TINJAUAN PUSTAKA

GAMBARAN HISTOPATOLOGI KARSINOMA SEL SKUAMOSA

Anggun Putri Yuniaswan[1] Novia Rizki Amalia[2],Eviana Norahmawati[3]
[1&2]KSM/Prodi Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
[3]KSM/Prodi Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya
Rumah Sakit Umum Daerah dr. Saiful Anwar, Malang, Indonesia

ABSTRAK

Karsinoma sel skuamosa (KSS) adalah tumor ganas non-melanoma yang berasal dari keratinosit epidermis supra-basal. Penyakit ini merupakan salah satu jenis kanker kulit non melanoma yang paling sering ditemui, dengan insidensi meningkat setiap tahunnya. Faktor risiko utama seperti paparan sinar matahari, usia tua, tipe kulit Fitzpatrick I-III dan kondisi imunosupresi. Gambaran klinis KSS bervariasi, bergantung pada letak anatomi dan subtipenya. Gambaran klinis yang dapat muncul berupa plak eritem dengan skuama putih keabuan diatasnya pada area tubuh yang sering terpapar sinar matahari. Penegakan diagnosis secara tepat dapat membantu dalam tatalaksana lebih lanjut dan meningkatkan prognosis pada pasien. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar baku emas dalam penegakan diagnosis KSS. Pemeriksaan histopatologi umumnya akan ditemukan gambaran berupa sarang sel epitel skuamosa yang muncul dari lapisan epidermis menuju dermis, sel atipikal dengan gambaran sitoplasma eosinofilik berinti sel besar dan vesikular, serta *keratin pearl.* Gambaran histopatologi KSS sangat bervariasi dan terbagi berdasarkan tingkat diferensiasinya.

Kata kunci: karsinoma sel skuamosa, histopatologi

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma (SCC) is a non-melanoma malignant tumor originating from supra-basal epidermal keratinocytes. This disease is one of the most common types of non-melanoma skin cancer, with the incidence increasing every year. Major risk factors of this disease include sun exposure, older age, Fitzpatrick skin types I-III, and immunosuppression conditions. Squamous cell carcinoma has varied clinical pictures depending on its anatomical location and subtype. The clinical pictures appear as erythematous plaques with gray-white scales, commonly affected on sun-exposed areas of the body. Correct diagnosis can help in further management and improve prognosis. Histopathological examination is the gold standard in diagnosing SCC. Histopathological findings in SCC such as squamous epithelial cells nest that emerge from the epidermis layer towards the dermis, atypical cells with eosinophilic cytoplasm with large and vesicular cell nuclei, and keratin pearls. The histopathological features of SCC vary greatly and are divided based on the level of differentiation.

Keywords: squamous cell carcinoma, histopathology

Email: angg_yuniaswan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Kanker kulit merupakan salah satu jenis kanker yang sering ditemukan dan terjadi akibat pertumbuhan tidak terkendali pada sel-sel kulit. Insidensi kanker kulit diketahui semakin meningkat setiap tahunnya di seluruh dunia. Menurut *American Cancer Society*, dilaporkan lebih dari 1,6 juta kasus baru kanker kulit di tahun 2012 dengan angka kematian mencapai 12.190 orang. Karsinoma sel skuamosa (KSS) memiliki insidensi sebesar 20% dari semua kanker kulit nonmelanoma, dan merupakan keganasan kedua paling umum dijumpai setelah karsinoma sel basal (KSB) dengan rasio kasus 4:1. Mortalitas KSS lebih tinggi dibandingkan KSB, dengan angka metastasis sebesar 2-6%. Salah satu penyebab utama kematian akibat KSS adalah akibat adanya keterlambatan terapi. Umumnya pasien yang datang berobat sudah menderita KSS stadium akhir. Hal ini disebabkan gejala klinis pada KSS stadium awal seringkali tidak mengganggu aktivitas pasien, padahal angka kesintasan KSS pada stadium awal sangat tinggi. Oleh karena itu penting agar dapat melakukan deteksi dini dan diagnosis yang tepat dalam penanganan KSS oleh tenaga medis.[1,2]

Karsinoma sel skuamosa sendiri memiliki manifestasi klinis yang beragam seperti *Bowen's disease,* keratoakantoma, dan KSS invasif. Secara umum gambaran klinis KSS dapat berupa *central plug* disertai sisik putih keabuan dengan papula dan makula eritem. Ukuran lesi bervariasi dari beberapa millimeter hingga sentimeter yang memiliki sifat tumbuh dengan ganas. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar baku emas yang diperlukan dalam mendiagnosis KSS.[3] Tinjauan pustaka ini bertujuan untuk memaparkan lebih lanjut mengenai gambaran histopatologi KSS untuk membantu klinisi dalam menegakkan diagnosis.

