immunosuppression: DNA. *Photochem Photobiol*. 1996;63:383-86.
36. Benedetto AV, Benedetto EA, Griffin TD. Basal cell Carcinoma Presenting as a Large Pore. *J Acad Dermatol* 2002;47:727-32.
37. Gerdes J, *et al*. The Production of a Mouse Monoclonal Antibody reactive with a Human Nuclear Antigen Associated with cell proliferation. *Int J Ca*. 1983;31:13-20
38. Gerdes, *et al*. Cell Analysis of a Cell Proliferation Associated Human Nuclear Antigen Defined by the Monoclonal Antibody Ki-67. *Immunol* 1984;133:1710-8.
39. Gerdes J, Li L, Schlueter C, *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; 138:867-73
40. Tan PH, Bay BH, Yip J, selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH *et al*. Immunohistochemical detection of Ki-67 in breast cancer with correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Modern Pathol*. 2005(18):374-81.

41. Seigneurin D, Guillaud P. Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol Biol.* 1991;39(10):1020-8.
42. Bridger JM, Kill IR, Litcher P. Association of pKi-67 with satellite DNA of the human genome in early G1 cell. *Chromosome Res.* 1998;6:13-24.
43. MacCalhurn, Hall PA. The location of pKi-67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle. *J Pathol.* 2000;190:537-44.
44. Smolle J, Sojer H-P, Kerl H. Proliferative activity of cutaneous melanocytic tumors defined by Ki-67 monoclonal antibody: a quantitative immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11: 301-07.
45. Kimura T, Tanaka S, Haruna K. Clinical significant of MUCI and E-cadherin expression, cellular proliferation and angiogenesis at the deepest invasive portion of colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2000;16:55-64.
46. Palmquist R, Sellberg P, Oberg A, tavelin B, Rutegard JN, stening R. Low tumour proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in a Duke's stage B colorectal cancer. *Br J Ca.* 1999;79:577-81.
47. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovec M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004; 90: 120-7.
48. Hardjolukito ESR. Pemeriksaan khusus di bidang patologi. Makalah pada kursus Basic Science in Oncology. Modul C-D, putaran 2: 2004 Juli 22-24; Jakarta, Indonesia. Perhimpunan Onkologi Indonesia; 2004.
49. Rosai J. Special technique in surgical pathology. In *Surgical Pathology.* 8th ed. New York: Mosby; 2004: 24.
50. Lee HJ, Lee G, Lim CY, Kim KI. Clinical significance of increase Ki-67 protein expression in nonsmall cell lung cancers: correlation with clinical parameters and prognosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;376-81.
51. Hamzah M, Ichihashi M, Cipto H, Poetiray EDC, Mukhtar A, Kanoko M, et al. A clinical study on skin cancer in Indonesian patients. *Med J Indones.* 2000; 9; 77-80.
52. Weshah S, Smadi R, Helalat M. Basal Cell Carcinoma: A retrospective analysis of 76 patients. *Pak J Med Sci* 2007; 23(4): 556-60.
53. Ishi LA, Pereira IC, Schellini SA,, Marques MEA, Padovani CR. Basal cell carcinoma of the eyelid - factors related to recurrence. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4): 1-7.

54. Czyzewska J, Guzinska-Ustymowicz K, Lebelt A, Zalewski B, Kemon A. Evaluation of proliferating markers Ki-67, PCNA in gastric cancers. *Annales Acad Med Biol.* 2004; 49: 64-66.
55. Ben-Izhak O, Bar-Chana M, Sussman L, Dobiner V, Sandbank J, Cagnano M, et al. Ki-67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal melanoma. *Histopathology* 2002; 41: 519-25.
56. Baum HP, Meurer I, Unteregger. Ki-67 antigen expression and growth pattern of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1993; 285: 291-5.
57. Azambuja A, Cardoso F, de Castro-Jr F, Colozza M, Mano MS, durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
58. Wangsa D, Ryott M, Van-Lundqvist EA, Petersson F, Elmberger G, Luo J, et al. Ki-67 expression predict locoregional in stage I oral tongue carcinoma. *British J Ca.* 2008; 99: 1121-8.
59. Ozlem Y, Mehmet AC, Bahar KA, Ertan Y. Prognostic value of Ki-67, CD31 and epidermal growth factor receptor expression in basal cell carcinoma. *J. Dermatol.* 2003; 30: 33-41.

NO	NO. PA	UMUR	SEX	TIPE KSB		KI-67 TOTAL (+)	KI-67 TOTAL (-)	PERSENTASE	
				Agresif	Non Agresif			pos(+)/jml total	%
1	95-0167	60	P		NODULAR				<10%
2	95-0011	60	P	SUPERFISIAL		255	650	255/905	28%
3	95-0077	65	P	MIKRONODULAR					Neg
4	95-0187	72	P	SUPERFISIAL					<10%
5	95-0291	42	P	MIKRONODULAR					<10%
6	95-0682	59	L	CAMPURAN					<10%
7	96-0492	64	P	CAMPURAN					<10%
8	96-0460	80	P	CAMPURAN					<10%
9	01-1186	57	L	CAMPURAN		373	185	373/558	67%
10	01-0872	54	L	INFILTRATIF		109	485	109/594	70%
11	01-0529	51	L	INFILTRATIF					<10%
12	02-0064	69	P	CAMPURAN					<10%
13	02-0531	52	P	INFILTRATIF					neg
14	02-0790	60	P	CAMPURAN					<10%
15	02-1355	74	L	CAMPURAN		141	410	141/551	26%
16	02-1213	49	P		NODULAR			545/592	92%
17	02-1376	64	L		NODULAR				<10%
18	03-1229	64	P		NODULAR				<10%
19	03-1089	46	L	MORFEA		371	160	371/531	70%
20	03-1051	63	P		NODULAR				<10%
21	03-0902	24	P	CAMPURAN					<10%
22	04-1112	54	P		NODULAR				<10%
23	04-0018	60	P	CAMPURAN					<10%
24	04-0018	60	P	CAMPURAN					<10%
25	04-01018	53	P		NODULAR				Neg
26	04-01018	53	P		NODULAR				Neg
27	04-1725	47	L	INFILTRATIF					Neg
28	04-1788	73	P	MORFEA					Neg
29	04-0699	44	L		NODULAR				Neg
30	05-0680	73	P	INFILTRATIF					<10%
31	05-0143	60	L	MORFEA		267	340	267/607	43%
32	05-0963	84	P	CAMPURAN					Neg
33	06-0678	66	P		NODULAR				Neg
34	06-0610	63	P		NODULAR	386	300	386/686	56%
35	06-1651	75	P	INFILTRATIF		256	270	256/526	49%
36	06-1713	69	L	CAMPURAN		125	450	125/575	22%
37	06-1749	60	P	INFILTRATIF					Neg
38	06-0101	65	P	MIKRONODULAR					<10%
39	07-2489	51	L	INFILTRATIF		149	435	149/584	26%
40	07-0622	67	P		NODULAR	130	426	130/556	23%
41	08-2961	77	P	CAMPURAN		296	317	296/613	48%
42	08-02704	70	P		NODULAR	241	350	241/591	41%
43	08-02813	65	P		NODULAR				<10%
44	08-01336	44	L		NODULAR				Neg
45	08-02214	78	L		NODULAR				<10%
46	08-00470	83	P		NODULAR	185	657	185/842	22%

