



Differences of Ki-67 Expression in Basal Cell Carcinoma Low-Risk and High-Risk Subtypes associated with Age, Gender, Location of the Lesion and Histologic features

Mochamad Sonny Yanuar Akbar¹, Siti Amarwati², Udadi Sadhana², Ika Pawitra Miranti², Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹Residen Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RSUP Dr Kariadi, Semarang

²Staf pengajar Departemen Patologi Anatomik, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, RSUP Dr Kariadi, Semarang

Alamat email koresponden : sonnyheni@gmail.com

Abstrak

Latar belakang: Terjadi peningkatan jumlah KSB di seluruh dunia mengakibatkan juga peningkatan angka kecacatan, kekambuhan dan meningkatnya biaya pengobatan sehingga diperlukan pemeriksaan tambahan untuk mendukung pemeriksaan histologis standar yang ada sehingga menghasilkan diagnosis yang tepat dan akurat

Belum ada data akurat ekspresi Ki-67 pada sub tipe KSB dipublikasikan

Tujuan: Untuk mengetahui perbedaan ekspresi Ki-67 pada karsinoma sel basal sub tipe resiko rendah dan resiko tinggi dihubungkan dengan usia, jenis kelamin dan lokasi lesi dan gambaran histologiknya

Metode : Pada tahun 2017-2020 terdapat 39 sampel blok parafin yang didiagnosa sebagai KSB sub tipe resiko rendah dan resiko tinggi yang ada di RSUP. dr. Kariadi, dilakukan metode sampling consecutive yaitu 29 sampel KSB sub tipe rendah dan 10 sampel KSB sub tipe tinggi.

Hasil: Dari hasil penelitian didapatkan sediaan semua terpulas positif, dari 39 kasus KSB sub tipe resiko rendah dan sub tipe resiko tinggi, dengan perbedaan antar sub tipe ($p = 0,084$) menunjukkan tidak adanya perbedaan bermakna ekspresi Ki-67 antara KSB sub tipe rendah dan KSB sub tipe tinggi.

Kesimpulan: Ekspresi Ki-67 subtype resiko rendah pada usia > 60 tahun jenis kelamin perempuan dan sub tipe resiko tinggi usia > 60 tahun jenis kelamin laki-laki

Kata kunci : Karsinoma sel basal-sub tipe resiko rendah dan resiko tinggi-Ki67



Differences in Ki-67 Expression in Basal Cell Carcinoma Low-Risk and High-Risk Subtypes associated with Age, Gender, Location of the Lesion and histologic features

Mochamad Sonny Yanuar Akbar¹, Siti Amarwati², Udadi Sadhana², Ika Pawitra Miranti², Meira Dewi Kusuma Astuti²

¹ Resident of the Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Dr Kariadi Hospital, Semarang

² Teaching staff of the Department of Anatomic Pathology, Faculty of Medicine, Diponegoro University, Dr Kariadi Hospital, Semarang

Abstract

Background: An increase in the number of BCC worldwide has also resulted in an increase in the rate of disability, recurrence and increased treatment costs, so additional examinations are needed to support existing standard histological examinations so as to produce a precise and accurate diagnosis.

No accurate data on Ki-67 expression in BCC subtypes have been published yet

Objective: To evaluate differences of Ki-67 expression in low-risk and high-risk basal cell carcinoma subtypes associated with age, sex, lesion location and histological features

Methods: In 2017-2020 there were 39 samples of paraffin blocks diagnosed as low-risk and high-risk BCC subtypes at Dr. Kariadi Hospital. Consecutive sampling method was used, namely 29 samples of low subtype and 10 samples of high subtype of BCC.

Results: All sample are positive for Ki-67 in low risk BCC and high risk subtypes, with differences between subtypes ($p = 0.084$) indicating no significant difference in Ki-67 expression on both BCC subtypes.

Conclusion: Expression of Ki-67 low risk subtype at age > 60 years female gender and high risk subtype age > 60 years male gender.