TINJAUAN PUSTAKA

Kanker kulit merupakan jenis kanker yang seringkali ditemukan dengan angka kejadian terus meningkat setiap tahunnya. Insidensi tertinggi kanker kulit ditemukan pada ras Kaukasia dimana populasi berpigmen terang memiliki risiko lebih tinggi menderita kanker kulit. Berdasarkan data dari *Global Cancer Observatory* (GLOBOCAN), pada tahun 2018 ditemukan 1.042.056 kasus baru kanker kulit nonmelanoma di seluruh dunia dengan angka kematian berjumlah 65.155 kasus. Pada tahun 2017, kanker kulit nonmelanoma memiliki insidensi tertinggi di Australia dan Selandia Baru, selanjutnya posisi kedua di Amerika Utara, dan pada posisi ketiga di Eropa Barat.[2,3]

Karsinoma sel skuamosa adalah tumor ganas non-melanoma yang berasal dari keratinosit epidermis supra-basal, dan menempati urutan kedua sebagai kanker kulit tersering setelah KSB. Insidensi KSS sekitar 20% dari total jumlah kasus kanker kulit.[4] Berdasarkan data dari Proyek Epidemiologi Rochester yang dilakukan oleh *Mayo Clinic*, menunjukkan secara keseluruhan terjadi 263% peningkatan insidensi karsinoma sel skuamosa antara tahun 1976 sampai dengan tahun 1984 dan tahun 2000 hingga tahun 2010. Peningkatan angka tersebut kemungkinan besar terjadi akibat bertambahnya populasi lanjut usia dan peningkatan fokus pada skrining kanker kulit. Data epidemiologi di Benua Eropa pada tahun 2002-2007 menunjukkan rerata kejadian KSS berkisar antara 9 hingga 96 per 100.000 laki-laki dan 5 sampai 68 per 100.000 perempuan. Sedangkan di Australia sampai dengan tahun 2002, insidensi KSS sebanyak 499 per 100.000 penduduk untuk pria dan 291 per 100.000 penduduk pada wanita, serta insidensi kematian adalah 2 per 100.000 penduduk. Data dari Departemen Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia pada tahun 2005-2009 menunjukkan angka kejadian sejumlah 395 kasus tumor ganas primer kulit melanoma dan nonmelanoma. Sebanyak 196 kasus merupakan KSS, 171 kasus merupakan

KSB, dan 28 kasus merupakan melanoma maligna. Kasus pada laki-laki sejumlah 204 kasus sedangkan perempuan berjumlah 191 kasus. Mayoritas usia berkisar di usia 60-69 tahun. Menurut data kunjungan Poliklinik Dermatologi Tumor dan Bedah Kulit Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo pada tahun 2012, KSB menempati urutan pertama kasus terbanyak kanker kulit yang terdiagnosis dan KSS menempati urutan kedua.[5,6]

Patogenesis terjadinya KSS terbagi menjadi faktor risiko ekstrinsik dan intrinsik. Faktor risiko ekstrinsik paling signifikan yang menyebabkan KSS adalah paparan sinar ultraviolet (UV). Selain itu faktor ekstrinsik lainnya yaitu infeksi *Human Papilloma Virus* (HPV) dan karsinogen industrial (tar, minyak parafin, minyak lubrikasi, arsenik). Sedangkan untuk faktor risiko intrinsik antara lain usia tua, tipe kulit Fitzpatrick I-III, bekas luka, penyakit dermatosis yang berhubungan dengan fotosensitivitas (lupus kutaneus kronis), ulserasi, liken planus, kondisi herediter (xeroderma pigmentosa, albinisme okulokutaneus) dan kondisi imunosupresi.[7,8]

