



Original Research Paper

ANALISIS KORELASI DATA KLINIKOPATOLOGI DENGAN SUBTIPE HISTOPATOLOGI KARSINOMA SEL BASAL RISIKO RENDAH

Alfina Putri Assyifahani¹, Oke Kadarullah^{1,2}, Apriludin^{1,3}, Ira Citra Ningrom¹

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto¹

Rumah Sakit PKU Muhammadiyah Gombong²

Rumah Sakit Umum Daerah Salatiga³

Email Corresponding:

alfinahani00@gmail.com

Page : 7-13

Kata Kunci :

Karsinoma sel basal,
klinikopatologi, histopatologi

Keywords:

*Basal cell carcinoma,
clinicopathology, histopathology*

Article History:

Received: 26-07-2023

Revised: 22-08-2023

Accepted: 13-08-2023

ABSTRAK

Karsinoma sel basal merupakan kanker kulit yang paling umum di dunia dengan 70-80% kasus dan diklasifikasikan melalui pemeriksaan histopatologi menjadi subtipe risiko rendah dan risiko tinggi. Subtipe risiko rendah umumnya ditemukan pada pasien berusia lebih dari 60 tahun pada bagian tubuh yang rentan terpapar sinar matahari. Informasi hasil pemeriksaan pasien dicatat sebagai data klinikopatologi dalam rekam medis yang mencakup data demografi pasien, data administratif berisi tanggal diagnosis, riwayat pekerjaan, dan data patologis keganasan meliputi lokasi, stadium, diameter, dan tindakan yang akan dan dilakukan. Penelitian ini bertujuan menganalisis korelasi data klinikopatologi dengan subtipe histopatologi karsinoma sel basal risiko rendah di Rumah Sakit Umum Daerah Kabupaten Temanggung. Penelitian ini menggunakan observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* menggunakan data sekunder dari data rekam medis. Hasil penelitian didapatkan 59 pasien dengan 76,2% berusia ≥ 60 tahun, 57,7% perempuan, 71,1% petani, 77,9% tumor berlokasi di area H, 86,4% berukuran $\leq 1,9$ cm, dan 79,7% subtipe nodular. Terdapat korelasi yang signifikan (*p-value* 0,036) antara usia ≥ 60 tahun dan subtipen histopatologi karsinoma sel basal risiko rendah. Tidak terdapat hasil signifikan pada jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor, dan ukuran tumor dengan subtipen histopatologi KSB risiko rendah (*p-value* 0,124; 0,053; 0,343; dan 0,557).

ABSTRACT

*Basal cell carcinoma is the most common skin cancer worldwide, accounting for 70-80% of cases and is classified by histopathologic examination into low-risk and high-risk subtypes. The low-risk subtype is generally found in patients over 60 years of age on sun-exposed parts of the body. Information on patient examination results is recorded as clinicopathologic data in the medical record including patient demographic data, administrative data including date of diagnosis, work history, and pathologic data of malignancy including location, stage, diameter, and measures to be and performed. This study aims to analyze the correlation of clinicopathological data with histopathological subtypes of low-risk basal cell carcinoma at Temanggung Regency Regional General Hospital. This study used analytical observations with cross-sectional approach using secondary data from medical records. The results showed 59 patients with 76.2% aged ≥ 60 years, 57.7% female, 71.1% farmers, 77.9% tumors located in area H, 86.4% ≤ 1.9 cm in size, and 79.7% nodular subtype. There was a significant correlation (*p-value* 0.036) between age ≥ 60 years and histopathologic subtype of low-risk basal cell carcinoma. There were no significant results for sex, occupation, tumor location, and tumor size with histopathologic subtype of low-risk basal cell carcinoma (*p-value* 0.124; 0.053; 0.343; and 0.557).*

Published by:

Tadulako University,
Managed by Faculty of Medicine.
Email: tadulakomedika@gmail.com

Address:

Jalan Soekarno Hatta Km. 9. City of
Palu, Central Sulawesi, Indonesia

PENDAHULUAN

Kanker kulit merupakan suatu pertumbuhan abnormal pada sebagian lapisan

kulit. Karsinoma sel basal (KSB) adalah kanker kulit pada membran basal lapisan epidermis yang paling umum terjadi.^{1,2} Dari seluruh kasus

kanker kulit di dunia, 70-80% kasus didominasi oleh KSB dan insidensinya tahun 2020 mencapai 1.414.259 kasus atau 7,3% dari seluruh kasus kanker baru di dunia. Angka mortalitas KSB rendah dengan angka kesembuhan tinggi jika diberikan pengobatan yang tepat, tetapi KSB memiliki angka morbiditas yang tinggi³.

Etiologi dan faktor risiko utama KSB yaitu paparan sinar UV, terutama sinar UVB. Faktor risiko lain seperti usia, jenis kelamin, riwayat KSB sebelumnya, serta pekerjaan di luar ruangan². Karsinoma sel basal sering kali ditemukan pada area tubuh yang rentan terpapar sinar matahari seperti kepala dan leher⁴.

Patogenesis KSB terjadi pada proses yang disebut *Hedgehog Signaling Pathway* (HSP) yang berperan dalam mengatur proliferasi dan perkembangan sel. Mutasi pada HSP akibat radiasi sinar UVB akan merusak DNA. Akibatnya regulator negatif suppressor of the fused protein terhambat dan meningkatkan transkripsi GLI dan PTCH, *transforming growth factor beta* (TGFB) serta BCL-2 yang menimbulkan proliferasi dan diferensiasi sel berlebihan⁵⁻⁷.

Penegakkan diagnosis KSB perlu dilakukan pemeriksaan histopatologi. Subtipe KSB dapat dilihat melalui pemeriksaan histopatologi dan dibagi berdasarkan risiko kekambuhannya⁸. Subtipe KSB risiko rendah yaitu nodular, superfisial, *pigmented*, infundibulosistik, dan fibroepitel. Subtipe KSB risiko tinggi yaitu mikronodular, *infiltrating*, *sclerosis/morphoeic*, dan basosquamous^{6,9}. Beberapa rekomendasi untuk KSB yaitu eksisi, *micrographic surgery*, *curettage* atau *electrodessication*, bedah dingin, *topical treatment*, dan *laser therapy*¹⁰.

Data mengenai informasi pasien dan penyakitnya terutama pasien dengan pemeriksaan histopatologi karena keganasan akan dicatat sebagai data klinikopatologi yang

tersimpan bersama data rekam medis dan mencakup data patologis keganasan meliputi lokasi, stadium, diameter, dan tatalaksana^{11,12}.

Kabupaten Temanggung sebagai salah satu wilayah dataran tinggi di Jawa Tengah yang sebagian besar penduduknya bekerja di sektor pertanian, kehutanan, dan perkebunan, memiliki risiko yang tinggi terpapar sinar matahari^{13,14}. RSUD Kabupaten Temanggung memiliki tugas memberikan pelayanan kesehatan dan menjadi tempat rujukan termasuk kasus KSB¹⁵.

Berdasarkan penjelasan tersebut, penduduk Kabupaten Temanggung memiliki faktor potensial pemicu kekambuhan KSB risiko rendah. Data klinikopatologi yang mencakup usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi tumor, dan ukuran tumor dapat menjadi petunjuk faktor risiko yang berpengaruh pada risiko kekambuhan KSB. Oleh karena itu, peneliti tertarik mengetahui korelasi antara data klinikopatologi dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah di RSUD Kabupaten Temanggung.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini termasuk dalam jenis observasional analitik dengan pendekatan *cross-sectional* pada data sekunder dari rekam medis yang bertujuan untuk mengetahui korelasi data klinikopatologi dengan subtipe histopatologi karsinoma sel basal. Pasien karsinoma sel basal di RSUD Kabupaten Temanggung merupakan populasi penelitian yang selanjutnya dilakukan pengambilan sampel menggunakan teknik *consecutive sampling* dengan kriteria inklusi pasien yang terdiagnosis KSB risiko rendah tahun 2017-2022. Kriteria eksklusi pasien yang terdiagnosis KSB risiko tinggi. Jumlah populasi didapatkan 69 pasien dan didapatkan jumlah sampel yang memenuhi kriteria sebanyak 59 pasien. Data klinikopatologi yang mencakup usia, jenis kelamin, pekerjaan, lokasi