UMUR1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<30	1	2.2	2.2	2.2
	40-49	6	13.0	13.0	15.2
	50-59	9	19.6	19.6	34.8
	60-69	19	41.3	41.3	76.1
	70-79	8	17.4	17.4	93.5
	>=80	3	6.5	6.5	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

UMUR2

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	<60	16	34.8	34.8	34.8
	>=60	30	65.2	65.2	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Jenis Kelamin Responden

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Laki-laki	14	30.4	30.4	30.4
	Perempuan	32	69.6	69.6	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Histopatologi

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	nodular	17	37.0	37.0	37.0
	superfisial	2	4.3	4.3	41.3
	mkironodular	3	6.5	6.5	47.8
	campuran	13	28.3	28.3	76.1
	infiltratif	8	17.4	17.4	93.5
	morfea	3	6.5	6.5	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

Hasil

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	negatif	11	23.9	23.9	23.9
	positif +	20	43.5	43.5	67.4
	positif ++	15	32.6	32.6	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

KSB1

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	NON AGRESIF	17	37.0	37.0	37.0
	AGRESIF	29	63.0	63.0	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

HASIL2

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	NEGATIF	11	23.9	23.9	23.9
	POSITIF	35	76.1	76.1	100.0
	Total	46	100.0	100.0	

KSB1 * HASIL2 Crosstabulation

			HASIL2		Total
			NEGATIF	POSITIF	
KSB1	NON AGRESIF	Count	5	12	17
		% within KSB1	29.4%	70.6%	100.0%
	AGRESIF	Count	6	23	29
		% within KSB1	20.7%	79.3%	100.0%
Total		Count	11	35	46
		% within KSB1	23.9%	76.1%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	.448 ^a	1	.503		
Continuity Correction ^b	.097	1	.756		
Likelihood Ratio	.441	1	.507		
Fisher's Exact Test				.722	.373
Linear-by-Linear Association	.438	1	.508		
N of Valid Cases	46				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.07.

b. Computed only for a 2x2 table

Risk Estimate

	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for KSB1 (NON AGRESIF / AGRESIF)	1.597	.403	6.329
For cohort HASIL2 = NEGATIF	1.422	.510	3.961
For cohort HASIL2 = POSITIF	.890	.622	1.274
N of Valid Cases	46		

Group Statistics

KSB1		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ekspresi positif	NON AGRESIF	4	235.50	110.092	55.046
	AGRESIF	10	234.20	98.504	31.150

Independent Samples Test

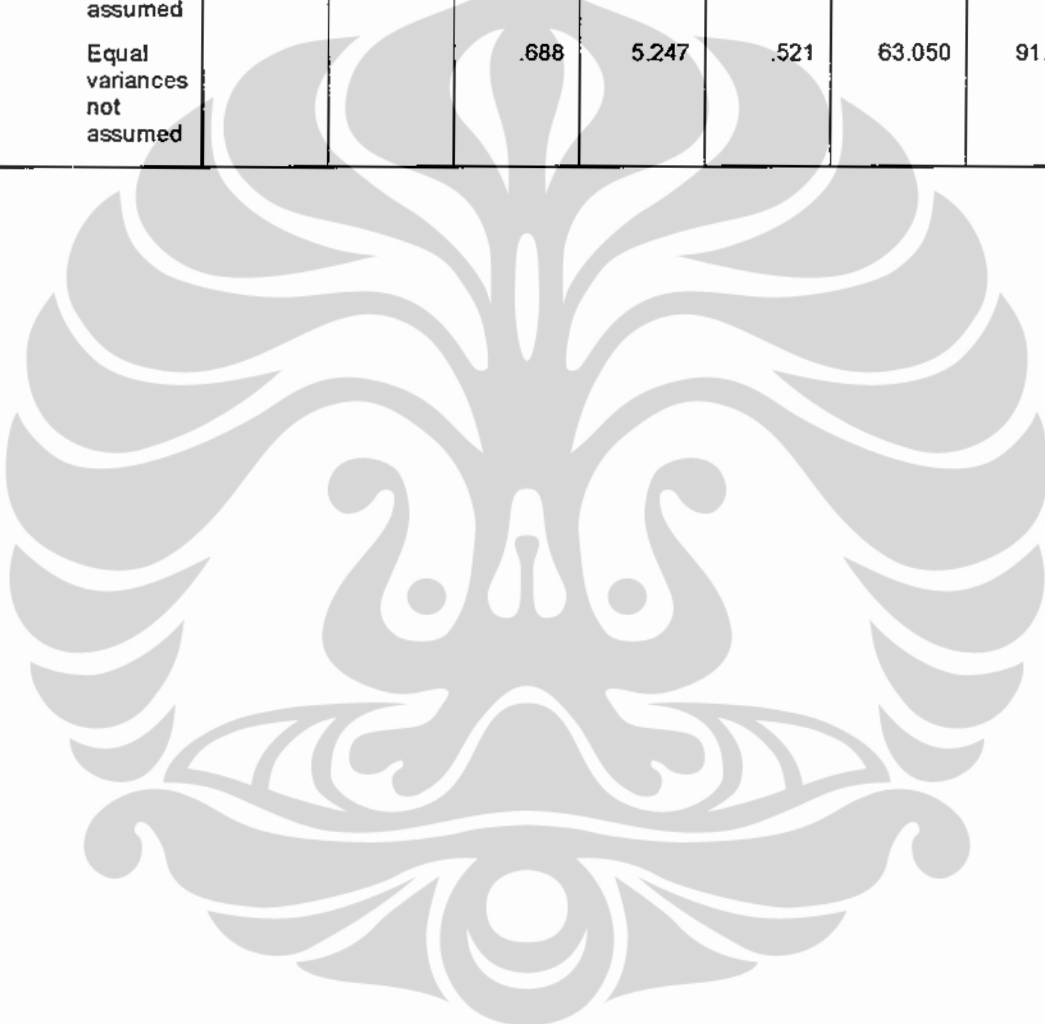
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Ekspresi positif	Equal variances assumed	.023	.882	.022	12	.983	1.300	60.063	-129.566	132.161
	Equal variances not assumed			.021	5.056	.984	1.300	63.249	-160.744	163.341