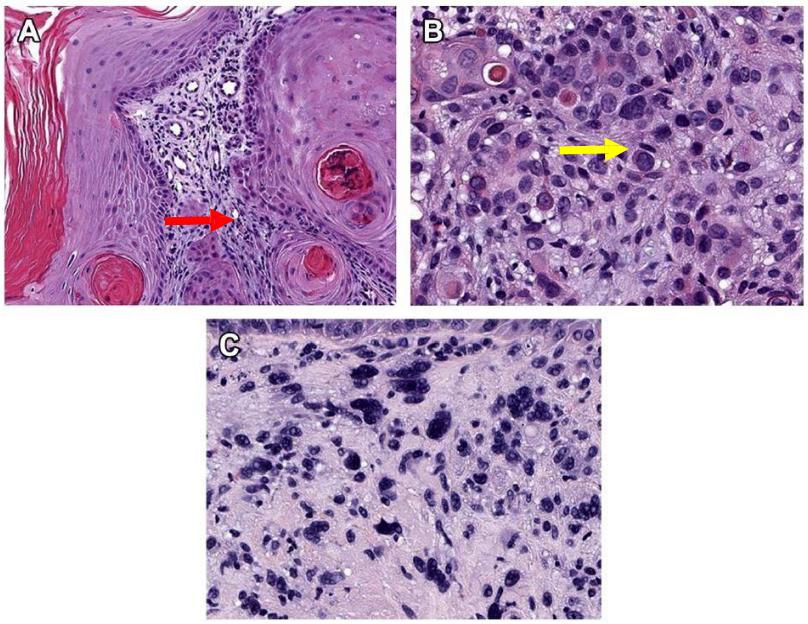
Paparan sinar UV (terutama UV-B) menjadi faktor etiologi yang paling penting dan paling mendasari terjadinya KSS, sedangkan paparan sinar UV-A memainkan peran yang lebih kecil. Beberapa tinjauan literatur dan meta-analisis menunjukkan bukti epidemiologis yang konsisten dimana terdapat asosiasi posiitif antara paparan sinar UV dengan risiko KSS. Berjemur dibawah sinar matahari langsung tanpa penggunaan tabir surya dianggap sebagai faktor yang berkontribusi terhadap peningkatan kanker kulit di Swedia. Pemberian fototerapi UV-B menunjukkan tidak ada risiko yang signifikan untuk terjadinya KSS, namun terapi *psoralen plus ultraviolet A* (PUVA) untuk psoriasis genital dilaporkan diikuti dengan terjadinya peningkatan kanker kulit genital. Radiasi sinar UV dapat merusak *deoxyribonucleic acid* (DNA) sel epidermis, namun terdapat mekanisme kompleks lain yang terlibat dalam karsinogenesis akibat sinar UV. Selain itu pada SCC, terjadi mutasi P53 yang merupakan gen penekan tumor dan berkorelasi dengan paparan sinar matahari serta radiasi pengion. Mutasi p53 terakumulasi didalam inti sel yang ditunjukkan melalui pemeriksaan imunohistokimia.[7,8]

Karsinoma sel skuamosa lebih sering terjadi pada pria daripada wanita dengan rasio 3:1. Insidensi meningkat seiring bertambahnya usia, dengan onset usia rata-rata terjadi pada pertengahan usia 60 tahun. Imunosupresi dapat berperan sebagai faktor risiko terjadinya KSS, dimana penerima donor transplantasi menderita risiko 65 hingga 250 kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Kecepatan pertumbuhan KSS terkait dengan penggunaan agen imunosupresan, jenis agen imunosupresan yang digunakan dan jumlah paparan sinar matahari atau sudah terjadinya kanker kulit sebelum transplantasi. Pasien dengan leukemia limfositik kronis memiliki risiko 8 hingga 10 kali lipat untuk berkembang menjadi KSS. Pasien yang terpapar vismodegib memiliki risiko KSS delapan kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien kontrol. Faktor risiko lainnya yang menyebabkan terjadinya KSS adanya infeksi HPV onkogenik tipe 16 dan 18, yang berhubungan dengan KSS periungual dan anogenital. Selain itu, paparan lingkungan seperti arsenik, hidrokarbon polisiklik aromatik (tar, *pitch*, dan jelaga), nitrosamin, dan agen alkilasi juga berhubungan dengan kejadian KSS. Setiap paparan radiasi pengion dikaitkan dengan agresifitas KSS, dengan tingkat kekambuhan yang tinggi dan tingkat metastase 10% hingga 30%. Adanya sindrom familial langka seperti xeroderma pigmentosum, albinisme, epidermolisis bulosa, *epidermolisis verruciformis*, epitelioma Ferguson Smith, Sindrom Rothmund-Thomson, dan sindrom Bloom dapat menjadi faktor risiko terjadinya KSS di usia muda.[7,8,9,10]

