

EVALUASI KASUS KARSINOMA SEL BASAL DI MAKASSAR PERIODE JANUARI 2017-DESEMBER 2019

Fonny Josh^{a,b*} , Asrul Mappiwali^b, Tommy Hermawan Sukamto^{a,b}

^aDivisi Bedah Plastik, Departemen Bedah, RSUP Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

^bDivisi Bedah Plastik, Departemen Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

ARTIKEL INFO

Kata kunci: Karsinoma sel basal, tipe nodular, tipe morpheaform, tipe superfisial, tipe berpigmen. eksisi Mohs, rekonstruksi, *medicine*

*Penulis Korespondensi:

Fonny Josh

Email:

fonny.josh@med.unhas.ac.id

Riwayat:

Diterima: September 20, 2021

Revisi: Oktober 13, 2021

Disetujui: November 16, 2021

Diterbitkan: Desember 4, 2021

JRE : Jurnal Rekonstruksi dan Estetik

e-ISSN:2774-6062; p-ISSN: 2301-7937

DOI: 10.20473/jre.v6i2.31834

Open access :

Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (CC-BY-SA)

Available at:

<https://e-journal.unair.ac.id/JRE/>

Sitasi: Josh, F., Mappiwali, A., & Sukamto, T. H. EVALUASI KASUS KARSINOMA SEL BASAL DI MAKASSAR PERIODE JANUARI 2017-DESEMBER 2019. Jurnal Rekonstruksi Dan Estetik, 2021, 6(2), 57-64.

ABSTRAK

Latar Belakang: Karsinoma Sel Basal atau *Basal Cell Carcinoma* (BCC) adalah jenis kanker kulit yang paling umum terjadi pada manusia. Penyakit ini menyebabkan sekitar 75% dari semua kasus kanker kulit non melanoma (NMSCs). Setiap tahunnya, ada sekitar satu juta kasus baru yang didiagnosis, dengan lebih dari 10.000 kematian akibat penyakit ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengevaluasi kasus karsinoma sel basal yang terjadi di Makassar.

Metode: Penelitian bersifat deskriptif retrospektif dengan mengevaluasi kasus karsinoma sel basal dari Januari 2017-Desember 2019. Data diperoleh dari rekam medis pasien di RS Wahidin Sudirohusodo, Universitas Hasanuddin dan Ibnu Sina, Makassar, Indonesia. Metode pengambilan sampel yang digunakan adalah total sampling. Selanjutnya, data ini akan dibandingkan dengan temuan dari penelitian sebelumnya.

Hasil: Dari 49 kasus Karsinoma Sel Basal (BCC) yang diamati, sebagian besar terjadi pada perempuan (67,3%) dengan rata-rata usia pasien sekitar 60 tahun. Kasus BCC paling sering terjadi pada kelompok usia 41-60 tahun (51%). Bagian hidung merupakan tempat yang paling sering terkena BCC (30,6%), dengan jenis tipe nodular menjadi yang paling umum (53,1%) dan tipe morpheaform menjadi yang paling jarang (2,4%). Mayoritas pasien menjalani operasi pengangkatan tumor (85,7%). Kasus penyebaran penyakit (metastasis) jarang terjadi, hanya ditemukan pada lima kasus. Dua kasus (4,1%) menyebar ke paru-paru, dan satu kasus (2%) menyebar ke hepar. Sebagian besar kasus BCC tidak kembali muncul (rekuren) dengan persentase mencapai 81,6%.

Kesimpulan: Karsinoma sel basal sering muncul di hidung dan jenis yang paling umum adalah tipe nodular. Banyak pasien menjalani operasi pengangkatan tumor. Kasus penyebaran penyakit jarang terjadi, dan kebanyakan kasus tidak kembali muncul.

Highlights:

1. Kasus predileksi karsinoma sel basal di Makassar yang sering terjadi yaitu di daerah nasal dengan tipe histopatologi terbanyak adalah tipe nodular.
2. Mayoritas pasien menjalani bedah eksisi, kasus metastasis jarang terjadi, dan kebanyakan kasus karsinoma sel basal tidak rekuren.