Group Statistics

KSB1		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Ekspresi negatif	NON AGRESIF	4	433.25	157.906	78.953
	AGRESIF	10	370.20	147.529	46.653

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Ekspresi negatif	Equal variances assumed	.006	.939	.710	12	.492	63.050	88.854	-130.546	256.64
	Equal variances not assumed			.688	5.247	.521	63.050	91.706	-169.384	295.48



CURRICULUM VITAE



Nama : Rosakawati
Tempat/tanggal lahir : Solo, 10 Januari 1971
Agama : Kristen
Alamat : Kompleks DKI Blok Q No.8
Jakarta Barat 11640
Status : Belum menikah

Pendidikan :

1. Program Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta
2. Profesi Ners, Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia, lulus tahun 2005.
3. Sarjana Keperawatan, Fakultas Ilmu Keperawatan Universitas Indonesia, lulus tahun 2004.
4. Akademi Perawat RSPAD Gatot Soebroto, lulus tahun 1992.
5. SMA Negeri 65 Jakarta Barat, lulus tahun 1989.
6. SMP Negeri 142 Joglo Jakarta Barat lulus tahun 1986.
7. SD Negeri Joglo 01 Pagi, Jakarta Barat, tahun 1983.

Pelatihan :

1. Kursus Manajemen Bangsal, Jakarta, tahun 2007.
2. Kursus Infection Control, Singapore, tahun 2006.
3. Kursus Penatalaksanaan Kemoterapi, Jakarta 1997.
4. Kursus PPGD, Jakarta tahun 2002.

Pengalaman Kerja :

1. Staf Keperawatan RS. Kanker "Dharmais", tahun 2007 – saat ini.
2. Dosen pembimbing STIKES CAROLUS, tahun 2009.
3. Dosen tidak tetap STIKES Andalusia, tahun 2005-2006.
4. Staf Keperawatan RSPAD Gatot Soebroto, tahun 1993.

Sumber dana penelitian : Timja Kulit RS. Kanker "Dharmais"

Ekspresi Ki-67 sebagai Petanda Proliferasi pada Karsinoma Sel Basal Tipe Agresif dan Non Agresif di RS Kanker "Dharmais"
Aida S.D Dahlan*, Eulina Suzanna**, Rosakawati

** Instalasi Patologi Anatomi Rumah Sakit Kanker "Dharmais"

Abstrak: Karsinoma sel basal memiliki problem penting dalam kesehatan masyarakat meskipun angka mortalitasnya rendah. Secara umum kasus KSB banyak tidak tercatat, namun insiden tahunan diperkirakan sekitar 45% dari semua keganasan dan merupakan 70% dari keganasan kulit. Sebagian besar lokasi KSB di daerah wajah, destruksi lokal tersebut dapat mengakibatkan sel tumor menginfiltrasi basal kranial dan pada akhirnya menyebabkan penurunan kualitas hidup penderita. Protein Ki-67 merupakan salah satu petanda proliferasi. Diketahui dalam beberapa penelitian bahwa Ki-67 berperan dalam keganasan di antaranya : keganasan endometrium, payudara, paru dan timus. Penelitian ini merupakan penelitian retrospektif mengenai ekspresi Ki-67 pada sampel jaringan pasien KSB tipe agresif dan non agresif. Ekspresi Ki67 diperiksa dengan menggunakan metode Imunohistokimia. Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 46 blok parafin jaringan KSB tipe agresif dan non-agresif di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker "Dharmais" yang memenuhi kriteria inklusi mulai tahun 1995 – 2008 serta dapat dilacak rekam mediknya untuk dapat diperiksa ekspresi Ki-67 secara imunohistokimia. Analisa data karakteristik pasien dari sampel tersebut dilakukan secara bivariat berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, jenis histopatologi. Rerata umur 61.30 ± 11.97 tahun dengan median 61.50 tahun, pasien termuda berumur 24 tahun dan tertua 84 tahun. Berdasarkan kelompok umur didapatkan hasil sebanyak 16 pasien (34,8%) berumur kurang dari 60 tahun dan 30 pasien (65,2%) berumur lebih atau sama dengan 60 tahun. Pembagian berdasarkan jenis kelamin dari 46 pasien, laki-laki berjumlah 14 (30,4%) dan perempuan 32 (69,6%). KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%. Hasil uji statistik diperoleh p value 0,097. Ada perbedaan proporsi kejadian KSB antara yang negatif dengan positif. Dari hasil analisis diperoleh OR 1,597, artinya KSB agresif mempunyai peluang 1,597 kali dibanding dengan KSB non agresif

Abstract: Basal cell carcinoma (BCC) has a significant problem in public health despite the low mortality figures. In general cases of BCC does not appear much, but the annual incidence is estimated that around 45% of all cancer and 75% of skin neoplasm. Most locations BCCs of the face area, the local destruction causes the cells tumour infiltrate basal of cranial and ultimately result in reduction of patients qualities of life. Ki-67 protein is a proliferation marker. Known in some research that Ki-67 plays a role in cancer such as endometrial, breast and thymus. This research is a retrospective review of Ki-67 expression in the samples of basal cell carcinoma Patient Type of aggressive and non aggressive. Ki67 expression examined by using the method Immunohistochemistry. In this study obtained samples of 46 paraffin blocks of Dharmais Cancer Center that the criteria of inclusion from the year 1995-2008 to be assessed Ki-67 expression in histochemistry. Patient characteristics of the data analysis was performed by bivariate sample based on age groups, types of sex, type of histopathology. Rerata age of 61.30 ± 11.97 years with a median of 61.50 years, Patient 24 years old the youngest and the oldest 84 years. Based on the results obtained ages of 16 Patient (34.8%) aged less than 60 years and 30 Patient (65.2%) aged more than or equal to 60 years. Distribution based on the type of sex from 46 Patient, 14 men (30.4%) and 32 women (69.6%). Aggressive type of BCC, Ki-67 expression is higher by 79.31% compared to non-aggressive type of BCC 70.59%. Results obtained by statistical test p value of 0.097. There is a difference between the proportion of negative events with BCC positive. The results of analysis OR 1597, that means aggressive BCC has chance BCC 1.597 times compared with non-aggressive.