Umumnya lesi KSS timbul pada

bagian tubuh yang terpajan matahari dan sebagian besar dari lesi prekursor seperti keratosis aktinik, penyakit Bowen, luka bakar dan penyakit kulit kronis lain. Secara histologis, lesi KSS dapat dibagi menjadi 3 tingkatan berdasarkan tingkat diferensiasinya yaitu terdiferensiasi baik, sedang, dan buruk. Faktor-faktor yang dipertimbangkan untuk jenis penilaian ini termasuk derajat keratinisasi, *atypia* nuklear, dan derajat *atypia* arsitektural (berbatas tegas vs infiltratif).[7,11]

Karsinoma sel skuamosa yang terdiferensiasi dengan baik akan menunjukkan keratinosit yang sedikit membesar dengan sitoplasma yang berlimpah, berwarna merah muda seperti kaca hingga eosinofilik. Jembatan antar sel umumnya terlihat. Keratinisasi biasanya hadir dan secara morfologis bermanifestasi sebagai pusat keratinisasi di dalam sarang keratinosit yang terdiferensiasi dengan baik, umumnya disebut sebagai "*keratin pearl*". Penting untuk mengidentifikasi retensi inti keratinosit (parakeratosis) didalam mutiara keratin. Hal ini sering berguna dalam membedakan KSS yang terdiferensiasi dengan baik dari lesi skuamoproliferatif jinak dalam biopsi superfisial. Karsinoma sel skuamosa yang terdiferensiasi dengan baik cenderung berbatas tegas dan berbentuk lobuler. Sebaliknya, KSS yang berdiferensiasi buruk menunjukkan pola yang sangat infiltratif dan terdiri dari keratinosit atipikal dengan inti pleomorfik, hiperkromatik, jumlah mitosis atipikal yang banyak, dan menunjukkan sedikit atau tidak adanya proses keratinisasi.[7,11]

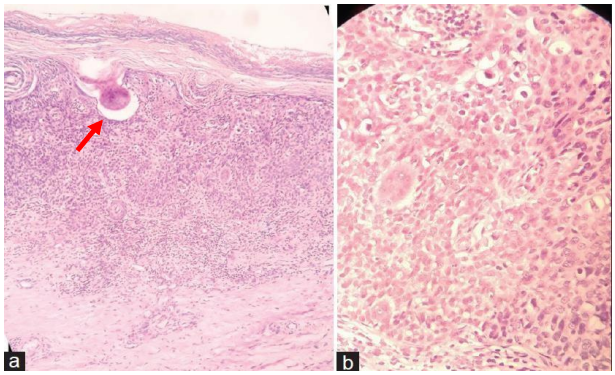


Gambar 1. Gambar histopatologi karsinoma sel skuamosa.
(A) Berdiferensiasi baik, tampak gambaran sarang keratinosit matur dengan ratio nucleus : sitoplasma rendah dan "*keratin pearls*" (→)
(B) Berdiferensiasi sedang, tampak sel pleomorfik dengan "*keratin pearls*" dan sel *atypia* (→)
(C) Berdiferensiasi buruk, tampak gambaran infiltratif dan keratinosit atipikal dengan inti pleomorfik, hiperkromatik, jumlah mitosis atipikal yang banyak, dan menunjukkan sedikit atau tidak ada proses keratinisasi[11]

Berikut adalah beberapa varian histologis dari karsinoma sel skuamosa yang dapat membantu dalam penegakan diagnosis dan prognosis :

