



Kejadian Karsinoma Sel Basal di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Berdasarkan Subtipe Histopatologi menurut Jenis Kelamin, Usia, Lokasi Anatomi, dan Diameter Tumor

Synthia Sari Toha,¹ Aulia Rahman,¹ Moerbono Mochtar,¹ Indah Julianto,¹ Nugrohoaji Dharmawan,¹ Prasetyadi Mawardi,¹ Brian Wasita,² Novan Adi Setyawan³

¹Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret/ RSUD Dr. Moewardi ²Departemen Patologi Anatomi RSUD Dr. Moewardi ³Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret, Surakarta, Indonesia

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma sel basal (KSB) merupakan kanker kulit non-melanoma berasal dari lapisan basal epidermis sel yang tidak mengalami keratinisasi. Penyakit ini dapat bersifat agresif (A) dan non-agresif (NA) berdasarkan histopatologi. **Tujuan:** Analisis jenis KSB berdasarkan jenis kelamin, usia, lokasi anatomi, dan diameter tumor. **Metode:** Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*, pada bulan April 2018 – Agustus 2018. Sampel berjumlah 19 preparat pasien karsinoma sel basal di Poli Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel dibagi dalam kelompok KSB A dan KSB NA berdasarkan histopatologi. **Hasil:** Sebagian besar kasus wanita (68,4%) dengan KSB A; rata-rata usia $57,5 \pm 17,5$ tahun dan sebagian besar petani 25,2%. Lokasi terbanyak di *mid face* pada KSB A (57,9%) dan KSB NA (10,5%); diameter >2 cm pada KSB A (52,6%) dan KSB NA (47,4%). KSB A 5,3 kali lebih banyak daripada KSB NA. **Simpulan:** Kasus KSB terutama dijumpai pada wanita, usia >50 tahun, petani, lokasi di *mid face*, dan diameter >2 cm.

Kata kunci: Karsinoma sel basal, subtipe

ABSTRACT

Background: Basal cell carcinoma (BCC) is a non-melanoma skin cancer originating from the basic epidermal layer of non-keratinized cells. Histopathologically, it can be aggressive (A) or not (NA). **Objective:** To analyze histopathological BCC subtype based on gender, age, anatomic location, tumor diameter. **Methods:** An analytical cross sectional observational study. The study was conducted on 19 basal cell carcinoma patients in Dermatovenereology Clinic dr. Moewardi General Hospital in April 2018 - August 2018 who fulfilled the inclusion and exclusion criteria. The samples were divided histopathologically into A BCC and NA BCC groups. **Results:** Most patients were women (68.4%) with A BCC; the average age was 57.5 ± 17.5 years old and the occupation of the patients was mostly farmers (25.2%). The location was mostly in midface in A BCC (57.9%) and NA BCC (10.5%); diameter > 2 cm in A BCC (52.6%) and NA BCC (47.4%). A BCC was 5.3 times more prevalent than NA BCC. **Conclusion:** BCC cases were mostly women, at the age of >50 years, farmer, located in mid face, and diameter >2 cm. **Synthia Sari Toha, Aulia Rahman, Moerbono Mochtar, Indah Julianto, Nugrohoaji Dharmawan, Prasetyadi Mawardi, Brian Wasita, Novan Adi Setyawan. Incidence of Basal Cell Carcinoma in Dr. Moewardi Hospital Solo Based on Histopathology according to Gender, Age, Anatomic Location, and Tumor Diameter**

Keywords: Basal cell carcinoma, subtype

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (KSB) pertama kali dijelaskan pada tahun 1824, disebut juga sebagai basalioma, sel basal epitelioma, ulkus rodent, dan ulkus Jacobs'.¹ Karsinoma sel basal merupakan kanker kulit non-melanoma yang berasal dari lapisan basal sel epidermis yang tidak mengalami keratinisasi² dan selubung folikel rambut.³ Penyakit ini dapat menyerang secara lokal mengakibatkan kerusakan jaringan

yang cukup besar sehingga mempengaruhi fungsi dan penampilan.² Pertumbuhannya lambat dan jarang metastasis tetapi pada beberapa kasus dapat bersifat sangat agresif dengan infiltrasi cepat dan menghancurkan struktur yang lebih dalam.⁴ Faktor risikonya meliputi faktor genetik, lingkungan, dan imunologik,¹ ada yang mengelompokkannya menjadi faktor pasien dan faktor lingkungan.⁵