PENDAHULUAN

Karsinoma sel basal (BCC) adalah neoplasma epitel ganas yang berasal dari sel imatur pluripoten pada lapisan epidermis dan pada selubung luar folikel rambut^{1,2}.

Keganasan ini menyumbang sekitar 75% dari semua kanker kulit *Non Melanoma Skin Cancer* (NMSCs) dengan predileksi paling banyak di kepala dan leher^{3,4}.

American Cancer Society melaporkan bahwa BCC merupakan kanker yang paling

banyak ditemukan di Amerika Serikat. Terdapat sekitar satu juta kasus terdiagnosis pertahunnya dengan lebih dari 10.000 kematian⁵. 57% kasus terjadi pada pria dengan usia lebih dari 60 tahun dan semakin sering pada usia kurang dari 50 tahun³. Data terbaru menunjukkan peningkatan insiden BCC pada populasi remaja⁵. Paparan sinar ultraviolet (UV) merupakan faktor presipitasi terpenting dalam patogenesis BCC⁶, baik itu radiasi UVB dan radiasi UVA. Periode latensi 20-50 tahun adalah durasi khas paparan UV dengan onset klinis BCC⁷. Karsinoma sel basal jarang bermetastasis dan prognosis pada pasien yang menerima terapi yang tepat biasanya sangat baik⁸, namun Cigna et al melaporkan bahwa tumor dengan diameter lebih dari 5 cm memiliki prognosis buruk⁹. Risiko kematian yang terkait dengan kanker ini rendah, tetapi memiliki sifat destruktif invasif lokal yang berat¹⁰, dapat menimbulkan deformitas kosmetik dan mengambil biaya perawatan yang signifikan¹. Pilihan terapi untuk BCC yaitu modalitas medis dan intervensi bedah¹¹. Pilihan terbaik adalah eksisi bedah¹².

METODE

Penelitian ini merupakan desain penelitian deskriptif retrospektif dari kasus *Basal Cell Carcinoma* (BCC) yang dianalisis dari data rekam medis di RS Wahidin Sudirohusodo, RS Pendidikan Universitas Hasanuddin dan RS Ibnu Sina, Makassar, Sulawesi Selatan, Indonesia dari Januari 2017-Desember 2019. Data dikumpulkan dengan metode total *sampling*.

Riwayat penyakit pasien yang dicatat yaitu variabel usia, jenis kelamin, pekerjaan, riwayat merokok. Pemeriksaan klinis sebagai variabel klinis meliputi ukuran, lokasi, jumlah, dan tipe histopatologi tumor. Untuk tujuan deskriptif, lesi diklasifikasikan berdasarkan ukuran diameter <2cm dan diameter ≥2 cm. Variabel lain yang dikumpulkan adalah pilihan terapi, rekurensi pasien selama masa tindak lanjut, dan

kejadian metastasis. Diagnosis dikonfirmasi dari pemeriksaan histopatologi spesimen biopsi dengan dokumentasi varian histopatologis. Semua data dicatat dan dianalisis menggunakan program *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

HASIL PENELITIAN

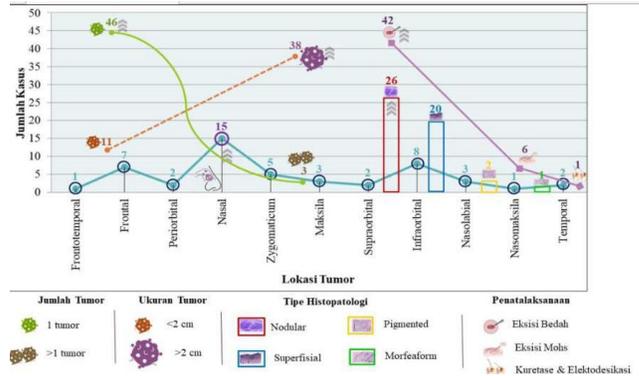
Dari 49 kasus BCC pada studi ini, terbanyak adalah perempuan (n=33, 67,3%) sementara laki-laki sebanyak 16 kasus (32,7%), dimana rata-rata usia pasien adalah 60 tahun. Insiden terbanyak pada kelompok usia 40-60 tahun (51%) dan paling sedikit pada kelompok usia ≤20 tahun (2%). Ibu rumah tangga (42,9%) dan petani (34,7%) merupakan pekerjaan yang mendominasi pasien BCC pada studi ini, di mana 26 orang (53,1%) kasus tidak memiliki riwayat merokok.