Penyakit Bowen

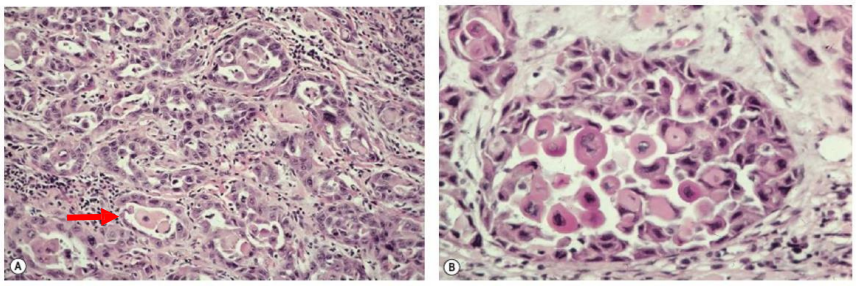
Pada pemeriksaan histopatologi penyakit bowen akan didapatkan gambaran berupa hiperkeratosis, parakeratosis, akantosis dengan pemanjangan dan penebalan *rete ridges*. Keratinosit menunjukkan gambaran *atypia*, yang mencakup seluruh epidermis dan tidak melewati *dermo-epidermal* junction. Keratinosit pada penyakit bowen menunjukkan aktivitas mitosis yang intens, pleomorfisme, dan inti yang sangat besar. Pada epidermis akan tampak gambaran "*windblown"* akibat sel kehilangan maturitas dan polaritasnya. Terdapat dua jenis sel raksasa yang ditemukan pada gambaran histopatologi penyakit bowen; 1) Suatu keratinosit melakukan "kanibalisasi" terhadap seluruh sel diskeratotik dan terlihat dalam sitoplasma dari sel fagositosis; 2) Pada tipe lainnya, sel raksasa mengandung banyak inti di tengahnya dan dikelilingi oleh tonofilamen diskeratotik, dan masih memiliki kemungkinan infiltrasi moderat limfosit pada dermis.[7,11,12]



Gambar 2. Gambaran histopatologi penyakit bowen.
(a) Pengecatan dengan Hematoksilin-eosin (HE) menunjukkan *atypia/dysplasia* (→)
(b) Area hiperkromasia, pleomorfik dan mitosis atipikal.[12]

Karsinoma Sel Skuamosa Tipe Akantolitik

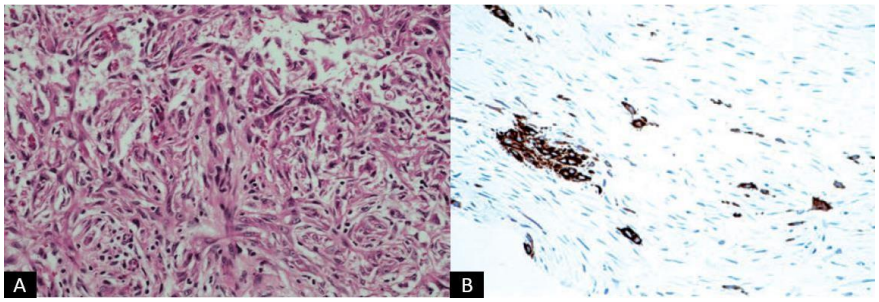
Varian ini juga dikenal sebagai KSS adenoid, adenoakantoma kelenjar keringat, dan KSS pseudoglandular. Secara histologis, sel pada lesi menunjukkan tingkat gangguan desmosomal bervariasi, menghasilkan sel bulat dengan inti bundar yang ditempatkan secara terpusat. Akantolitik menghasilkan berbagai pola morfologi, seperti ruang pseudoglandular, pseudoalveolar, atau pseudovaskular. Berdasarkan keterlibatan terhadap epitel folikel saja atau keterlibatan epitel folikel dan epidermis interfolikular, tumor ini juga telah dibagi lebih lanjut sebagai tipe folikel dan pola folikular. Diagnosis banding untuk KSS tipe akantolitik antara lain KSB adenoid, karsinoma ekrin, metastasis adenokarsinoma dan angiosarkoma. Untuk membedakan jenis ini dengan KSB adenoid, pada pemeriksaan histologi perlu mengidentifikasi area karakteristik sel basaloid, *peripheral palisading*, nekrosis sel tunggal, celah artefaktual, dan *stromal mucin.* Mengidentifikasi struktur duktal dengan lapisan basal atau mioepitel membantu untuk membedakan dengan karsinoma ekrin. Metastasis adenokarsinoma dapat dicurigai dari riwayat klinis, banyaknya lesi, dan sedikitnya koneksi antar epidermis. Angiosarkoma dapat dicurigai dari *blood-filled spaced* dan dikonfirmasi dengan berbagai penanda endotel seperti CD31, CD34, serta ERG.[7,11]