Pendahuluan

Karsinoma sel basal (KSB) adalah keganasan sel tidak berkeratin yang berasal dari sel basal di epidermis, ⁽¹⁾ merupakan tipe kanker kulit non melanoma. Pada umumnya terjadi pada usia diatas 60 tahun namun saat ini didapatkan pada usia yang lebih muda. ⁽²⁾

Karsinoma sel basal memiliki problem penting dalam kesehatan masyarakat meskipun angka mortalitasnya rendah. Secara umum kasus KSB banyak tidak tercatat, namun insiden tahunan diperkirakan sekitar 45% dari semua keganasan dan merupakan 70% dari keganasan kulit. ⁽²⁻⁵⁾

Ada perbedaan insiden KSB baik secara geografis dan suku bangsa. ⁽⁷⁾ Walaupun KSB merupakan kanker kulit tersering pada ras berkulit putih namun pada kulit gelap dan Asia-India adalah keganasan kulit tersering nomor dua. ⁽⁸⁾ Data Registrasi Rumah Sakit Kanker "Dharmas" pada tahun 2008 didapatkan bahwa dalam sepuluh tahun terakhir kanker kulit masuk dalam sepuluh keganasan tersering. ⁽⁹⁾

Faktor risiko yang mempengaruhi terjadinya KSB secara umum adalah pajanan sinar matahari sebagaimana halnya keganasan kulit lainnya. Risiko menjadi meningkat untuk terkena keganasan ini adalah pajanan sinar matahari sejak kanak-kanak dan remaja. Selain itu terdapat pula faktor fisik, seperti kulit tipe 1, rambut pirang atau merah, mata biru atau hijau. ^(3,4,10)

Karsinoma sel basal menurut gambaran histopatologi dibagi berdasarkan gambaran pola pertumbuhan dan diferensiasi. klasifikasi berdasarkan pola pertumbuhan terdiri atas nodular, mikronodular, superfisial, infiltratif, morfeaformis dan tipe campuran. Karsinoma sel basal tipe infiltratif kadang menyerupai KSB tipe morfeformis sehingga kedua tipe ini

dijadikan satu. Bentuk nodular tipe adalah non-agresif sedangkan superfisial, infiltratif, morfeaformis dan mikronodular termasuk dalam tipe agresif. Kanker ini jarang sekali bermetastasis, frekuensi metastasis rendah yaitu <0.1%, namun sangat ditakuti oleh karena kemampuannya untuk destruksi lokal. Sebagian besar lokasi KSB di daerah wajah, destruksi lokal tersebut dapat mengakibatkan sel tumor menginfiltrasi basal kranial dan pada akhirnya menyebabkan penurunan kualitas hidup penderita. ^(3,10,11)

Protein Ki-67 merupakan salah satu petanda proliferasi (*proliferation marker*) yang dilepaskan sel-sel yang membelah secara aktif dan memberi petunjuk tentang aktivitas pertumbuhan dan progresivitas tumor sehingga dapat menentukan prognosis dan sebagai dasar terapi yang lebih tepat. Deteksi Ki-67 dilakukan pada sampel jaringan biopsi tumor dengan teknik imunohistokimia. Diketahui dalam beberapa penelitian bahwa Ki-67 berperan dalam keganasan di antaranya : keganasan endometrium, payudara, paru dan timus. ⁽¹²⁾ Dalam penelitian terhadap Ki-67, Dowsett dkk, meneliti ekspresi Ki-67 pada kanker payudara primer dengan pengobatan endokrin, ditemukan bahwa ekspresi Ki-67 yang tinggi setelah terapi endokrin selama dua minggu berhubungan rendahnya *recurrence-free survival*. ⁽¹³⁾

Diperlukan suatu petanda biologi molekuler sebagai prognosis kemampuan invasif dan destruksi KSB. Penelitian ini untuk melihat agresivitas KSB tipe agresif yang disebabkan oleh proliferasi yang bertambah.

diembedding dalam parafin. Ternyata tidak ada hubungan antara ekspresi Ki-67 dan invasif pada thymoma, hal ini mengindikasikan bahwa invasif mirip non invasif dalam hal aktivitas proliferasi. ⁽⁸⁾

Ribeiro-Silva dalam laporan kasusnya, menyatakan bahwa dengan indeks label Ki-67 angka proliferasi karsinoma sebanyak 15% dan Ki-67 bukan petanda prognosis pada karsinoma endometrium.⁸

Diperlukan suatu penanda baik secara klinis maupun histopatologi sebagai prognosis kemampuan invasif dan destruksi karsinoma sel basal. Penelitian ini

Metode Penelitian

Penelitian ini merupakan studi kohort retrospektif mengenai ekspresi Ki-67 pada sampel jaringan pasien KSB tipe agresif dan non agresif. Ekspresi Ki67 diperiksa dengan menggunakan metode Imunohistokimia. Penelitian dilakukan di laboratorium Rumah Sakit Kanker "Dharmas" di Bagian Patologi Anatomi. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik RS. Kanker "Dharmas" No 028/PEP/04/2010.

Populasi penelitian adalah jaringan yang berasal dari hasil biopsi eksisi dan reseksi jaringan massa tumor KSB tipe agresif dan non agresif. Sampel penelitian adalah blok parafin jaringan massa tumor KSB baik tipe agresif dan non agresif yang digunakan untuk pemeriksaan Ki-67 dengan metode imunohistokimia.

Semua sediaan parafin blok jaringan KSB yang ada di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker "Dharmas" dari tahun 1995 sampai dengan tahun 2008 didata dan dilihat kelengkapan diagnosis pada rekam medis.

Persiapan reagen : Gelas objek dilapisi dengan *3-amino propyltri ethoxy silane* (APES). Pembuatan reagen *Phosphat Buffer Saline* (PBS). Pembuatan reagen TRIS. Pembuatan reagen asam sitrat. Pembuatan reagen H₂O₂ 0,5% dalam metanol. Pembuatan reagen *Normal Horse Serum* (NHS). Kit pemeriksaan imunohistokimia untuk mendeteksi protein Ki-67.