dan ukuran tumor serta hasil pemeriksaan histopatologi berupa subtipe KSB risiko rendah diambil dari rekam medis pasien. Analisis data hasil menggunakan *software* JASP 0.16.1.0. Penelitian dilaksanakan setelah mendapatkan persetujuan etik dengan nomor KEPKK/FK/022/III/2023 dari Komisi Etik Penelitian Kedokteran dan Kesehatan (KEPKK) Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Purwokerto.

HASIL

Tabel 1. Karakteristik Pasien Karsinoma Sel Basal Risiko Rendah

Karakteristik	Jumlah (n)	Persen (%)
Usia		
≤59 tahun	14	23,8
≥60 tahun	45	76,2
Jenis Kelamin		
Laki-laki	25	42,3
Perempuan	34	57,7
Pekerjaan		
ASN	1	1,7
Buruh	7	11,9
Pedagang	5	8,5
Pensiunan	4	6,8
Petani	42	71,1
Lokasi Tumor		
Area H	46	77,9
Area M	13	22,1
Ukuran Tumor		
≤1,9 cm	51	86,4
≥2 cm	8	13,6
Subtipe		
Nodular	47	79,7
Superfisial	10	16,9
Pigmented	2	3,4
Infundibulosistik	-	-
Fibroepitel	-	-

Berdasarkan **Tabel 1**, sebagian besar pasien KSB risiko rendah berusia ≥60 tahun sebanyak 45 pasien (76,2%) dibandingkan pasien berusia ≤59 tahun sebanyak 14 pasien (23,8%). Mayoritas pasien berjenis kelamin perempuan yaitu 34 pasien (57,7%), sedangkan pasien laki-laki sebanyak 25 pasien (42,3%).

Pekerjaan dari sebagian besar pasien yaitu petani sebanyak 42 pasien (71,1%), 7 buruh (11,9%), 5 pedagang (8,5%), 4 pensiunan (6,8%), dan 1 ASN (1,7%).

Berdasarkan lokasi tumor yang dibagi menjadi area H sebanyak 46 pasien (77,9%) dan area M sebanyak 13 pasien (22,1%). Area H mewakili telinga, kelopak mata, wajah tengah, hidung, dagu, bibir, dan kaki. Area M mewakili kulit kepala, dahi, dan pipi.

Sebagian besar tumor berukuran ≤1,9 cm sebanyak 51 pasien (86,4%) dan 8 pasien (13,6%) berukuran ≥2 cm.

Subtipe histopatologi KSB yang ditemukan hanya ada 3 subtipe yaitu subtipe nodular sebanyak 47 pasien (79,7%), superfisial 10 pasien (16,9%), dan pigmented 2 pasien (3,4%).

Berdasarkan **Tabel 2**, pada 47 pasien subtipe nodular, ditemukan 37 pasien berusia ≥60 tahun (78,7%) dan 10 pasien berusia ≤59 tahun (21,3%). Pada subtipe superfisial 2 pasien berusia ≤59 tahun (100%). Pada subtipe *pigmented* 8 pasien berusia ≥60 tahun (80%) dan 2 pasien berusia ≤59 tahun (20%). Hasil analisis uji *chi-square* didapatkan *p-value* 0,036 menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara usia dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah.