Insidens KSB hampir 80% dari semua kanker kulit non-melanoma; Australia memiliki insidens KSB tertinggi di dunia, kejadiannya hingga 2 persen per tahun.⁶ Insidensnya pada tahun 1997 adalah 2.058 per 100.000 penduduk untuk pria dan 1.194 untuk wanita terutama di daerah paling dekat khatulistiwa.⁷ Amerika Serikat melaporkan 407 kasus KSB per 100.000 pria dan 212 kasus per 100.000 wanita; terbanyak pada pria lanjut usia,



beberapa laporan⁸ menunjukkan bahwa kejadiannya meningkat pada wanita muda.⁶ Insidens di Indonesia dilaporkan Toruan tahun 2000 sebanyak 0,042%,⁹ Yahya tahun 2008 melaporkan 0,11% dan pada 2010 adalah sebesar 0,30%,¹⁰ Marcelina, dkk. tahun 2014 melaporkan sebanyak 0,3%,¹¹ dan di RSUD dr. Moewardi Surakarta dilaporkan oleh Diana, dkk. dari tahun 2011-2015 rata-rata 0,1%.¹²

Karsinoma sel basal biasanya ditemukan di area yang terkena paparan ultraviolet (UV), sering ditemukan di daerah kepala dan leher, terutama kelopak mata dan hidung; terutama pada orang tua, pada laki-laki yang sering dan intensif terkena paparan UV selama hidupnya.¹³ Jenis histopatologi yang sering ditemukan adalah subtipe noduler.¹ Faktor risiko kekambuhan KSB adalah diameter tumor (lebih dari 2 cm); lokasi anatomi terutama di wajah (periokuler, perioral, hidung); invasi perineural dan perivaskuler; histopatologi agresif (misalnya subtipe morfeaform, mikronoduler); dan kekambuhan KSB sebelumnya.¹⁴

Klasifikasi histologi yang paling banyak digunakan, yaitu pola pertumbuhan dan diferensiasi; terdiri dari tipe KSB berisiko rendah (non-agresif) dan berisiko tinggi (agresif).¹⁵ KSB non- agresif menunjukkan membran basal kontinu mengelilingi sarang neoplasma pada dermis, sedangkan KSB agresif menginfiltrasi luas ke dermis sehingga merusak membran basal.¹⁶

TUJUAN

Menganalisis karsinoma sel basal berdasarkan jenis kelamin, usia, lokasi anatomi, diameter tumor, dan subtipe histopatologi.

METODE

Penelitian observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional*. Penelitian dilaksanakan di Poli Kulit dan Kelamin RSUD dr. Moewardi pada April – Agustus 2018. Sampel berasal dari 19 preparat pasien karsinoma sel basal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi: (1) usia lebih dari atau sama 18 tahun, (2) penderita KSB primer, dan (3) predileksi di wajah/kepala. Kriteria eksklusi: (1) telah mendapat terapi, (2) KSB rekuren, (3) disertai keganasan lain, dan (4) KSB multipel. Sampel dibagi dalam kelompok KSB non-agresif (KSB NA) dan KSB agresif (KSB A) berdasarkan histopatologi. Analisis dilakukan

dengan uji Pearson *chi-square*.

HASIL

Data demografik dikelompokkan dalam jenis kelamin, usia, dan pekerjaan. (Tabel 1). Didapatkan wanita lebih banyak dibanding pria baik di kelompok KSB A maupun di kelompok KSB NA. Usia pasien berkisar 40-75 tahun (rata-rata 57,5 ± 17,5 tahun), paling banyak berusia di atas 50 tahun sebanyak 16 subjek (84,2%). Pekerjaan terutama adalah petani (26,2%). Berdasarkan karakteristik KSB menurut jenis kelamin, didapatkan KSB A lebih banyak daripada KSB NA baik pada laki laki maupun perempuan.