Key words: Basal cell carcinoma, low risk and high risk subtype Ki-67



PENDAHULUAN

Latar belakang

Menurut GLOBOCAN pada tahun 2018, terdapat 36 jenis kanker kulit¹, salah satunya KSB yang merupakan jenis kanker kulit yang paling banyak ditemukan di dunia saat ini dan terjadi peningkatan 3-10% jumlah penderita KSB setiap tahun². Di Indonesia sampai saat ini belum ada data akurat tentang insiden KSB primer³, yang merupakan salah satu jenis kanker kulit yang utama².

KSB sering terjadi pada usia lanjut⁴. Paparan radiasi sinar Ultraviolet (UV) adalah faktor resiko paling penting dari KSB⁵. KSB menurut WHO diklasifikasikan rekurensinya menjadi KSB resiko rendah, yaitu KSB noduler, KSB superficial, KSB pigmented, KSB infudibulocystitic, fibroepithelial dan KSB resiko tinggi, yaitu Karsinoma basosquamous, KSB *sclerosing/morphoeic*, KSB infiltratif, KSB dengan diferensiasi sarkomatoid, mikronodular⁵.

Pemeriksaan histopatologis menggunakan Hematoxylin Eosin (H.E) adalah standar utama⁴. Diagnosis KSB yang terlambat tidak hanya menyebabkan kecacatan tetapi juga gangguan fungsional, tergantung pada lokasi lesi. Selain itu, pasien KSB yang telah menjalani operasi masih berisiko untuk kambuh. Mendiagnosis KSB berulang jauh lebih sulit karena pertumbuhan yang terputus-putus akibat pembentukan jaringan parut⁴. Tingkat kekambuhan 5 tahun adalah sekitar 5%, tergantung pada sub tipe histologis dan jenis pengobatan; tingkat kekambuhan kurang dari



1% untuk KSB primer (sebelumnya tidak diobati) yang diobati dengan operasi mikrografik Mohs. Berikut ini adalah daftar perawatan dan tingkat kekambuhan 5 tahun untuk BCC primer (sebelumnya tidak diobati): eksisi bedah 10,1%, terapi radiasi 8,7%, kuretase dan elektrodesikasi 7,7%, krioterapi 7,5%, semua modalitas non Mohs-8,7%, bedah mikrografik Mohs 1%.

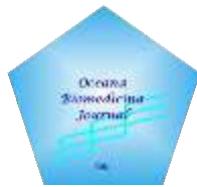
Oleh karena itu, sebagai tambahan untuk teknik diagnostik standar mendeteksi KSB diperlukan penggunaan pewarnaan imunohistokimia Ki-67 baik pada KSB sub tipe resiko rendah dan resiko tinggi. Berdasarkan penelitian Bartos et al⁶. Ki-67 digunakan untuk menilai aktivitas proliferasi di KSB, sehingga dengan memeriksa Ki-67 dapat dipakai sebagai salah satu acuan untuk terapi pasien. Ki-67 adalah antigen protein inti yang berhubungan dengan proliferasi dan pertumbuhan sel tumor dan banyak digunakan dalam pemeriksaan patologi anatomi sebagai penanda proliferasi. Protein inti Ki-67 adalah prognostik yang baik untuk penilaian biopsi dari pasien dengan kanker. Secara klinis, Ki-67 telah terbukti berkorelasi dengan metastasis dan stadium klinis tumor⁷. Pemeriksaan Ki-67 pada sub tipe KSB sudah pernah dilakukan namun hasilnya masih kontroversional.

Perbedaan dengan penelitian sebelumnya Bartos et al adalah parameter jenis kelamin.