Berdasarkan jenis kelamin, pada 47 pasien subtipe nodular diantaranya 26 perempuan (55,3%) dan 21 laki-laki (44,7%). Pada subtipe superfisial hanya 2 perempuan (100%) dan pada subtipe *pigmented* terdapat 6 perempuan (60%) dan 4 laki-laki (40%). Hasil analisis uji *chi-square* didapatkan *p-value* 0,376 menunjukkan bahwa korelasi jenis kelamin dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah tidak signifikan.

Berdasarkan pekerjaan, pada subtipe nodular ditemukan 34 petani (72,3%), 6 buruh (12,8%), 4 pensiunan (8,5%), 2 pedagang (4,3%), dan 1 ASN (2,1%). Pada subtipe superfisial hanya 2 petani (100%) dan subtipe *pigmented* didapatkan 6 petani (60%), 3 pedagang (30%), dan 1 buruh (10%). Hasil analisis uji *chi-square* didapatkan *p-value* 0,450 menunjukkan bahwa korelasi pekerjaan dengan subtipe histopatologi KSB risiko

rendah tidak signifikan

Tabel 3. Korelasi Data Klinikopatologi Dengan Subtipe Histopatologi KSB Risiko Rendah

Variabel	Nodular		Superfisial		<i>Pigmented</i>		value*
	n	%	n	%	n	%	
Usia							
≤59 tahun	10	21,3	2	100	2	20	0,036
≥60 tahun	37	78,7	0	0	8	80	
Jenis Kelamin							
Laki-laki	21	44,7	0	0	4	40	0,376
Perempuan	26	55,3	2	100	6	60	
Pekerjaan							
ASN	1	2,1	0	0	0	0	0,450
Buruh	6	12,8	0	0	1	10	
Pedagang	2	4,3	0	0	3	30	
Pensiunan	4	8,5	0	0	0	0	
Petani	34	72,3	2	100	6	60	
Lokasi Tumor							
Area H	34	72,3	2	100	10	100	0,119
Area M	13	27,7	0	0	0	0	
Ukuran Tumor							
≤1,9 cm	40	85,1	2	100	9	90	0,781
≥2 cm	7	14,9	0	0	1	10	

Berdasarkan lokasi tumor, subtipe nodular paling umum ditemukan di area H pada 34 pasien (72,3%) dan area M pada 13 pasien (27,7%). Pada subtipe superfisial dan subtipe *pigmented* hanya ditemukan KSB di area H pada 2 pasien (100%) dan 10 pasien (100%). Hasil analisis uji *chi-square* didapatkan *p-value* 0,119 menunjukkan bahwa korelasi lokasi tumor dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah tidak signifikan.

Berdasarkan ukuran tumor, subtipe nodular paling banyak berukuran ≤1,9 cm pada 40 pasien (85,1%) dan ≥2 cm pada 7 pasien (14,8%). Pada subtipe superfisial hanya ditemukan tumor berukuran ≤1,9 cm pada 2 orang (100%). Pada subtipe *pigmented* ditemukan tumor berukuran ≤1,9 cm pada 9 orang (90%) dan 1 orang (10%) berukuran ≥2 cm. Hasil analisis uji *chi-square* didapatkan *p-value* 0,781 menunjukkan bahwa korelasi ukuran tumor dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah tidak signifikan.

PEMBAHASAN

Pada penelitian mengenai korelasi data klinikopatologi dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah di RSUD Kabupaten Temanggung didapatkan mayoritas pasien

KSB risiko rendah berusia ≥60 tahun. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Tiyawatanaroj et al. (2021) bahwa sebagian besar pasien yang terdiagnosis KSB berusia >60 tahun¹⁶. Hal ini berkaitan dengan faktor risiko KSB yaitu usia lebih tua akan terjadi penurunan kemampuan untuk memperbaiki DNA yang rusak akibat paparan sinar UV dan penurunan densitas pada melanosit⁹.