Berdasarkan data klinikopatologi (Tabel 2) ditemukan KSB A dijumpai paling banyak, yaitu 16 subjek (84,2%), dibanding KSB NA sebanyak 3 subjek (15,8%). Karsinoma sel basal agresif ditemukan 5,3 kali lipat dibanding KSB NA. Berdasarkan pemeriksaan fisik didapatkan predileksi tumor paling banyak di *mid face*

sebanyak 13 subjek (68,4%) yang terdiri dari kelompok KSB A sebanyak 11 subjek (57,9%) dan kelompok KSB NA 2 subjek (10,5%). Berdasarkan agresivitasnya KSB A lebih banyak dijumpai pada regio *mid face* dibandingkan daerah lainnya. Berdasarkan diameter tumor, sebagian besar berukuran >2 cm sebanyak 10 subjek (52,6%) pada kelompok KSB A sebanyak 9 subjek (47,4%) dan kelompok KSB NA 1 subjek (5,3%). Berdasarkan pemeriksaan patologi anatomi ditemukan subtipe terbanyak adalah campuran sebanyak 8 subjek (42,1%) yang semuanya termasuk dalam kelompok KSB A. Didapatkan perbedaan bermakna antar subtipe KSB pada kedua kelompok ($p < 0,05$).

PEMBAHASAN

Kanker kulit non-melanoma terdiri dari sekitar 75-80% KSB dan 85% dijumpai di kepala dan leher.¹⁷ Sekitar 70% karsinoma sel basal berasal dari keratinosit di kulit¹⁸ Jenis kulit yang mudah terbakar dan sulit *tanning* memiliki potensi KSB 10-20 kali lebih tinggi

Tabel 1. Data demografik

Karakteristik Pasien	Jumlah	Persentase (%)	Karsinoma Sel Basal Agresif (n=16)	Karsinoma Sel Basal Non-Agresif (n=3)	Nilai p
Jenis Kelamin					$p = 0,943$
Pria	6	31,6	5	1	
Wanita	13	68,4	11	2	
Usia					$p = 0,556$
40-50 tahun	3	15,8	3	0	
51-60 tahun	8	42,0	6	2	
61-70 tahun	4	21,1	4	0	
>70 tahun	4	21,1	3	1	
Pekerjaan					$p = 0,080$
Ibu rumah tangga	3	15,8	3	0	
PNS/pensiun	3	15,8	1	2	
Buruh	4	21,1	3	1	
Wiraswasta	4	21,1	4	0	
Petani	5	26,2	5	0	

Tabel 2. Data klinikopatologik

	Jumlah	Persentase (%)	Karsinoma Sel Basal Agresif (n=16)	Karsinoma Sel Basal Non-Agresif (n=3)	Nilai p
Predileksi					$p = 0,880$
<i>Upper face</i>	5	26,2	4	1	
<i>Mid face</i>	13	68,4	11	2	
<i>Lower face</i>	1	5,3	1	0	
Diameter					$p = 0,466$
<2 cm	9	47,4	7	2	
>2 cm	10	52,6	9	1	
Subtipe KSB					$p = 0,001$
Noduler	3	15,8	0	3	
Mikronoduler	2	10,5	2	0	
Superfisial	2	10,5	2	0	
Morfeaform	4	21,1	4	0	
Campuran	8	42,1	8	0	



dibandingkan kulit gelap, bahkan jika tinggal di daerah yang sama.¹⁹ Karsinoma sel basal jarang mengenai anak-anak; <2% KSB terjadi pada kulit gelap karena fotoproteksi melanin²⁰ dan dispersi melanosomal.² Kejadian KSB sebagian besar dijumpai pada usia dekade enam dan tujuh, dua kali lebih sering pada pria.²¹ Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar wanita berusia 51-60 tahun.

Bertambahnya usia akan meningkatkan risiko pajanan UV secara kumulatif dan menurunkan kapasitas serta kemampuan perbaikan kerusakan DNA.²² Penurunan densitas melanosit kulit pada usia lanjut juga menyebabkan penetrasi UV ke dalam dermis lebih ekstensif, menyebabkan kerusakan lebih luas.²³ Oleh karena itu, peningkatan usia meningkatkan risiko kanker kulit non-melanoma. Insidens KSB 5 kali lebih tinggi pada usia di atas 75 tahun dibandingkan pada usia 50-55 tahun.²² Penelitian di Makassar melaporkan KSB lebih banyak pada wanita dibandingkan pria.⁹ Peningkatan insidens pada wanita terutama pada usia <40 tahun disebabkan oleh perubahan gaya hidup, gaya berpakaian, dan pajanan UV karena aktivitas di luar ruangan (pekerjaan, rekreasi) ataupun pajanan UV buatan (*tanning beds*).²⁴⁻²⁶ Penelitian di Belgia melaporkan KSB usia <60 tahun lebih sering terjadi pada wanita, sedangkan usia >60 tahun lebih umum pada pria.²⁵