Tahapan pulasan imunohistokimia : Blok parafin dipotong dengan mikrotom setebal 3-5 mikron, diletakan pada gelas objek yang telah dilapisi APES dan dibiarkan 1 malam. Dilakukan deparafinisasi dengan menggunakan xylol I - III masing-masing 5 menit. Rehidrasi spesimen dilakukan dengan memakai Alkohol absolut, alkohol 96%, alkohol 80%, alkohol 70%, masing-masing 4 menit. Lalu dicuci di air mengalir selama 5 menit. Selanjutnya dilakukan blocking endogen peroksida (methanol+H₂O₂) selama 10 menit. Cuci kembali di air mengalir selama 5 menit. Sediaan dicelupkan dengan reagen asam citrat, masukkan dalam mikrowave. Setelah dingin, cuci dengan reagen PBS. Dilingkari dengan pen khusus dan ditetesi dengan reagen NHS. Kemudian ditetesi dengan reagen antibodi, dibiarkan 1 malam. Cuci dengan reagen PBS. Tetesi dengan reagen Biotinylated. Cuci dengan reagen PBS. Tetesi dengan reagen Streptavidin. Cuci dengan reagen PBS. Tetesi reagen DAB. Cuci dengan air mengalir. Celupkan ke dalam larutan hematoxylin. Cuci dengan air mengalir. Celupkan dalam larutan alkohol asam. Cuci dengan air mengalir. Celupkan ke dalam Lithium Carbonat. Cuci air mengalir dalam air mengalir. Lalu dilakukan dehidrasi dengan alkohol 80%, alkohol 96%, alkohol absolut, masing-masing 5 menit. Clearing dengan Xylol I - II - III. Mounting dengan perekat, *labelling*.

Hasil dan Pembahasan

Karakteristik Subyek Penelitian

Pada penelitian ini didapatkan sampel sebanyak 46 blokparafin jaringan KSB tipe agresif dan non-agresif di Instalasi Patologi Anatomi RS Kanker "Dharmas" yang memenuhi kriteria inklusi mulai tahun 1995 - 2008 serta dapat dilacak rekam mediknya untuk dapat diperiksa ekspresi Ki-67 secara imunohistokimia.. Analisa data karakteristik pasien dari sampel tersebut dilakukan secara bivariat berdasarkan kelompok umur, jenis kelamin, jenis histopatologi.

Rerata umur 61.30 ± 11.97 tahun dengan median 61.50 tahun, pasien termuda berumur 24 tahun dan tertua 84 tahun. Berdasarkan kelompok umur didapatkan hasil sebanyak 16 pasien (34,8%) berumur kurang dari 60 tahun dan 30 pasien (65,2%) berumur lebih atau sama dengan 60 tahun. Pembagian berdasarkan jenis kelamin dari 46 pasien, laki-laki berjumlah 14 (30,4%) dan perempuan 32 (69,6%).

karakteristik histopatologi 46 pasien KSB

Diagnosis berdasarkan jenis histopatologis sesuai pemeriksaan patologi anatomi dari 46 sampel pasien pada penelitian ini didapatkan tipe agresif 39 (63%) pasien dan tipe non agresif 17 (37%) pasien.

Hasil Pulasan Imunohistokimia Ki-67

Penilaian hasil ekspresi protein Ki-67 dilakukan secara semikuantitatif yaitu dengan cara menilai inti sel yang terpulsa berwarna coklat, selanjutnya sel dihitung diantara sekurangnya 500 sel. Dikatakan positif satu (+) apabila diantara 500 sel yang dihitung tersebut terdapat kurang dari 10% sel dengan inti terpulsa. Dikatakan positif dua (++) apabila lebih dari 10% inti sel terpulsa. Kontrol positif dilakukan pulasan Ki-67 pada kasus Limfoma Malignum non Hodgkin,⁵⁰ dan untuk kontrol negatif adalah kasus KSB yang tidak diberikan antibodi primernya.

Pada penelitian ini dari seluruh kasus KSB didapatkan ekspresi Ki-67 positif pada 35 dari 46 (76,09%) sampel yaitu pada tipe agresif sebanyak 23 (65,71%) sampel dan tipe non agresif pada 12 (34,29%) sampel. Sedangkan 11 dari 46 (23,91%) sampel inti sel tidak terpulsa atau ekspresi Ki-67 negatif, yaitu pada tipe agresif 6 (13,04%) sampel dan pada tipe non agresif 5 (10,87%) sampel.

Sementara pada KSB non agresif didapatkan 12 (70,59%) sampel menunjukkan ekspresi Ki-67 positif, dan hanya 5 (29,41%) sampel dengan ekspresi Ki-67 negatif. Besarnya jumlah sampel dengan ekspresi Ki-67 positif dibandingkan dengan ekspresi Ki-67

yang negatif pada kasus KSB tipe non agresif juga dapat disebabkan karena tidak didapatkan jumlah sampel yang sesuai dengan penghitungan sampel, pada KSB jenis non agresif ini hanya 17 (36,69%) sampel. Namun demikian dari hasil yang didapat menunjukkan bahwa KSB dengan gambaran histopatologi digolongkan sebagai tipe agresif tidak seluruhnya menunjukkan ciri agresif berdasarkan hasil pemeriksaan biomolekuler Ki-67. Sebaliknya KSB yang digolongkan sebagai tipe non agresif secara histopatologi sebagian besar memiliki ciri pertumbuhan agresif melalui pemeriksaan Ki-67 ini yaitu 70,69%. Dari penelitian ini dapat diketahui bahwa gambaran histopatologi saja belum cukup memberi informasi tentang perilaku KSB dalam perjalanan klinis sebagaimana yang dimaksud.¹⁴ Telah dilakukan berbagai penelitian terhadap Ki-67 pada berbagai organ, baik sebagai faktor prognosis maupun sebagai faktor prediksi. Diantara penelitian tersebut adalah penelitian Ki-67 pada KSB sebagai faktor prognostik, didapatkan bahwa ekspresi Ki-67 lebih tinggi pada KSB yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan yang tidak mengalami kekambuhan.¹⁴ Pada penelitian ini tidak terdapat pembagian jenis histopatologi KSB.