METODE PENELITIAN

Penelitian ini dilakukan di laboratorium Patologi Anatomik RSUP Dr. Kariadi semarang. Waktu penelitian dilakukan sejak bulan juni 2017 sampai dengan juni 2020. Penelitian ini adalah penelitian analitik dan uji diagnostik dengan menggunakan blok parafin hasil biopsi dan operasi penderita basal cell carcinoma sub tipe resiko rendah dan resiko tinggi. Sampel penelitiaan ini adalah slide HE dan blok parafin jaringan kulit dengan diagnosis KSB yang memenuhi syarat inklusi dan eksklusi didapatkan 39 sampel. Besar sampel minimal berdasarkan rumus *cross-sectional* yaitu menggunakan rumus uji sampel uji hipotesis untuk proposi dua populasi dengan jumlah sample minimal yang harus diambil adalah 30. Imunohistokimia dengan menggunakan antibody Ki-67 produk dari *Leica clone Ki67 MMI*. Ekspresi Ki-67 adalah data primer hasil penghitungan skor Ki-67 pada sampel, dengan hasil positif apabila terpulas coklat pada inti sel tumor, dilihat dalam 5/Lapangan pandang besar 400X dan dilakukan penilaian oleh dua SpPA berdasarkan *Grading imunoreaktif semi kuantitatif*⁶ yaitu: 0% = (-), 1-5 % = (+/-), 6-25 % = (1+), 26-50% = (2+), >50% = (3+). Data yang dikumpulkan berupa data sekunder untuk nama pasien, umur pasien, jenis kelamin, nomor registrasi PA, diagnosis PA dan lokasi lesi. Analisis data menggunakan SPSS Window versi 26, yang sebelumnya dilakukan proses *editing*, *coding*, *entrying* dan *cleaning* data. Penelitian ini dilakukan setelah



mendapat *Ethical Clearence* dari Universitas diponegoro dan RSUP dr. Kariadi.

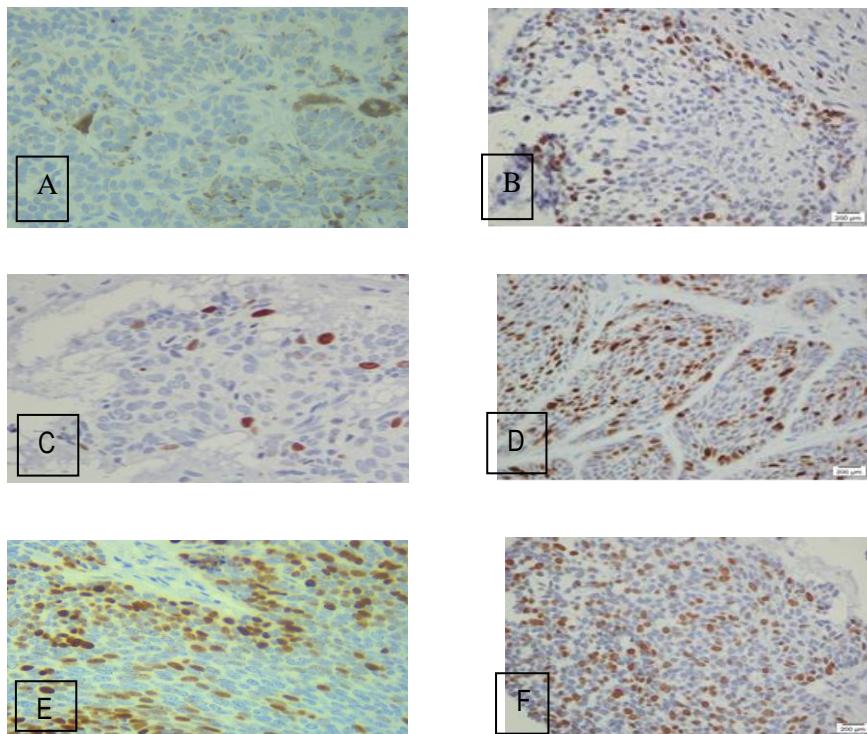
HASIL PENELITIAN

Penelitian ini didapatkan 39 sampel yang diambil selama periode 2017-2020 terdiri atas 29 sampel KSB sub tipe rendah dan 10 sampel KSB sub tipe tinggi.

Tabel 1 Karekteristik sampel KSB lokasi kepala, berdasarkan Usia, jenis kelamin dan resiko

Usia	Jenis Kelamin	Sub Tipe	
		Risiko Rendah	Risiko Tinggi
≤ 60 Tahun	Laki-laki	6	3
	Perempuan	7	4
> 60 Tahun	Laki-laki	8	3
	Perempuan	8	0
Total		29	10

Pada tabel 1 tertinggi pada laki-laki dan perempuan usia > 60 tahun pada sub tipe resiko rendah masing-masing 8 orang dan terendah pada sub tipe resiko tinggi pada usia > 60 tahun. Pada jenis laki-laki jumlah penderitanya lebih banyak dari perempuan.