Pekerjaan yang terutama pada subjek penelitian ini adalah petani (26,2%); hal ini sesuai dengan penelitian di Polandia yang melaporkan bahwa petani memiliki risiko lebih besar terjadinya KSB sehingga diperlukan edukasi untuk meminimalkan risiko.²¹ Penelitian di Turki menunjukkan bahwa KSB terjadi lebih awal pada pekerja dalam ruangan (pajanan UV intermiten) daripada pekerja luar ruangan (pajanan UV kronik), tetapi subtype lebih agresif berkaitan dengan pajanan UV kronik.²⁷ Karsinoma sel basal noduler disebabkan pajanan UV kronik, sedangkan KSB superfisial disebabkan pajanan UV intens dan intermiten serta distribusinya mirip dengan penyebaran melanoma superfisial.²⁸

Data klinikopatologi dikelompokkan sesuai lokasi anatomi, diameter tumor, dan subtype histopatologi. Berdasarkan kriteria Walling, tumor dengan diameter >2,5-3,0 cm berkontribusi terhadap KSB tipe agresif.²⁹

Lokasi anatomi dibagi berdasarkan klasifikasi Baker (2007) yang membagi predileksi wajah menjadi 3 kelompok, yaitu *upper face* (wajah bagian atas), *mid face* (wajah bagian tengah dan telinga), serta *lower face* (wajah bagian bawah).³⁰ Klasifikasi ini secara anatomi berbeda menurut struktur ketebalan epidermis, kandungan adneksa atau apendiks kulit, dan fungsi fisiologik unit pilosebacea.³¹ Subjek juga dikelompokkan dalam subtype histopatologi KSB dan ditemukan 5 subtype KSB, yaitu: (i) noduler, (ii) mikronoduler, (iii) superfisial, (iv) morfeaform, dan (v) campuran (**Tabel 2**). Pada bentuk noduler ditemukan sarang besar sel basaloid di dermis papiler atau retikuler disertai retraksi peritumoral dari stroma dan palisade perifer kadang disertai ulserasi. Bentuk superfisial ditandai dengan sel basaloid yang berproliferasi sepanjang sumbu sejajar permukaan epidermal dan tidak lebih dalam dari papila dermis. Bentuk mikronoduler menunjukkan sarang tumor bulat atau oval yang tersebar luas, membentang lebih dalam ke dermis, dalam beberapa kasus menembus subkutis, dan adanya proliferasi stroma. Bentuk morfeaform ditandai dengan lapisan tebal sel basaloid yang memanjang antara serat kolagen padat, batas tidak jelas, invasi luas dari dermis retikuler, penetrasi ke lemak subkutan, retraksi jarang terjadi, dan palisade perifer tidak ada.³² Subtype campuran adalah jika dijumpai varian dua atau lebih pola histopatologi KSB dalam tumor yang sama³³ dan tidak adanya pengaturan pusat pertumbuhan tumor yang menghasilkan berbagai ukuran nodul bulat.³⁴

Pada penelitian ini ditemukan lokasi anatomi terutama di *area midface* (68,4%); paling banyak ditemukan di regio hidung sebanyak 8 sampel (42,1%), sekitar mata sebanyak 3 sampel (15,8%), dan pipi sebanyak 2 sampel (10,5%). Hal ini disebabkan karena KSB di regio *midface* mudah mengalami penyebaran perineural dengan rekurensi tinggi dibanding tempat lain.³⁵ Karsinoma sel basal agresif dilaporkan banyak terjadi di daerah *midface*.^{35,36} Predileksi tumor sangat penting untuk penyebaran KSB. Tumor di regio ala nasi dapat menyebar tanpa gejala ke perikondrial. Regio periorbital (kantus) dapat menyebar di sekitar sinus ethmoid sehingga mengakibatkan enukleasi dan kematian, sedangkan penyebaran di atas lempeng tarsal yang melibatkan mukosa konjungtiva dapat meningkatkan kekambuhan di kelopak mata. Regio pre-aurikuler khususnya tragus