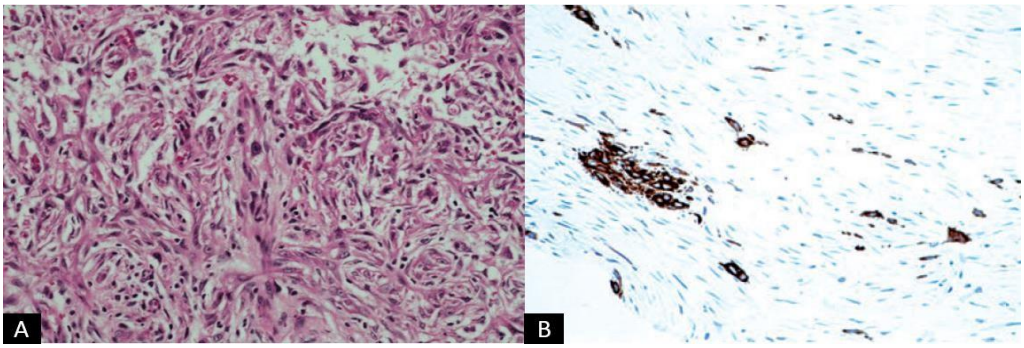


Gambar 3. Karsinoma sel skuamosa tipe akantolitik.
(A) Sel-sel disekitar sarang tumor masih berikatan (→)
(B) Beberapa variabilitas ukuran sel akantolitik.[7]

Karsinoma Sel Skuamosa Sel Spindel

Varian KSS ini juga dikenal sebagai KSS sarkomatoid. Secara histologis tumor ditandai dengan adanya pertumbuhan sel-sel berbentuk spindel atipikal yang tidak beraturan pada dermis. Koneksi dengan epidermis tidak selalu ada. Sel-sel spindel atipikal dapat membentuk seluruh atau sebagian tumor, dengan tidak adanya komponen KSS konvensional yang membentuk sarang, tali, maupun *keratin pearls*. Kadang-kadang, pada gambaran histopatologi akan tampak sel-sel raksasa pleomorfik dan heterolog dengan mitosis. Tumor jenis ini sering menyusup jauh ke dalam dermis, subkutis, fasia, otot, dan tulang. Perbedaan jenis tumor ini dengan varian desmoplastik KSS adalah tidak adanya desmoplasia stroma yang signifikan (>30% dari volume tumor). Untuk membedakan varian KSS ini dengan penyakit lainnya adalah harus ditemukannya sel spindle atipikal pada dermis, tanpa adanya hubungan antar epidermis atau terjadinya keratinisasi. Diagnosis banding dari varian SCC ini antara lain melanoma desmoplastik, *leiomyosarcoma*, dan *fibroxanthoma atypical* atau sarkoma pleomorfik yang tidak terdiferensiasi. Penggunaan penanda imunohistokimia seringkali diperlukan untuk mendapatkan diagnosis definitif. Pada pemeriksaan imunohistokimia, akan tampak positif untuk p63, p40, dan sitokeratin dengan berat molekul tinggi seperti CK5/6. Melanoma desmoplastic positif untuk protein S100 dan SOX10, serta *leiomyosarcoma* positif untuk aktin dan kaldesmon otot polos. [7,11,1]

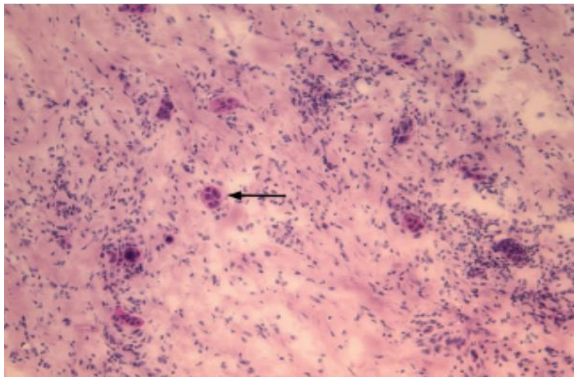




Gambar 4. (A) Gambaran histopatologi karsinoma sel skuamosa sel spindel
(B) Gambaran histokimia karsinoma sel skuamosa sel spindel.[11,13]