Gambar 1 Skor penilaian ekspresi Ki-67 pada KSB A.(-) , B. (+/-), C.(1+), D. (2+), E&F. (3+)

Tabel 2 Analisis univariat sub tipe, skor Ki-67

Variabel	F	%
Sub tipe		
Risiko rendah	29	74,4
Risiko tinggi	10	25,6
Skor Ki-67		
1 – 5% (+/-)	8	20,5
6 – 25% (1+)	18	46,2
26 – 50% (2+)	12	30,8
>50% (3+)	1	2,6
Jenis histologik KSB		
Adenoid (varian noduler)	2	5,1
Noduler	13	33,3
Pigmented	13	33,3
Superficial	1	2,6
KSB infudibulocystic	0	0
Karsinoma Basoskuamosa	1	2,6
Infiltrating	9	23,1
KSB Sclerosing/ morphoiec	0	0
KSB dengan diferensiasi	sarkomatoid	0
KSB micronoduler	0	0
Total	39	100

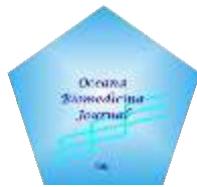


Sub tipe resiko rendah jumlah kasusnya lebih besar dari resiko tinggi. Skor ekspresi Ki-67 (1+) ditemukan terbanyak 18 kasus dan terendah 1 kasus dengan skor (3+). Jenis histologik terbanyak adalah jenis noduler dan *pigmented* masing-masing 13 kasus dan paling sedikit adalah jenis karsinoma basoskuamosa dan superfisial masing-masing 1 kasus. Pada tipe KSB yang tertinggi pada nodular dan *pigmented* (sub tipe resiko rendah) dan terendah pada superfisial dan karsinoma basoskuamosa, dan tak didapatkan jenis KSB *infudibulocystic*, KSB *fibroepithelial*, KSB *Sclerosing/morphoiec*, KSB dengan diferensiasi sarkomatoid, KSB mikronoduler.

Tabel 3 Analisis bivariat usia dan jenis kelamin terhadap sub tipe KSB

Variabel	Sub tipe		p
	Risiko rendah	Risiko tinggi	
Usia			
≤ 60 Tahun	13 (44,8%)	7 (70%)	0,157 [£]
> 60 Tahun	16 (55,2%)	3 (30%)	
Total	29 (100%)	10 (100%)	
Jenis kelamin			
Laki-laki	14 (48,3%)	6 (60%)	0,394 [£]
Perempuan	15 (51,7%)	4 (40%)	
Total	29(100%)	10 (100%)	

Keterangan : [£] Fisher's exact



Pada tabel 3 untuk sub tipe resiko rendah, usia > 60 tahun jumlahnya lebih besar dari usia ≤ 60 tahun dan jenis kelamin perempuan jumlahnya hampir sama dengan laki-laki. Pada sub tipe resiko tinggi usia ≤ 60 tahun jumlahnya lebih besar dari usianya > 60 tahun dan laki-laki lebih banyak dari perempuan. Hasil uji statistik usia dengan risiko $p=0,157$ ($p > 0,05$) tidak bermakna dan hasil uji statistik jenis kelamin terhadap sub tipe risiko $p=0,394$, ($p>0,05$) = tidak bermakna

Tabel 4 Sebaran skor ekspresi Ki-67 pada sub tipe KSB

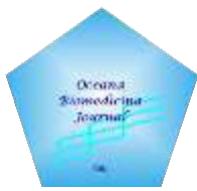
Sub tipe	Skor				Total	P	Ket.
	+/-	1+	2+	3+			
Risiko rendah	8	13	7	1	29	0,084‡	Tidak signifikan
Risiko tinggi	0	5	5	0	10		
Total	8	18	12	1	39		

Keterangan: ‡ Mann Whitney

Sebaran skor (1+) dengan jumlah tertinggi 13 kasus dan terendah skor (3+) sebanyak 1 kasus. Hasil uji statistik kedua sub tipe tidak bermakna dengan $p = 0,084$, ($p> 0,05$.)