Tabel 1. Distribusi Demografi Insidensi *Basal Cell Carcinoma* (BCC) pada Januari 2017- Desember 2019

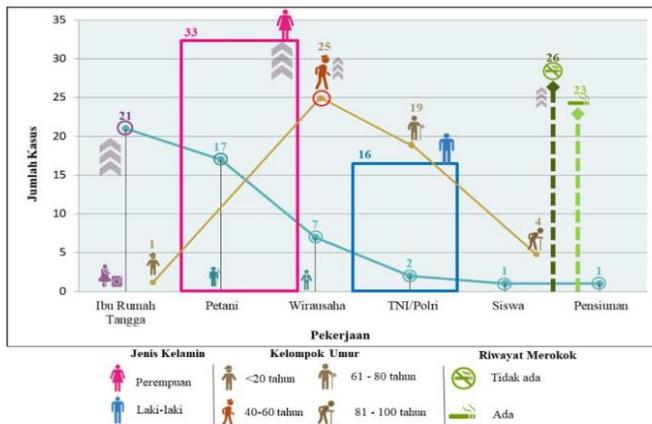
Variabel	Kasus (n)	Presentase (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan	33	67,3
Laki-laki	16	32,7
Usia		
≤20 tahun	1	2
40-60 tahun	25	51
61-80 tahun	19	38,8
81-100 tahun	4	8,2
Pekerjaan		
Ibu rumah tangga	4	42,9
Petani	17	34,7
Wirausaha	7	14,3
TNI/Polri	2	4,1
Siswa	1	2
Pensiunan	1	2
Riwayat Merokok		
Ya	23	46,9
Tidak	26	53,1
Jumlah Tumor		
1 tumor	46	93,9
>1 tumor	3	6,1
Ukuran Tumor		
<2 cm	11	22,4
≥2 cm	38	77,6

Lokasi Tumor		
Frontotemporal	1	2
Frontal	7	14,3
Periorbital	2	4,1
Nasal	15	30,6
Zygomatium	5	10,2
Maksila	3	6,1
Supraorbital	2	4,1
Infraorbital	8	16,3
Nasolabial	3	6,1
Nasomaksila	1	2
Temporal	2	4,1
Tipe Histopatologi		
Nodular	26	53,1
Superfisial	20	40,8
Pigmented	2	4,1
Morfeiform	1	2
Penatalaksanaan		
Eksisi bedah	42	85,7
Eksisi Mohs	6	12,2
Kuretase dan elektodesikasi	1	2
Metastasis		
Tidak metastasis	44	93,9
Metastasis ke paru	2	4,1
Metastatis ke hepar	1	2
Rekurensi		
Ya	9	18,4
Tidak	40	81,6
Total Rekurensi	49	100

nodular merupakan tipe histopatologi terbanyak dengan 26 kasus (53,1%) dan paling sedikit adalah tipe morpheiform yaitu 1 kasus (2%). Eksisi bedah masih menjadi terapi utama dalam tatalaksana BCC yaitu 42 kasus (85,7%) dan 6 kasus (12,2%) dilakukan eksisi Mohs.