Pemeriksaan ekspresi Ki-67 pada keganasan di gaster oleh Czyzewska dkk, didapatkan adanya hubungan yang kuat antara ekspresi Ki-67 dengan derajat keganasan tinggi.⁵⁴ Penelitian Ki-67 oleh Ben-Izhak dkk pada Melanoma Malignum di rektum mendapatkan bahwa ekspresi yang rendah dari Ki-67 merupakan faktor prognosis yang baik, dimana pasien mempunyai harapan hidup lebih tinggi, dibandingkan dengan pasien dengan ekspresi Ki-67 yang tinggi, dengan cut-off point 40%.⁵⁵ Pada penelitian meta-analisis terhadap kanker payudara stadium dini didapatkan bahwa nilai positività Ki-67 memberi arti adanya risiko yang tinggi untuk relaps sehingga

pasien memiliki harapan hidup yang rendah.⁵⁷ Ekspresi Ki-67 sebagai faktor prediksi pada karsinoma sel skuamosa stadium I terhadap kekambuhan *locoregional* pada pembedahan. Aktifitas proliferasi yang tinggi dihubungkan dengan risiko kekambuhan setelah pembedahan itu sendiri. Pada penelitian ini disimpulkan bahwa tingkat ekspresi Ki-67 merupakan petanda biomolekuler yang sangat potensial untuk memprediksi kekambuhan pada pengobatan dengan pembedahan pada stadium I karsinoma sel skuamosa di lidah.⁵⁸ Penelitian Ozlem dkk sebagai faktor prognostik dimana ekspresi Ki-67 pada 26 sampel KSB yang dibagi menjadi 14 sampel KSB yang mengalami kekambuhan setelah 3,7 tahun setelah pengobatan, dan 12 sampel yang tidak mengalami kekambuhan selama kurun waktu 4,4 tahun. Ozlem mendapatkan adanya ekspresi Ki-67 pada KSB yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan yang tidak mengalami kekambuhan. Hasil ini menyimpulkan bahwa ekspresi Ki-67 tinggi pada KSB yang mengalami kekambuhan dibandingkan dengan yang tidak mengalami kekambuhan.⁵⁸ Adapun Baum dkk,⁵⁶ meneliti ekspresi Ki-67 pada KSB dengan pola pertumbuhan yaitu tipe nodular, superfisial dan fibrosing sebanyak 62 kasus. Pada penelitian ini didapatkan ekspresi positif pada tipe nodular berkisar 7 sampai 67%, sementara ekspresi Ki-67 lebih rendah pada tipe superfisial berkisar 18 sampai 49% dan fibrosing berkisar 4 sampai 33%. Lebih lanjut lagi Baum menyatakan bahwa fakta mengenai KSB yang merupakan tumor dengan pertumbuhan yang lambat, sehingga nilai ekspresi Ki-67 yang tinggi sudah mengindikasikan adanya suatu kurun waktu pertumbuhan dari siklus sel tumor tersebut.⁵⁶

Penelitian Tan dkk⁴⁰ menggunakan sediaan blok parafin dari jaringan kanker payudara dengan antibodi monoklonal Ki-67 yang diambil dari tikus (DAKO, 1:70). Ditemukan

ekspresi protein Ki-67 negatif 28.6% sampel dan ekspresi positif 71.4%. Berlainan dengan Lee dkk⁵⁰ meneliti ekspresi protein Ki-67 pada kanker paru karsinoma bukan sel kecil pada 38 pasien yang mendapatkan 18 (47,37%) menunjukkan ekspresi Ki-67 dengan tingkat kepositifan tinggi dan 20 (52,63%) pasien dengan kepositifan rendah. Pada penelitian Lee ini ekspresi Ki-67 dibagi atas positif tinggi bila ekspresi Ki-67 didapat sebanyak 10% dan positif rendah bila ekspresi kurang dari 10% (cut-off point 10%).

Merujuk pada hasil dari berbagai penelitian sebelumnya terhadap Ki-67, maka dari hasil penelitian ini dimana didapatkan adanya ekspresi yang positif pada KSB tipe non agresif sementara Ki-67 tidak terekspresi pada KSB tipe agresif, maka dapat dikatakan bahwa perlu adanya pemeriksaan lanjutan terhadap Ki-67 terhadap jenis histologik KSB tipe nodular yang secara histopatologis tidak memiliki sifat pertumbuhan agresif. Kekambuhan pada KSB ada hubungannya dengan invasi ireguler ke jaringan, atau transformasi menjadi tipe yang lebih agresif. Pada KSB tipe non agresif dengan ekspresi Ki-67 positif dapat dikatakan memiliki potensi untuk transformasi menjadi tipe agresif, maka untuk mengetahui hal ini dipandang perlu untuk dilakukan penelitian lebih lanjut.

Diketahui pula bahwa KSB tipe agresif yang membutuhkan tindakan pengobatan berupa pembedahan dengan batas sayatan yang lebih luas dibandingkan dengan KSB tipe non agresif.^{56,57} Mengingat hal tersebut maka dari penelitian ini dan juga dari beberapa penelitian lainnya, apabila didapat jenis histologik agresif dengan lokasi massa tumor disekitar kelopak mata, perlu dipertimbangkan atau dianjurkan untuk dilakukan pemeriksaan lanjutan pemeriksaan Ki-67 ini. Apabila kasus KSB tipe agresif secara histologik yang ternyata memberi ekspresi Ki-67 negatif, maka tindakan yang diberikan tidak merupakan pemberian terapi yang berlebih. Oleh karena pada kasus KSB

tipe agresif disekitar daerah kelopak mata untuk mendapatkan batas sayatan yang bersih kadang kala harus disertai dengan pengangkatan bola mata, untuk hal inipun perlu penelitian lebih lanjut.

Terdapat beberapa keadaan yang membatasi efektifitas pengukuran Ki-67, hasil ekspresi negatif pada penelitian ini dapat dipengaruhi beberapa hal yaitu jumlah dan daerah sampel massa tumor. Ketepatan pemotongan sediaan pada sediaan operasi, apabila pemotongan jaringan mengenai bagian tengah tumor maka sering memberikan ekspresi Ki-67 yang rendah bahkan negatif. Hal ini oleh karena bagian tersebut sering nekrosis akibat kekurangan nutrisi, atau oksigenisasi maupun vaskularisasi yang kurang baik. Pada penelitian ini sampel yang digunakan selain berasal dari jaringan eksisi (87%) dan sebagian dari jaringan biopsi (13%).

Sebaran ekspresi Ki-67 berdasarkan jenis kelamin

Ekspresi Ki-67 berdasarkan jenis kelamin, dari 14 pasien laki-laki sebanyak 11 (78.6%) pasien ekspresi Ki-67 positif dan 3 (21.4%) pasien ekspresi Ki-67 negatif. Dua puluh empat pasien perempuan (75%) ekspresi positif dan sebanyak 8 (25%) pasien perempuan negatif. Hubungan jenis kelamin dengan ekspresi Ki-67 menunjukkan tidak berbeda bermakna ($p = 1.00$), namun melihat kepustakaan mengatakan laki-laki lebih banyak daripada perempuan, sesuai dengan penelitian ini yaitu sebanyak 11 (78.6%) pasien laki-laki.