Tabel 5 Sebaran skor berdasarkan sub tipe dan jenis histologik KSB

Sub tipe	Jenis histologic	Skor				Total
		+/-	1+	2+	3+	
Rendah	Adenoid	2	0	0	0	
	Noduler	3	7	3	0	
	Pigmented	3	5	4	1	
	Superficial	0	1	0	0	
	KSB fibroepithelial	0	0	0	0	
Tinggi	Karsinoma Basoskuamosa	0	0	1	0	
	Infiltrating	0	5	4	0	
	KSB Sclerosing/ morphoiec	0	0	0	0	



KSB dengan diferensiasi sarkomatoid	0	0	0	0	
KSB mikronoduler	0	0	0	0	
Total	8	18	12	1	39

Pada tabel 5, sub tipe rendah jenis histologik noduler mempunyai jumlah terbanyak ada 7 kasus dengan skor (1+), diikuti jenis pigmented dengan skor yang sama sebanyak 5 kasus. Ada masing-masing 4 kasus untuk sub tipe rendah (pigmented) dan sub tipe tinggi (infiltrating) dengan skor (2+). Hanya ada 1 kasus sub tipe rendah (pigmented) dan bahkan tidak ada kasus sama sekali untuk sub tipe risiko tinggi yang mempunyai skor (3+). Tidak didapatkan kasus jenis histologik KSB fibroepitelial.

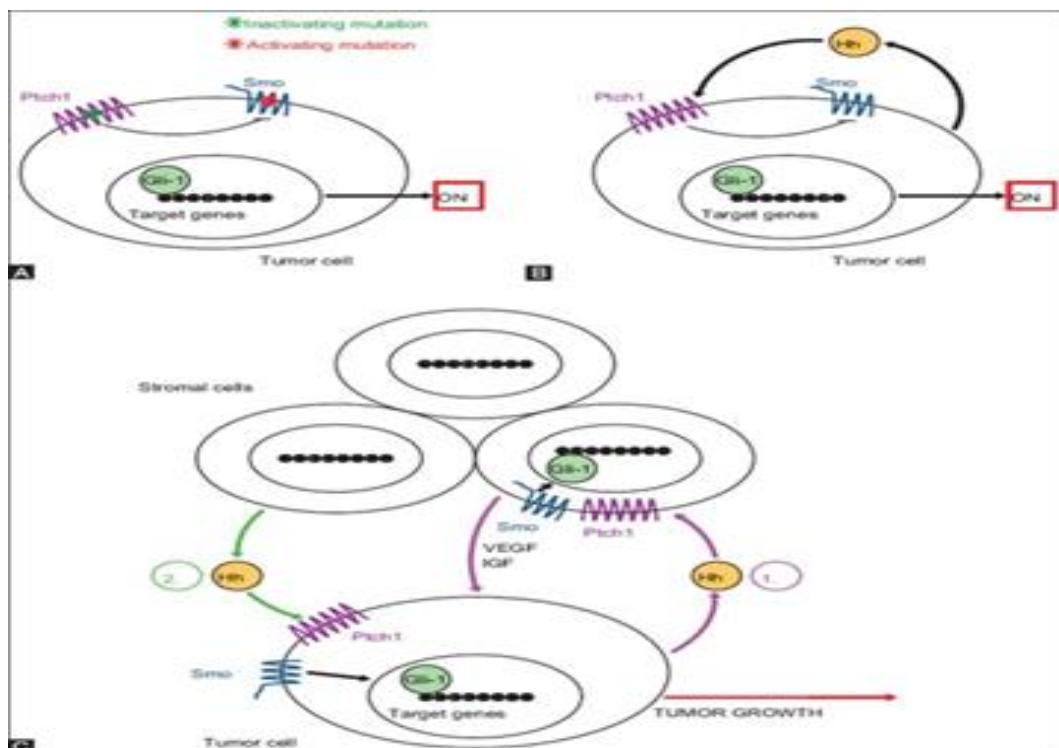
Pada sub tipe resiko tinggi Karsinoma basoskuamosa skor (2+) ada 1, Infiltratif skor (1+) ada 5 dan skor (2+) ada 4 kasus. Tidak didapatkan kasus KSB sclerosing, KSB dengan diferensiasi sarkomatoid dan KSB mikronoduler.