merupakan bidang fusi embrionik penting, bila terjadi perluasan ke perikondrial maka tumor akan sulit dilacak, sedangkan sulkus post-aurikuler adalah bidang fusi embrio tempat tumor sering tumbuh agresif. Di regio kulit kepala dapat terjadi invasi dalam dan perluasan tumor sepanjang lempeng periosteal, setelah kalvarium ditembus maka KSB dapat meluas dan melibatkan duramater.³⁷ Beberapa penelitian melaporkan KSB subtype noduler paling umum ditemukan terutama di kepala dan leher,³³ sekitar 60-80% kasus.¹⁸ Di daerah bukal, temporal, perioral, dan frontal, persentase KSB morfeaform relatif tinggi dibandingkan KSB noduler.³⁸ Karsinoma sel basal subtype superfisial di wajah paling banyak ditemukan di temporal.²⁸

Ukuran primer KSB dapat berperan dalam potensi metastatiknya. Tingkat kekambuhan sekitar 2% untuk semua KSB (primer dan berulang) dengan diameter kurang dari 2 cm dan meningkat mendekati 8% untuk KSB yang lebih besar dari 5 cm.³⁷ Penelitian lain melaporkan diameter KSB yang makin besar terkait dengan peningkatan usia,³⁹ walaupun penelitian lain menunjukkan tidak ada hubungan signifikan.⁴⁰ Diameter rata-rata subtype campuran ditemukan lebih besar dari tipe non-campuran.⁴¹ Kriteria Walling menyatakan ukuran besar lesi (diameter >2,5-3,0 cm) berhubungan dengan KSB A.²⁹ Hal ini sesuai dengan penelitian ini didapatkan diameter <2 cm sebanyak 47,4% dengan KSB A 36,8% dan KSB NA 10,5%, sedangkan diameter >2cm sebanyak 52,6% dengan KSB A 47,4% dan KSB NA 5,3%.

Pada penelitian ini gambaran histologi paling banyak adalah subtype campuran sebanyak 8 sampel (42,1%), diikuti subtype morfeaform sebanyak 4 sampel (21,1%), subtype noduler sebanyak 3 sampel (15,8%), dan paling sedikit subtype mikronoduler serta superfisial masing-masing 2 sampel (10,5%). Subtype campuran terdiri dari noduler-morfeaform (26,3%), mikronoduler-morfeaform (10,5%), dan mikronoduler-noduler-morfeaform (5,3%). Hal ini sesuai dengan penelitian Heckmann, dkk. yang menemukan KSB subtype noduler sebanyak 49,4% diikuti subtype morfeaform sebanyak 37,5%.³⁸ Subtype campuran yang paling umum ditemukan adalah kombinasi KSB noduler-infiltratif, diikuti noduler-mikronoduler dan noduler-adenoid.⁴¹



Berdasarkan agresivitasnya penelitian ini menemukan 3 sampel subtype noduler yang semuanya termasuk KSB NA (15,8%); subtype mikronoduler semuanya termasuk KSB A; subtype superfisial semua sampel KSB A (10,5%); subtype morfeaform 4 sampel semua KSB A (21,1%); dan subtype campuran kombinasi noduler dan morfeaform dengan 5 sampel KSB A (26,3%); 2 sampel kombinasi mikronoduler dan morfeaform termasuk KSB A (10,5%); dan kombinasi mikronoduler, noduler, dan morfeaform sebanyak 1 sampel KSB A (5,3%). Didapatkan perbedaan bermakna ($p < 0,05$) dalam hal agresivitas subtype KSB. Beberapa penelitian melaporkan insidens KSB A mulai dari 2,5 hingga 44%.²⁹

Penelitian di Makassar menunjukkan KSB A sebanyak 91,9% dan KSB NA sebanyak 8,1%, dengan subtype mikronoduler yang paling banyak ditemukan.⁹ Insidens KSB A dengan kecenderungan kerusakan lokal lebih besar dan kemungkinan kekambuhan lebih tinggi terjadi pada 27% kasus.⁴² Penelitian di Palembang menemukan KSB NA sebanyak 74,1% dengan subtype noduler terbanyak dan KSB A sebanyak 25,9% dengan subtype superfisial terbanyak. Ada hubungan subtype KSB berdasarkan histopatologi terhadap agresivitas KSB ($p < 0,05$).⁴³

Pencegahan KSB dilakukan terutama dengan upaya mengubah perilaku untuk menurunkan

risiko kanker kulit yang difokuskan pada intervensi mengurangi pajanan UV (pajanan sinar matahari langsung berkepanjangan antara jam 10-16, *tanning beds*) dengan perlindungan memadai terhadap UV (tabir surya, topi bertepi lebar, baju lengan panjang).^{26,32} dan untuk meningkatkan deteksi dini.