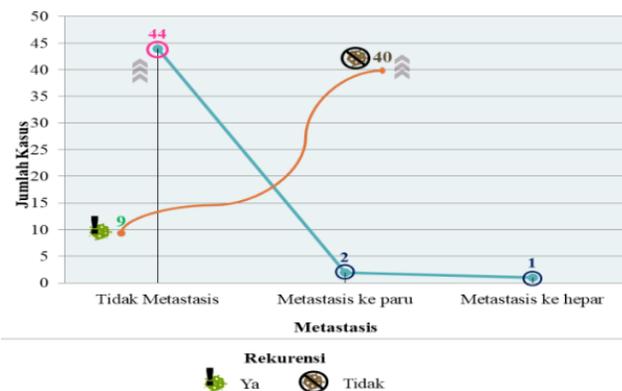
Gambar 2. Distribusi kasus *Basal Cell Carcinoma* (BCC) berdasarkan jumlah, ukuran, tipe histopatologi dan penatalaksanaan tumor.



Gambar 1. Distribusi kasus *Basal Cell Carcinoma* (BCC) berdasarkan jenis kelamin, umur, riwayat merokok dan pekerjaan.

Berdasarkan jumlah tumor terdapat 93,9% pasien BCC hanya memiliki satu tumor, dengan proporsi 38 orang (77,6%) diantaranya memiliki ukuran tumor ≥ 2 cm dengan predileksi tumor mayoritas terletak di daerah nasal (n=15, 30,6%), dimana tipe

Kebanyakan kasus BCC tidak bermetastasis (n= 46, 93,9%), sedangkan 2 kasus (4,1%) ditemukan mengalami metastasis ke paru, hanya 1 kasus (2%) bermetastasis ke hepar. Pada penelitian ini sebanyak 9 kasus (18,4%) mengalami rekurensi.



Gambar 3. Distribusi kasus *Basal Cell Carcinoma* (BCC) berdasarkan metastasis dan rekurensi

PEMBAHASAN

Pada studi ini, insiden karsinoma sel basal (BCC) lebih banyak pada perempuan ($n=33$ atau 67,3%). Hasil ini berbeda dengan studi yang dilakukan oleh Demirseren dkk (2014) pada 320 pasien BCC dimana dilaporkan bahwa pria umumnya memiliki risiko BCC dua kali lebih tinggi. Studi yang dilakukan oleh Aandani dan Ganatra (2011) juga melaporkan insiden BCC di dominasi oleh laki-laki dengan perbandingan 1.4 : 1. Hal ini dapat terjadi karena adanya fakta bahwa laki-laki lebih sering terpapar sinar matahari dengan bekerja di luar ruangan¹³. Namun di sisi lain Chow dkk melaporkan insiden BCC sama dengan studi kami, yaitu lebih banyak pada perempuan¹⁴. Insiden BCC meningkat pada wanita bisa jadi karena perubahan gaya hidup¹.

Paparan kumulatif terhadap sinar matahari selama bertahun-tahun dapat mengembangkan tumor. Sinar Ultraviolet B (UVB) yang paling karsinogenik, memicu kanker kulit melalui kerusakan fotokimia pada *Deoxyribonucleic Acid* (DNA), cedera pada mekanisme perbaikan DNA dan supresi parsial imunitas yang dimediasi sel. Dosis radiasi minimum yang dilaporkan untuk dapat menginduksi kanker kulit adalah 450 rad¹.

Rata-rata usia pasien karsinoma sel basal (BCC) pada studi ini adalah 60 tahun dengan insiden terbanyak pada dekade ke empat sampai enam, temuan ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Demirseren dkk (2014) pada 320 pasien BCC dimana pasien paling banyak pada kelompok usia 40-79 tahun dengan rata-rata usia 62 tahun. Chow (2011) juga melaporkan usia pasien BCC terbanyak pada dekade ke enam dan tujuh dengan rata-rata usia 61 tahun¹⁵.

Insiden BCC lebih tinggi pada kelompok lansia, bisa disebabkan oleh adanya kerusakan *Deoxyribonucleic Acid* (DNA) karena paparan kumulatif sinar UV serta penurunan efisiensi pengawasan imunitas dan mekanisme perbaikan DNA dengan proses penuaan. Efek merusak paparan sinar matahari dimulai pada usia dini dan hasilnya bisa jadi tidak terlihat dalam 20-30 tahun¹. Kasus BCC jarang terjadi pada populasi muda namun dilaporkan peningkatan insidensi pada anak-anak dan dewasa muda⁷.