Karsinoma Sel Skuamosa Tipe Desmoplastik

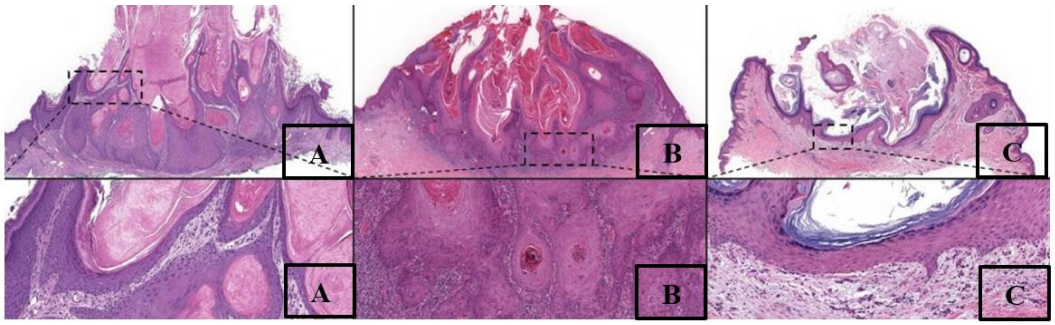
Secara histologi, varian dari KSS ini ditandai dengan infiltrasi sel tumor *spindled-squamoid* yang dikelilingi oleh stroma kolagen padat (desmoplastik). Berbeda dengan KSS sel spindel, pada
tipe jenis ini lesi KSS berbentuk oval hingga spindel dan menunjukkan keratinisasi sel tunggal. Mutiara keratin umumnya ada, dan komponen stroma desmoplastik dalam tumor ini harus lebih besar dari 30% dari total volume tumor. Invasi perineural sering terjadi pada varian ini. Diagnosis banding untuk varian ini adalah entitas yang menunjukkan respons stroma sklerotik, stromal desmoplastik dengan tampilan infiltrasi. Contohnya seperti syringoma, trikoepitelioma desmoplastik, karsinoma adneksal mikrokistik, KSB tipe *morpheaform*, dan melanoma desmoplastik. Kehadiran epidermis skuamosa *atypia* dan bukti keratinisasi menunjukkan diagnosis KSS desmoplastik. Adanya diferensiasi duktal merujuk pada diagnosis neoplasma adneksa. Diagnosis KSB tipe *morpheaform* akan membutuhkan identifikasi ulang temuan khas KSB, seperti nekrosis sel individual, angka mitosis dan artefak retraksi stroma. Selain itu, tali tumor pada KSB tipe *morpheaform* menunjukkan angulasi tajam yang cukup khas. Melanoma desmoplastik dikaitkan dengan temuan lesi melanosit in situ pada epidermis di atasnya dan agregasi limfoid nodular di dalam komponen dermal. Penggunaan p63 (positif pada KSS) dan S100 serta SOX10 (positif dalam melanoma desmoplastik) sangat membantu dalam mendiagnosis kasus-kasus sulit.[11,14]



Gambar 5. Gambaran histopatologi karsinoma sel skuamosa tipe desmoplastik menunjukkan pulau pulau kecil tumor dengan stroma desmoplastic (→).[14]

Keratoakantoma

Gambaran histopatologi keratoakantoma terdiri dari keratinosit matur yang membentuk massa ekso-endofit besar, simetris, dengan invaginasi kawah pusat yang diisi sumbat keratin. Biasanya terdapat penopang epidermis normal di sekitar massa. Sel-sel tumor memiliki karakteristik sitoplasma merah muda, mengkilap dan tidak tampak pleomorfisme dengan *atypia* yang terlihat pada KSS konvensional. Sebagian besar keratoakantoma menunjukkan persebaran neutrofil dan eosinofil, terkadang membentuk mikroabses. Temuan karakteristik adalah adanya serat elastis berlubang. Infiltrat inflamasi dan pulau-pulau kecil sel tumor terdapat pada dasar dermis tanpa adanya infiltrasi lesi. Diagnosis banding histologis untuk keratoakantoma mencakup KSS konvensional yang terdiferensiasi dengan baik dan hiperplasia pseudoepitel dalam kondisi inflamasi atau reaktif.[15]