PEMBAHASAN

Keganasan paling sering 70-80% dari semua tumor kulit ganas pada manusia adalah KSB⁶. Insiden KSB tinggi setelah usia paruh baya, lesi didiagnosis pada pasien dengan faktor risiko seperti sinar matahari dan bahan kimia paparan zat, imunosupresi dan proses kronis seperti jaringan parut dan peradangan.



Penelitian Bartos et al menganalisa imunoekspresi Ki-67 dalam berhubungan dengan histopatologi KSB. Hasil yang diperoleh menunjukkan perbedaan indeks proliferasi Ki67 dalam kaitannya dengan sub tipe histopatologi. Nilai tertinggi dari indeks proliferasi Ki67 yang tercatat untuk sub tipe resiko tinggi yaitu morpheiform. Dalam kebanyakan penelitian, ekspresi Ki67 nilainya bervariasi dan kontroversial. Ki67 juga termasuk dalam panel yang digunakan untuk mendiagnosis lesi. Tidak adanya korelasi ekspresi Ki67 dengan jenis histologik KSB menunjukkan bahwa terjadi mekanisme biomolekuler adanya perubahan jalur *Hedgehog(Hh)* yang terlibat dalam agresivitas KSB^{8,9,10}. Ada tiga mekanisme dasar aktivasi jalur *hedgehog*, normalnya *Ptch* adalah menghambat *Smo*. Jalur 1, ketika terjadi mutasi maka sel menghasilkan *Hh* yang berikatan dengan *Ptch*, maka *Ptch* tidak menghambat *Smo* memicu peningkatan *GliFL* dan mengaktifasi *GliA* pada target gen akhirnya terjadi proliferasi berlebihan (bersifat autokrin). Jalur ke 2, sel yang mutasi menghasilkan *Hh* kemudian sel yang lain menangkap (*Hh*) akan terjadi mutasi baru yang menghasilkan *Hh* yang akan ditangkap lagi oleh sel lain (bersifat parakrin). Jalur ke 3, sel yang mengalami mutasi menghasilkan VEGF dan IGF yang akan memproduksi ligan *Hh* sehingga semakin banyak sel-sel yang mutasi dan vaskulernya pun makin banyak, yang berakibat KSB mudah berdarah karena banyaknya VEGF^{10,16,17,18}.



Gambar 2 Tiga mekanisme dasar aktivasi yang menyimpang dari pensinyalan Landak.

Gambar 2 Tiga mekanisme dasar aktivasi yang menyimpang dari pensinyalan Landak (A) Tipe I - Pensinyalan Landak yang tidak bergantung pada ligan. Jenis ini meliputi: mutasi pengaktifan Ptch1 (tanda bintang hijau) atau mutasi pengaktifan Smo (tanda bintang merah), sehingga reseptor diperhalus tidak dapat lagi dihambat oleh Patched 1. Hasilnya adalah aktivasi konstitutif jalur Hedgehog tanpa adanya ligan. (B) Tipe II - Pensinyalan autokrin/juxtacrine Hedgehog yang bergantung pada ligan. Ligan *Hedgehog* disekresikan oleh sel tumor dan diambil ke dalam sel tumor yang sama (cara autokrin) atau ke dalam sel tumor di dekatnya (cara juxtacrine), sehingga mengaktifkan kaskade sinyal di hilir jalur pensinyalan Hedgehog. (C-1) Tipe IIIa - Pensinyalan parakrin yang



bergantung pada ligan. Ligan landak disekresikan oleh sel tumor dan diambil oleh sel stroma. Sel stroma yang teraktivasi mensintesis dan mensekresikan sinyal, seperti endotel vascular faktor pertumbuhan dan faktor pertumbuhan seperti insulin, yang kemudian dibawa kembali ke dalam sel tumor untuk mendukung kelangsungan hidup dan pertumbuhannya. (C-2) Tipe IIIb - Pensinyalan parakrin terbalik yang bergantung pada ligan. Ligan Landak disekresikan secara langsung oleh sel-sel stroma dan diambil oleh sel tumor. Dengan demikian, ligan membantu proliferasi dan pertumbuhan sel tumor. Hh - Landak; Ptch1 - Ditambal 1; Smo - Dihaluskan; Gli1 - onkogen 1 terkait glioma; VEGF - faktor pertumbuhan endotel vaskular; IGF - faktor pertumbuhan seperti insulin.