Pada studi ini kebanyakan pasien tidak memiliki riwayat merokok (53,1%). Hasil ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh kumar dkk (2014) pada 36 pasien BCC dimana semua pasien tidak memiliki riwayat merokok. Hubungan antara insiden BCC dan merokok yang merupakan faktor risiko terkuat yang dapat dimodifikasi pada kebanyakan kasus kanker masih belum jelas. Beberapa penelitian membantah hubungan antara merokok dengan insiden BCC. Baru-baru ini dilaporkan temuan dari studi prospektif 16 tahun pada 1.621 orang dewasa yang tinggal di Nambour, Queensland dimana dilaporkan adanya hubungan terbalik yang tidak signifikan antara riwayat merokok saat ini dengan insiden BCC dibanding kelompok yang tidak pernah merokok¹⁷.

Kebanyakan kasus karsinoma sel basal (BCC) yang ditemukan memiliki ukuran tumor ≥ 2 cm (77,6%). Hasil ini hampir sama dengan studi oleh Janjua dan Sana (2012) pada 171 pasien BCC dimana dilaporkan ukuran tumor rata-rata pada saat ekresi adalah sekitar 2 cm mulai dari 0,2 cm hingga 9 cm¹⁸.

Pada studi ini kasus BCC memiliki predileksi paling sering di regio nasal (30,6%) dan paling jarang di regio frontotemporal dan nasomaksila (2%).

Temuan ini sejalan dengan studi yang dilakukan oleh Chow dkk (2011) yang melaporkan bahwa nasal merupakan predileksi paling sering kemudian regio pipi. Predileksi BCC dominan pada bagian tubuh yang sering terpapar sinar matahari yaitu 75-85% tumor ditemukan di kepala dan leher [19]. Berdasarkan temuan Demirseren dkk (2014), lebih dari setengah kasus ditemukan di nasal (32,3%), orbital (19,1%), dan daerah pipi (18,1%) yang merupakan bagian paling sentral dan menonjol dari seluruh bagian di kepala dan leher. Daerah ini juga lebih rentan terhadap paparan sinar matahari kronik¹¹.

Huang dan Boyce membagi predileksi pada tubuh menjadi regio risiko menengah dan tinggi. Trunkus dan ekstremitas merupakan predileksi dengan risiko rendah. pipi, dahi, kepala, dan leher merupakan predileksi risiko menengah dan daerah sentral fasial, nasal, mandibula, temporal, periokular, perioral, dan periaurikular merupakan predileksi risiko tinggi²⁰.

Tipe histopatologi yang terbanyak pada studi ini adalah tipe nodular (53,1%) dan yang paling sedikit adalah tipe morpheaform (2%). Temuan ini sama dengan yang dilaporkan dalam studi Abbas (2012) dimana BCC nodular merupakan tipe histopatologi yang paling sering, mewakili 69,11% dari semua kasus. Meskipun BCC nodular berkembang lambat, tumor lanjut dapat menjadi besar dan menjadi ulkus yang secara klasik disebut sebagai "ulkus rodent". Sebagian besar tumor jenis ini ditemukan pada wajah¹.

Karsinoma sel basal (BCC) superfisial biasanya merupakan sub tipe histopatologi paling banyak kedua (18%). Terjadi peningkatan relatif insiden pada wanita dibanding sub tipe lainnya. Karsinoma sel basal berpigmen merupakan tipe histopatologi BCC yang jarang (6,9%). BCC

nodular dan superfisial kadang-kadang dapat mengandung melanin dan disebut sebagai BCC berpigmen²¹.

Tipe Morphea juga merupakan tipe histopatologi BCC yang langka dan agresif, menyumbang 3,7% dari semua kasus. Tipe morpheaform umumnya ditemukan di kepala dan leher. Pembedahan mikrografi Mohs sangat berperan penting dalam penanganan tumor ini¹.