Sebaran ekspresi Ki-67 berdasarkan umur

Umur dalam penelitian ini dibagi menjadi dua kelompok yaitu <60 tahun dan ≥ 60 tahun. Pada tabel dibawah terlihat kelompok umur kurang dari 60 tahun pada Ki-67 positif sebanyak 25 (83.3%) pasien, sementara pada kelompok umur ≥ 60 tahun sebanyak 10 (62.5%). Ekspresi Ki-67 negatif pada kelompok umur <60 tahun sebanyak 5 (16.7%) dan kelompok umur ≥ 60 tahun didapatkan sebanyak 3 (37.5%). Jika melihat uji statistik didapatkan hasilnya tidak bermakna (p

1,00), namun menurut kepustakaan didapatkan bahwa kejadian KSB pada umur diatas 60 tahun⁽³⁾ dan sesuai dengan hasil penelitian yaitu sebanyak 83.3%.

KESIMPULAN

Terbukti bahwa KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%. Hasil uji statistik diperoleh p value 0.097 maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan proporsi kejadian KSB antara yang negatif dengan positif. Dari hasil analisis diperoleh OR 1.597, artinya KSB agresif mempunyai peluang 1.597 kali dibanding dengan KSB non agresif

Terbukti bahwa KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 lebih tinggi 79,31% dibandingkan dengan KSB tipe non agresif 70,59%. Hasil uji statistik diperoleh p value 0.097 maka dapat disimpulkan bahwa ada perbedaan proporsi kejadian KSB antara yang negatif dengan positif. Dari hasil analisis diperoleh OR 1.597, artinya KSB agresif mempunyai peluang 1.597 kali dibanding dengan KSB non agresif.

Pada tahun 1995 – 2008 terdapat KSB tipe agresif 29 kasus terdiri atas KSB tipe campuran 28.26%, tipe infiltratif 17.39%, mikronodular dan morfea masing masing 6.52% dan tipe superfisial 4.35%. KSB tipe non agresif (nodular) sebanyak 17 sampel 36,96%.

Mendapatkan gambaran ekspresi Ki-67 pada KSB tipe agresif dan non agresif di RS Kanker “Dharmas pada tahun 1995 – 2008 sebagai berikut KSB tipe agresif menunjukkan ekspresi Ki-67 positif 79,31% ekspresi Ki-67 negatif 20,69%. Ekspresi positif pada KSB tipe non agresif 70,59%, ekspresi negatif 29,41%.

Mendapatkan perbandingan ekspresi Ki-67 pada masing masing KSB tipe agresif dan tipe non agresif yaitu ekspresi Ki-67 positif pada KSB tipe agresif lebih tinggi dibandingkan dengan ekspresi Ki-

67 yang negatif yaitu 79,31% dengan 20,69%. Sementara pada KSB tipe non agresif juga menunjukkan ekspresi Ki-67 positif yang lebih tinggi

dibandingkan dengan ekspresi Ki-67 yang negatif yaitu 70,59% dengan 29,41%.

Daftar Pustaka

1. Carucci JA, Leffel DJ. Basal Cell Carcinoma. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffel DJ, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 7ed. New York: The McGraw Hill Companies Inc, 2008:1036-42.
2. Marks R, Staples M, Giles G. Trends in Non-melanocytic Skin Cancer Treated in Australia: the Second National Survey. *Int J Cancer* 1993;53:585-90.
3. Krieger A, et al. Does Intermittent Sun Exposure Cause Basal Cell Carcinoma? A case-control Study in Western Australia. *Int J Cancer* 1995;60:489-94.
4. Tili CM, Van Steensel MA, Krekels GA et al. Molecular Aetiology and Pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol* 2005; 152(6):1108-24.
5. Cancer facts and Figures. Atlanta: *American Cancer Society*, 2003.
6. Diepgen TL, Mahler V. The Epidemiology of Skin Cancer. *BR J Dermatol* 2002;146:suppl61:1-6.
7. Stern RS. The mysteries of geographic variability in nonmelanoma skin cancer incidence. *Arch Dermatol* 1999;135:843-4.
8. Gloster-Jr HM, Neal K. Skin cancer in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:741-60.
9. Registrasi Kanker Rumah Sakit Kanker Dharmais. Tidak dipublikasikan.
10. Lang PG and Maize JC. Basal cell carcinoma. In: Rigel DS, Friedman RJ, Dzubow LM et al editors. *Cancer of the Skin*. Elsevier, Inc. Philadelphia, 2005: 101-32.
11. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, eds. *World Health Organisation Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin tumors*. Lyon: IARC Press, 2006:9-47.
12. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: From the known and the unknown. *J Cell. Physiol* 2000, 182:311-22.
13. Dowsett M, Smith IE, Ebss SR et al. Prognosis value of ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. *Journal of the national Cancer Institute*, 2007; 99(2):167-70.
14. Healy E, Angus B, Lawrence CM, Rees JL. Prognostic value of Ki-67 antigen expression in basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 1995; 133(5): 737-41.
15. Koh D, Wang H, Lee J, Chia HP, Goh CL. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the skin: analysis of the Singapore Cancer Registry data 1968-97. *Br J Dermatol*. 2003;148:1161-6.
16. Habib TP. *Cinical Dermatology*. 4th ed. St. Louis, Mo: Mosby, Inc. 2004:724-35.
17. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Current Concepts Basal Cell Carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2005;353:2262-9(21). Diunduh dari www.NEJM.org pada tanggal 27 Oktober 2008.
18. Gallagher RP, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic Skin Cancer. In *Basal Cell Carcinoma*. *Arch Dermatol*. 1995;131:157-63.
19. Tambunan GW. Karsinoma Kulit dalam sepuluh Jenis Kanker Terbanyak di Indonesia. *EGC*, 1995:52-66.
20. Niwa ABM, Pimentel ERA. Basal cell carcinoma in unusual location. *An Bras Dermatol*. 2006;81(5 Supl 3):S281-4.
21. Boyd AS. Tumors of the Epidermis. In: Barnhill R, Crowson AN (eds). *Textbook of Dermatopathology*, 2nd ed. McGraw-Hill Co: New York, 2004:575-634.
22. Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J dermatol*. 2003;148:195-202.
23. Rippey JJ. Why Classify Basal Cell Carcinomas? *Histopathol*. 1998; 32:393-98.
24. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic Pattern of Basal Cell Carcinoma: study of a series 1039 consecutive