Kramer E dkk. telah menyatakan sangat bervariasinya aktivitas proliferative, mulai dari tidak adanya atau proliferasi minimal, dan dari tumor yang tidak aktif ke tingkat proliferasi hingga 61%. Tidak ada korelasi sejati yang ditunjukkan antara indeks proliferatif dan sub tipe histologis agresif, yang menyiratkan bahwa faktor-faktor lain lebih signifikan secara biologis¹¹

Beberapa sub tipe KSB berbeda dengan kanker lainnya, tumbuh perlahan dan berkembang secara lokal. Tingkat proliferasi sel yang tinggi umumnya berkorelasi dengan pertumbuhan tumor yang cepat, tingkat diferensiasi yang lebih rendah sehingga, secara klinis dan biologis lebih agresif, sub tipe histologis, ekspresi Ki-67 tertinggi terjadi pada KSB resiko



tinggi; (paling tinggi infiltratif, disusul morpheiform) dan sub tipe rendah; (superfisial dan paling rendah nodular), tidak mengkonfirmasi korelasi yang signifikan antara tipe histologi tumor histologis dan ekspresi Ki-67.

Faktor usia berkaitan dengan durasi paparan sinar UV dan risiko kanker, tanda penuaan, berhubungan dengan ketidakstabilan genom serta perubahan epigenetic, disebabkan akumulasi mutasi genetik dan epigenetik yang bergantung waktu atau peningkatan kerentanan orang dewasa yang lebih tua, proses transformasi multifaktorial dari sel kanker termasuk akumulasi DNA, kerusakan dan mutasi ditambah dengan gangguan perbaikan DNA dan regulasi pertumbuhan sistem sel. Peran perubahan epigenetik seperti DNA metilasi dalam proses penuaan, perubahan dalam lingkungan mikro seluler atau jaringan, seperti sebagai peningkatan peradangan atau penurunan fungsi kekebalan yang mengarah ke mutasi yang mendukung proliferasi dan penyebaran sel-sel yang berubah¹⁵.

Usia dan jenis kelamin adalah dua faktor utama yang tidak dapat diubah¹⁹, Secara umum tidak ada jenis kelamin yang signifikan²⁰

Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sejalan dengan sebelumnya yang tersebut diatas diatas untuk data sampel usia, begitu pula analisis univariat maupun bivariat hasilnya menunjukkan ada faktor biomolekuler seperti jalur *hegdhog*.

Analisis univariat dan bivariat hingga sebaran skor pulasan Ki-67 sub tipe dan histologinya menunjukkan hasil penelitian ini sejalan dengan



penelitian sebelumnya, memang secara jumlah resiko rendah lebih dominan dan semuanya terpulas lemah dan sebagian kecil terpulas kuat, begitu pula pada tipe histologinya, hal ini bisa terjadi sesuai dengan penelitian tersebut ditas, indeks proliferasinya, bisa minimal hingga 61%, tidak sampai 100% baik pada sub tipe resiko rendah maupun tinggi.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Ekspresi Ki-67 pada KSB di area kepala sub tipe resiko rendah banyak terjadi pada usia lansia > 60 tahun, pada jenis kelamin perempuan, sedangkan ekspresi Ki-67 KSB sub tipe resiko tinggi banyak terjadi pada usia lansia > 60 tahun, jenis kelamin laki-laki
2. Pada penelitian ini pada KSB sub tipe resiko rendah overekspresi sedangkan sub tipe resiko tinggi underekspresi, hal ini tidak sesuai dengan dugaan/hipotesa.