Gambar 6. Gambaran histopatologi keratoakantoma.
A) Fase proliferatif. Struktur hiperproliferasi infundibulokistik multiple disertai hiperkeratosis.
B) Fase matur. Gambaran keratin debris dengan tepi epidermal *collarette.*
C) Fase Regresi. *Central keratin plug* sejajar dengan garis atrofi epitelium yang mulai mendatar.[15]

Kesimpulan

Gambaran klinis KSS bervariasi dan bergantung pada letak anatomi serta subtipenya. Secara umum gambaran klinisnya dapat berupa papul, plak ataupun nodul eritematosa dengan skuama diatasnya pada daerah yang terpapar sinar matahari. Penegakan diagnosis yang tepat terutama pada stadium awal penyakit dapat membantu meningkatkan angka harapan hidup pasien. Pemeriksaan histopatologi merupakan standar baku emas dalam penegakan diagnosis KSS. Pada pemeriksaan histopatologi KSS, secara umum akan ditemukan adanya kumpulan sel epitel gepeng yang bersarang, muncul dari lapisan epidermis menuju dermis. Sel-sel ganas memiliki ukuran besar dengan sitoplasma eosinofilik dengan inti sel besar dan vesikuler. Seringkali dijumpai gambaran *keratin pearl* sebagai bentuk keratinisasi. Penting untuk mengetahui beberapa varian histopatologi dari KSS agar dapat menentukan diagnosis dan prognosis dengan tepat

.

Daftar Pustaka

1. Que SK, Zwald FO, Schmults CD. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. Journal of the American Academy of Dermatology. 2018 Feb 1;78(2):237-47.
2. Bray F, Ferlay J, 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: A Cancer Journal For Clinicians. 2018 Nov;68(6):394-424.
3. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. Dermatology and Therapy. 2017 Jan;7(1):5-19.
4. Perhimpunan Dokter Spesialis Kulit dan Kelamin Indonesia (PERDOSKI). Panduan praktik klinis bagi dokter spesialis dermatologi dan venereologi indonesia. Jakarta, 2021.
5. Muzic JG, Schmitt AR, Baum CL, et al. Incidence and trends of basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma: a population-based study in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. Mayo Clin Proc. 2017;92:890-898.
6. Widiawaty, Rihatmadja, Djurzan. Metode pemeriksaan pada sistem TNM untuk karsinoma sel skuamosa kulit. JIK. 2016;5–16.
7. Patterson JW. Weedon's skin pathology E-book 5th Edition. Elsevier Health Sciences; 2021.
8. Waldman A, Schmults C. Cutaneous squamous cell carcinoma. Hematology/Oncology Clinics. 2019 Feb 1;33(1):1-2.
9. Zwald FO, Brown M. Skin cancer in solid organ transplant recipients: advances in therapy and management: part II. management of skin cancer in solid organ transplant recipients. J Am Acad Dermatol. 2011;65(2):263–79.
10. Jaju PD, Ransohoff KJ, Tang JY, et al. Familial skin cancer syndromes: increased risk of nonmelanotic skin cancers and extracutaneous tumors. J Am Acad Dermatol. 2016;74(3):437–51.
11. Parekh V, Seykora JT. Cutaneous squamous cell carcinoma. Clinics in laboratory medicine. 2017 Sep 1;37(3):503-25.
12. Palaniappan V, Karthikeyan K. Bowen's disease. Indian Dermatology Online Journal. 2022 Mar;13(2):177.
13. Lee AH. Recent developments in the histological diagnosis of spindle cell carcinoma, fibromatosis and phyllodes tumour of the breast. Histopathology. 2008;52(1):45-57.
14. Seal A, Zloty D. Desmoplastic squamous cell carcinoma: case presentation and literature review. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2008 Sep;12(5):243- 5.
15. Tisack A, Fotouhi A, Fidai C, Friedman BJ, Ozog D, et al. A clinical and biological review of keratoacanthoma. British Journal of Dermatology. 2021;185(3):487-98