- neoplasms. *J Acad Dermatol.* 1990;23:1118-26.
25. Crowson AN. Basal cell carcinoma: biology, morphology and clinical implication. *Modern Pathol.* 2006;19:S127-47.
 26. Soehnge H, Ouhitit A, Ananthaswamy HN. Mechanisms of Induction of Skin Cancer by UV Radiation. *Font Biosci.* 1997;2:D538-51.
 27. Brash DE. Cellular Proofreading. *Nat Med.* 1996;2:525-26
 28. Hill LL, Ouhitit A, Loughlin SM, Kripke ML, Ananthaswamy HN, Owen-Schaub LB. Fas Ligand: A Sensor for DNA Damage is Critical in Skin Cancer Etiology. *Science.* 1999;285:898-900.
 29. Leffell DJ, Brash DE. Sunlight and skin cancer. *Sci Am.* 1996;275:52-53, 56-59.
 30. Brash DE, Ziegler A, Jonason AS, Simon JA, Kunala S, Leffell DJ. Sunlight and sunburn in human skin cancer: p53, apoptosis, and tumor promotion. *J Invest Dermatol.* 1996;1:136-42.
 31. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:14025-29.
 32. Johnson RL, Rothman AL, Xie J, et al. Human homolog of patched, a candidate gene for the basal cell nevus syndrome. *Science.* 1996;272:1668-71.
 33. Kripke ML. Immunological effects of ultraviolet radiation. *J Dermatol.* 1991;18:429-33.
 34. Ullrich SE. Modulation of immunity by ultraviolet radiation: key effects on antigen presentation. *J Invest Dermatol.* 1995;105:30S-6S.
 35. Vink AA, Yarosh DB, Kripke ML. Chromophore for UV-induced immunosuppression: DNA. *Photochem Photobiol.* 1996;63:383-86.
 36. Benedetto AV, Benedetto EA, Griffin TD. Basal cell Carcinoma Presenting as a Large Pore. *J acad Dermatol* 2002;47:727-32.
 37. Gerdes J, et al. The Production of a Mouse Monoclonal Antibody reactive with a Human Nuclear Antigen Associated with cell proliferation. *Int J Ca.* 1983;31-13-20
 38. Gerdes, et al. Cell Analysis of a Cell Proliferation Associated Human Nuclear Antigen Defined by the Monoclonal Antibody Ki-67. *Immunol* 1984;133:1710-8.
 39. Gerdes J, Li L, Schlueter C, 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; 138:867-73
 40. Tan PH, Bay BH, Yip J, selvarajan S, Tan P, Wu J, Lee CH et al. Immunohistochemical detection of Ki-67 in breast cancer with correlates with transcriptional regulation of genes related to apoptosis and cell death. *Modern Pathol.* 2005(18):374-81.
 41. Seigneurin D, Guillaud P. Ki-67 antigen, a cell cycle and tumor growth marker. *Pathol Biol.* 1991;39(10):1020-8.
 42. Bridger JM, Kill IR, Litcher P. Association of pKi-67 with satellite DNA of the human genome in early G1 cell. *Chromosome Res.* 1998;6:13-24.
 43. MacCallum, Hall PA. The location of pKi-67 in the outer dense fibrillary compartment of the nucleolus points to a role in ribosome biogenesis during the cell division cycle. *J Pathol.* 2000;190:537-44.
 44. Smolle J, Sojer H-P, Kerl H. Proliferative activity of cutaneous melanocytic tumors defined by Ki-67 monoclonal antibody: a quantitative immunohistochemical study. *Am J Dermatopathol.* 1989; 11: 301-07.
 45. Kimura T, Tanaka S, Haruna K. Clinical significance of MUC1 and E-cadherin expression, cellular proliferation and angiogenesis at the deepest invasive portion of colorectal cancer. *Int J Oncol.* 2000;16:55-64.
 46. Palmquist R, Sellberg P, Oberg A, tavelin B, Rutegard JN, stenling R. Low tumour proliferation at the invasive margin is associated with a poor prognosis in a Duke's stage B colorectal cancer. *Br J Ca.* 1999;79:577-81.
 47. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petrovec M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori* 2004; 90: 120-7.
 48. Hardjolukito ESR. Pemeriksaan khusus di bidang patologi Makalah pada kursus Basic Science in Oncology. Modul C-D, putaran 2: 2004 Juli 22-24; Jakarta, Indonesia. Perhimpunan Onkologi Indonesia; 2004.
 49. Rosai J. Special technique in surgical pathology. In *Surgical Pathology.* 8th ed. New York: Mosby; 2004: 24.

50. Lee HJ, Lee G, Lim CY, Kim KI. Clinical significance of increase Ki-67 protein expression in nonsmall cell lung cancers: correlation with clinical parameters and prognosis. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;376-81.
51. Hamzah M, Ichihashi M, Cipto H, Poctiray EDC, Mukhtar A, Kanoko M, et al. A clinical study on skin cancer in Indonesian patients. *Med J Indones.* 2000; 9; 77-80.
52. Weshah S, Smadi R, Helalat M. Basal Cell Carcinoma: A retrospective analysis of 76 patients. *Pak J Med Sci* 2007; 23(4): 556-60.
53. Ishi LA, Pereira IC, Schellini SA,, Marques MEA, Padovani CR. Basal cell carcinoma of the eyelid - factors related to recurrence. *An Bras Dermatol.* 2004; 79(4): 1-7.
54. Czyzewska J, Guzinska-Ustymowicz K, Lebelt A, Zalewski B, Kemon A. Evaluation of proliferating markers Ki-67, PCNA in gastric cancers. *Annales Acad Med Biol.* 2004; 49: 64-66.
55. Ben-Izhak O, Bar-Chana M, Sussman L, Dobiner V, Sandbank J, Cagnano M, et al. Ki-67 antigen and PCNA proliferation markers predict survival in anorectal melanoma. *Histopathology* 2002; 41: 519-25.
56. Baum HP, Meurer I, Unteregger. Ki-67 antigen expression and growth pattern of basal cell carcinomas. *Arch Dermatol.* 1993; 285: 291-5.
57. Azambuja A, Cardoso F, de Castro-Jr F, Colozza M, Mano MS, Durbecq V, et al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12155 patients. *Br J Cancer* 2007; 96: 1504-13.
58. Wangsa D, Ryott M, Van-Lundqvist EA, Petersson F, Elmberger G, Luo J, et al. Ki-67 expression predict locoregional in stage I oral tongue carcinoma. *British J Ca.* 2008; 99: 1121-8.
59. Ozlem Y, Mehmet AC, Bahar KA, Ertan Y. Prognostic value of Ki-67, CD31 and epidermal growth factor receptor expression in basal cell carcinoma. *J. Dermatol.* 2003; 30: 33-41.