Pada penelitian ini sebagian besar kasus dilakukan eksisi bedah (85,7%) dan yang paling jarang dilakukan kuretase dan elektrodeseifikasi (2%). Eksisi bedah juga yang lebih disukai menurut penelitian Abbas. Metode destruktif seperti elektrodeseifikasi, kuretase, *cryosurgery* dan laser merupakan metode penanganan yang tepat untuk tumor diameter lebih kecil dan memiliki risiko rekurensi rendah, karena risiko rekurensi yang sangat tinggi, hasil kosmetik yang buruk, dan kurangnya kontrol histologi, umumnya metode destruktif tidak diterima sebagai modalitas pengobatan lini pertama untuk BCC dalam studi Abbas¹.

Tujuan pembedahan dengan teknik mikrografi Mohs adalah untuk mengangkat tumor secara komplit melalui eksisi konsekutif, kemudian melakukan pemeriksaan histopatologi pada margin, reeksisi pada tumor, dan mengulang siklus pada daerah bebas tumor. Tingkat penyembuhan untuk BCC primer ukuran <2 cm yang ditangani dengan pendekatan *Mohs Micrographic Surgery* (MMS) yaitu 99%¹.

Sebagian besar kasus BCC pada penelitian ini tidak mengalami kekambuhan atau rekurensi (81,6%) dan hanya 9 kasus (18,4%) yang mengalami rekurensi. Temuan ini hampir sama dengan laporan Demirseren (2014) dalam studinya bahwa dilaporkan bahwa angka kekambuhan BCC primer setelah eksisi bedah bervariasi

antara 5% sampai 14%. Tumor pada kepala dan leher lebih berisiko mengalami rekurensi jika dibandingkan tumor pada trunkus dan ekstremitas. Trakatelli dkk dalam studinya pada tahun 2014 juga melaporkan tingkat rekurensi BCC bervariasi dari 2-8% dalam lima tahun setelah pembedahan¹.

Meskipun luaran eksisi primer sangat baik, namun rekurensi dapat terjadi. Tingkat rekurensi lebih tinggi pada tumor dengan predileksi kantung bagian dalam, pangkal lubang hidung dan preaurikular, dan daerah post aurikular. Hal ini dapat dikaitkan dengan kelangkaan jaringan, kedekatan dengan struktur vital, dan sisi kosmetik yang harus dipertimbangkan dalam penanganan tumor pada predileksi tersebut. Tingkat rekurensi juga meningkat seiring dengan meningkatnya ukuran tumor¹.

Risiko rekurensi lebih tinggi pada tumor yang dieksisi inkomplit dan kasus BCC primer lebih jarang mengalami rekurensi dibandingkan kasus yang sebelumnya sudah diobati. Olehnya itu penggunaan margin bedah yang tepat pada BCC merupakan poin kunci, mengingat peluang penyembuhan terbesar terletak pada pengobatan pertama⁹.

Meskipun terdapat beberapa faktor, seperti lokasi anatomi tumor, karakteristik histopatologi, dan strategi pengobatan awal telah diusulkan, namun masih kurangnya pemahaman yang diterima pada kasus rekurensi. Eksisi yang tidak lengkap dilaporkan sebagai salah satu faktor risiko terjadi rekurensi¹¹. Silmanman dkk telah mengidentifikasi jenis kelamin laki-laki sebagai faktor independen untuk terjadinya rekurensi. Di sisi lain eksisi yang tidak lengkap lebih sering terjadi pada wanita²⁰.

KESIMPULAN

Jumlah kasus BCC terbanyak pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan rata-rata usia pasien adalah 60 tahun. Merokok bukan merupakan faktor risiko yang signifikan untuk kasus BCC, dengan predileksi tersering di daerah nasal dimana tipe nodular merupakan tipe histopatologi yang terbanyak. Mayoritas kasus dilakukan eksisi bedah dan paling jarang dilakukan kuretase dan elektrodessikasi. Sebagian besar kasus tidak bermetastasis dan pasien mayoritas tidak mengalami kekambuhan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Divisi Bedah Plastik, Departemen Bedah, RSUP Wahidin Sudirohusodo dan Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak terdapat konflik berkepentingan dalam penelitian ini.