SIMPULAN

Karsinoma sel basal paling banyak ditemui pada wanita, dan lokasi anatomi terbanyak di *mid face* dengan diameter > 2 cm. Didapatkan perbedaan bermakna dalam hal agresivitas KSB antara subtype KSB ($p < 0,05$).

DAFTAR PUSTAKA

1. Tilli C, Van Steensel M, Krekels G, Neumann H, Ramaekers F. Molecular aetiology and pathogenesis of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1108-24.
2. Carucci JA, Leffell DJ, Pettersen JS. Basal cell carcinoma. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 1. New York: McGraw-Hill Co; 2012. p. 1294-303.
3. Dębski T, Lembas L, Jethon J. Basal cell carcinoma. *Current concepts in plastic surgery: InTech*; 2012. p. 1-38.
4. Aoki M, Pawankar R, Niimi Y, Kawana S. Mast cells in basal cell carcinoma express VEGF, IL-8 and RANTES. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130(3):216-23
5. Bataille V, Lens M, Rajpar S. The epidemiology, aetiology and prevention of non-melanoma skin cancer. In: Rajpar S, Marsden J, eds. *ABC of skin cancer*. 94. Oxford: Blackwell Publ Ltd; 2009. p. 5-7.
6. Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2262-9
7. Raasch B, Buettner P, Garbe C. Basal cell carcinoma: Histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):401-7
8. De Vries E, Louwman M, Bastiaens M, de Gruijl F, Coebergh JW. Rapid and continuous increases in incidence rates of basal cell carcinoma in the southeast Netherlands since 1973. *J Invest Dermatol*. 2004;123(4):634-8
9. Marcelina P, Mappiasse A, Anwar AI, Ganda IJ, Hatta M, Masadah R. Expression of patched-1 protein in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma. *Am J Clin Exp Med*. 2016;4(5):122-8
10. Yahya YF, Krishnaputri S, Harianti T, Toruan TL, Fantoni Y, Kasim BI. Profil karsinoma sel basal primer di RSUP M. Hoesin Palembang. *MDVI*. 2011;38(2):78-83
11. Marcelina P, et al. Profil karsinoma sel basal di Unit Rawat Jalan ilmu kesehatan kulit dan kelamin RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar 2010-2014. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Hasanudin Makassar; 2014 .p. 1-20.
12. Diana R, Dharmawan N. Profil penderita karsinoma sel basal di poliklinik kulit dan kelamin RSUD Dr. Moewardi Surakarta periode Januari 2011 - Desember 2015-2017.
13. Nakayama M, Tabuchi K, Nakamura Y, Hara A. Basal cell carcinoma of the head and neck. *J Skin Cancer*. 2011;11:1-9
14. Mackiewicz-Wysocka M, Bowszyc-Dmochowska M, Strzelecka-Węklar D, Dańczak-Pazdrowska A, Adamski Z. Basal cell carcinoma—diagnosis. *Contemp Oncol*. 2013;17(4):337-42
15. Vantuchova Y, Curik R. Histological types of basal cell carcinoma. *Scripta Medica (Brno)*. 2006;79(5-6):261-70.
16. De Rosa G, Barra E, Guarino M, Staibano S, Donofrio V, Boscaino A. Fibronectin, laminin, type IV collagen distribution, and myofibroblastic stromal reaction in aggressive and nonaggressive basal cell carcinoma. *Am J Dermatopathol*. 1994;16(3):258-67
17. Dourmishev A, Popova L, Dourmishev L. Basal-cell and squamous-cell carcinomas: epidemiology, location and radiotherapy. *Skin Cancer*. 1996;11:195-200
18. Dourmishev LA, Rusinova D, Botev I. Clinical variants, stages, and management of basal cell carcinoma. *Indian Dermatol Online J*. 2013;4(1):12-7
19. Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;149:50-2
20. Baxter JM, Patel AN, Varma S. Facial basal cell carcinoma. *BMJ*. 2012;345(7):871
21. Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusinski P, Danczak-Pazdrowska A, Łuczewski Ł, Marszałek S, et al. Basal cell carcinoma in farmers: an occupation group at high risk. *Int Arch Occup Environ Health*. 2016;89:497-501
22. Wang H, Diepgen TL. The epidemiology of basal cell and squamous cell carcinoma. *Molecular mechanisms of basal cell and squamous cell carcinomas*. Springer; 2006. p. 1-9.
23. Syrigos KN, Tzannou I, Katirtzoglou N, Georgiou E. Skin cancer in the elderly. *in vivo*. 2005;19(3):643-52
24. Birch-Johansen F, Jensen A, Mortensen L, Olesen AB, Kjær SK. Trends in the incidence of nonmelanoma skin cancer in Denmark 1978–2007: Rapid incidence increase among young Danish women. *Int J Cancer*. 2010;127(9):2190-8
25. Callens J, Van Eycken L, Henau K, Garmyn M. Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: The need for a uniform and compulsory registration. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(11):1912-8
26. Apalla Z, Lallas A, Sotiriou E, Lazaridou E, Ioannides D. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept*. 2017;7(2):1-6
27. Dogan G. Basal cell carcinoma in outdoor versus indoor workers in Turkey. *Int J Dermatol*. 2007;46(1):43-6