UCAPAN TERIMA KASIH

Dengan selesainya penelitian dan penulisan tesis sebagai salah satu persyaratan dalam menjalani Program Pendidikan Dokter Spesialis-I, penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Tuhan Yang Maha Esa karena peneliti dapat menyelesaikan artikel tesis ini. Kepada dr. Ika Pawitra Miranti,M.Kes,SpPA(K), DR. dr. Udadi Sadhana, M.Kes, SpPA(K),



dr. Siti Amarwati, SpPA(K), dan dr. Meira Dewi Kusuma Astuti, Msi.Med,SpPA(K) yang telah menguji, mengarahkan dan membimbing saya. Terima kasih kepada Kepala Laboratorium Patologi Anatomi RSUP dr.Kariadi berserta para Analisnya yang telah memberikan izin tempat pelaksanaan penelitian saya. Dan Saya Ucapkan terima kasih kepada Instansi saya berdinias di TNI Angkatan Laut yang telah mengizinkan saya untuk menempuh pendidikan dokter spesialis dan Kementerian Pertahanan yang telah memberi dukungan administrasi selama saya sekolah dokter spesialis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bray F, Ferlay JO, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Ca cancer J clin* 2018; 68(6):394-424.
2. Tan ST, Sunjaya AP. Penggunaan uji imunohistokimia BerEP4 sebagai gold standard deteksi karsinoma sel basal. *Indonesian J of cancer* 2016; 10(3):79-85.
3. Yahya YF, Pohan SS, Sudiana IK. The expression of β catenin and β 4 integrin in aggressive and non-aggressive basal cell carcinoma. *JBP* 2012; 14(1):1-11.
4. Sunjaya AP, Sunjaya AF, Tan ST. The use of berep4 immunohistochemistry staining for detection of basal cell carcinoma. *Hindawi J of Skin Cancer* 2017; :1-10.
5. Elder DE, Massi D & Scolyer RA *Who classification of skin tumour*. 4th ed. Lyon: IARC; 2017.
6. Bartos V, Adamicova K, Kullova M, Pec M. Immunohistochemical evaluation of proliferative activity (Ki-67 index) in different histological types of cutaneous basal cell carcinoma. *Section Cellular and Molecular Biology* 2012; 67(3):610-5.



7. Li L T, Jiang G, Chen Q, Zheng J N. Ki67 is a promising molecular target in diagnosis of cancer(review). *Molecular Medicine Report* 2015; 11:1566-72.
8. Tan ST, Ghaznawie, M, Reginata G. Deteksi dini karsinoma sel basal. *Indonesian Jof cancer* 2016; 10(2):.
9. Mehta DN, Raval N, Tarsariya V. Gorlin-goltz syndrome. *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4(2):279-282.
10. Rifani L, Arisanty R, Handayani S. I. Jalur persinyalan hedgehog pada karsinoma sel basal. *Pratista Patologi* 2019; 6(2):68-80.
11. Kramer E, Herman O, Frand J, Leibou L, schreiber L, Vaknine H. Ki67 as a biologic marker of basal cell carcinoma: a retrospective study. *Isr med assoc J*, 2014; 16(4):229-32.
12. Wardana N, Hubungan usia dan aktivitas fisik dengan jenis kanker di ruang kemoterapi rsud abdul wahab sjahranie samarinda. *Borneo student research* 2019; :159-65.
13. Martin LJ. [homepage on the Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 17]. Available from: <https://www.webmd.com/cancer/guide/cancer-incidence-age>
14. Hakim LN, Urgensi revisi undang-undang tentang kesejahteraan lanjut usia. *Aspirasi : J masalah-masalah sosial* 2020; 11(1):43-55
15. Reyes AP, Celis ES, Hurria A. Cancer and aging: a complex biological association. *Revista de investigacion clinic* 2016; 68:17-24
16. Skoda AM, Simovic D, Karin V, Kardum V, Vranic S, Serman L. The role of the Hedgehog signaling pathway in cancer : A comprehensive review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018; 18: 8-20.
17. Wikipedia. e. [homepage on the Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 13]. Available from: <https://web.archive.org/web/20060716083827/http://hedgehog.sfsu.edu/>
18. Campione E, Prete M. D, Lozzi F, Lanna C, Spallone G, Mazzeo M et al. High risk recurrence basal cell carcinoma: Focus on hedgehog pathway inhibitors and review of the literature. *Chemotherapy* 2020;65:2–10 2020; (65):2-10.
19. Bassukas ID, Tatsioni A. Male sex is an inherent risk factor for basal cell carcinoma. *Hindawi J of skin cancer* 2019; :1-5.