PENDANAAN

Penelitian ini tidak dibiaya oleh pihak manapun.

KONTRIBUSI PENULIS

Penulis berkontribusi dalam setiap penulisan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Abbas, Ozan Luay and Huseyin Borman. Research Article Basal Cell Carcinoma: A Single-Center Experience. International Scholarly Research Network ISRN Dermatology. 2012.

2. Saraswathy Sreeram et al., Histomorphological Features of Basal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10(6): EC04-EC07.
3. Kang Sewon et al., *Fitzpatrick's Dermatology*. New York : Mac Graw Hill. 2019
4. Dusingiz et al., Cigarette Smoking and the Risks of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma. 2017;137.
5. Andersen, et al., *Basal Cell Skin Cancer, Clinic Practice Guidelines in Oncology* 2016. 14(5):574-97.
6. O'Donnell, BP and Duarte CW. *A Prospective Evaluation of the Candle Wax Sign: A Visual Clue to Diagnose Aggressive Basal Cell Carcinoma*. *J Am Acad Dermatol*. 2017. 77:163-4.
7. Kumar, et al. *Research Article: A Study of Basal Cell Carcinoma in South Asians for Risk Factor and Clinicopathological Characterization: A Hospital Based Study*. *Journal of Skin Cancer*. 2014.
8. Migden, et al. *Anti Tumour Treatment Emerging trends in The Treatment of Advanced Basal Cell Carcinoma*. Authors. Published by Elsevier Ltd. 2018.
9. Luz, Flávio Barbosa, et al. *Surgical Treatment of Basal Cell Carcinoma: An Algorithm Based on the Literature*. *A Bras Dermatol*. 2015. 90(3):377-83.
10. Samarasinghe V, et al. *Focus on Basal Cell Carcinoma*. 2011:1-5.
11. Demirseren, et al. *Research Article: Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: A Retrospective Analysis of Completely Excised 331 Cases*. *Journal of Skin Cancer*. 2014.
12. Gulleth Y, et al. *What is the Best Surgical Margin for a Basal Cell Carcinoma: A Meta-Analysis of the Literature?* *Plas Reconstr Surg*. 2010. 126:1222-31.
13. Aandani, A. and A. Ganatra. *Incidence of Basal Cell Carcinoma at Plastic Surgery Department of Tertiary Care Hospital in Karachi*. *Journal of Surgery Pakistan*. 2011. 27: 117-120.
14. Cigna, E, et al. *Basal Cell Carcinoma: 10 Years of Experience*. *J Skin Cancer*. 2011:476362.
15. Chow, V. L., et al. *Basal Cell Carcinoma of Head and Neck Region in Ethnic Chinese*. *International Journal of Surgical Oncology*. 2011: 890908.
16. McBride P, et al. *Tobacco Smoking and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A 16year Longitudinal Population-Based Study*. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for cancer research, consponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2011.20(8):1778-83.

17. Hughes MC, et al. A Prospective Study of Cigarette Smoking and Basal Cell Carcinoma. *Archives of dermatological research*.2014. 306(9):851-6.
18. Janjua, et al. *Research Article: Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: An Analysis of 171 Cases. Journal of Skin Cancer*. 2012.
19. Soyer, H. et al. Wurm. *Actinic Keratosis, Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in Dermatology*, J.L. Bologna, J.L.Jorizzo, and J.V.Schaffer,Eds., pp. 1773–1793. Cina : Elsevier Saunders. 2012.
20. Hauschild A, et al. Brief S2k *Guidelines–Basal Cell Carcinoma of the Skin*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013. Vol. 11(Suppl 3):11-6.
21. Cameron, et al. *Basal Cell Carcinoma Epidemiology; Pathophysiology; Clinical and Histological Subtypes; and Disease Associations*. *The American Academy of Dermatology*. 2018.
22. Peris, K. et al. *Diagnosis and Treatment of Basal Cell Carcinoma: European Consensusbased Interdisciplinary Guidelines*. *European Journal of Cancer*. 2019, pp:10-3