HASIL PENELITIAN



28. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147(1):41-7
29. Walling HW, Fosko SW, Geraminejad PA, Whitaker DC, Arpey CJ. Aggressive basal cell carcinoma: Presentation, pathogenesis, and management. *Cancer Metastasis Rev.* 2004;23(3-4):389-402.
30. Baker S. Reconstruction of the nose. Baker locals flap in facial reconstruction. 2nd ed. British: Mosby Elsevier, Inc. p. 415-74.
31. Mawardi P. Peran protein amiloid P53 terhadap perubahan interleukin (IL)-6, myeloid cell leukemia (MCL)-1, basic fibroblast growth factor (bFGF) pada agresivitas karsinoma sel basal. Malang: Brawijaya; 2016.
32. Marzuka A, Book S. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med.* 2015;88(2):167-79
33. Rivers JK, Mistry BD, Hung T, Vostretsova K, Mistry N. A 13-year retrospective study of basal cell carcinoma in a Canadian dermatology practice: A comparison between anatomical location and histopathologic subtypes. *J Cutan Med Surg.* 2016;20(3):233-40
34. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma: Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23(6):1118-26
35. Mawardi P, Kalim H, Kalim KH, Fitri LE, Mintaroem K, Mudigdo A, et al. Mid-face location of primary basal cell carcinoma related to cancer aggressivity. *Asian Pac J Trop Dis.* 2016;6(8):650-3
36. Veness M. The important role of radiotherapy in patients with non - melanoma skin cancer and other cutaneous entities. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2008;52(3):278-86
37. Swanson NA, Grekin RC, Baker SR. Mohs surgery: Techniques, indications, and applications in head and neck surgery. *Head & neck surgery.* 1983;6(2):683-92
38. Heckmann M, Zogelmeier F, Konz B. Frequency of facial basal cell carcinoma does not correlate with site-specific UV exposure. *Arch Dermatol.* 2002;138(11):1494-7
39. Welsch MJ, Troiani BM, Hale L, DelTondo J, Helm KF, Clarke LE. Basal cell carcinoma characteristics as predictors of depth of invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(1):47-53
40. Lubeek SF, van Vugt LJ, Aben KK, van de Kerkhof PC, Gerritsen M-JP. The epidemiology and clinicopathological features of basal cell carcinoma in patients 80 years and older: A systematic review. *JAMA dermatol.* 2017;153(1):71-8
41. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, Kilic AI, Sari AG, Cerman AA, et al. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):15448-53
42. Blixt E, Nelsen D, Stratman E. Recurrence rates of aggressive histologic types of basal cell carcinoma after treatment with electrodesiccation and curettage alone. *Dermatol Surg.* 2013;39(5):719-25
43. Yahya YF. Ekspresi catenin dan 4 integrin pada karsinoma sel basal agresif dan non agresif: Universitas Airlangga; 2011.