Paparan sinar UV kronis maupun intermiten dan intens berkontribusi pada berkembangnya KSB terutama subtipe nodular dan superfisial. Kedua subtipe tersebut termasuk dalam parameter KSB risiko rendah kekambuhannya terutama jika KSB yang ditemukan tanpa tanda risiko kekambuhan tinggi seperti lokasi tumor berada di area L berukuran ≥2 cm, area M ≥1 cm, dan area H, batas tumor tidak jelas, pernah mengalami

rekurensi, kondisi imunosupresan, pernah mendapat terapi sebelumnya, serta adanya invasi perivaskuler dan perineural^{4,6}. Hasil analisis menunjukkan *p-value* 0,036 menunjukkan bahwa terdapat korelasi yang signifikan antara usia dengan subtipe histopatologi karsinoma sel basal.

Perempuan lebih banyak mengalami KSB risiko rendah dibandingkan laki-laki. Hasil ini sejalan dengan penelitian oleh Tiyawatanaroj et al. (2021) bahwa perempuan lebih banyak mengalami KSB. Tetapi berbanding terbalik dengan penelitian oleh Maradong et al. (2021) yang menunjukkan laki-laki lebih banyak mengalami KSB¹⁷. Faktor risiko pada perempuan dapat diakibatkan penggunaan kontrasepsi oral, tempat tinggal di pedesaan sehingga perempuan banyak melakukan pekerjaan di bidang pertanian dan merawat ternak, serta pekerjaan dapur⁵. Sedangkan pada pria, dapat diakibatkan faktor pekerjaan seperti petani sehingga mengalami paparan sinar matahari yang cukup tinggi dan lama, serta kondisi tubuh seperti rambut yang lebih tipis atau pendek bahkan botak¹⁸. Faktor-faktor risiko dari masing-masing jenis kelamin berpengaruh pada KSB dengan risiko kekambuhan yang tinggi.

Mayoritas pekerjaan pasien KSB risiko adalah petani, baik perempuan maupun laki-laki. Hal ini sejalan dengan penelitian Maradong et al. (2021) bahwa petani merupakan paling banyak mengalami KSB dengan 92 kasus dari 193 kasus karena petani mengalami paparan sinar matahari yang lebih lama dan intens sehingga risikonya semakin tinggi. Faktor risiko lain pada petani yaitu paparan pestisida, pelarut organik dan nonorganik, senyawa organofosfat, paparan radiasi pengion, dan *skin burns*¹⁹. Faktor tersebut akan meningkatkan risiko kekambuhan KSB sehingga pekerjaan berpengaruh pada tingginya risiko kekambuhan pada KSB.

Lokasi anatomic kemunculan KSB risiko rendah berada di area H dan area M. Area H lebih sering mengalami KSB risiko rendah, hal ini sesuai dengan penelitian Tiyawatanaroj et al. (2021) bahwa kasus tertinggi KSB terjadi di area H, diikuti area M. Hal ini diakibatkan paparan sinar UV seringkali tidak merata pada tubuh dan bagian tubuh lain tidak terlindungi pakaian⁶. Lokasi ini akan berpengaruh pada risiko kekambuhan KSB.

Sebagian besar tumor KSB risiko rendah yang ditemukan berukuran $\leq 1,9$ cm. Hal ini sejalan dengan penelitian Toha et al. (2019) bahwa lebih banyak kelompok ukuran tumor $\leq 1,9$ cm yang ditemukan. Ukuran tumor lebih berpengaruh pada tingkat metastatik dan tingkat kekambuhan dari KSB. Berdasarkan kriteria Walling, tumor yang berukuran 2,5-3,0 cm mempengaruhi tingkat agresifitas KSB⁹.

Keterbatasan dalam penelitian ini yaitu data yang tercatat pada rekam medis laboratorium patologi anatomi kurang spesifik dan informasi mengenai paparan sinar UV serta kebiasaan dan pola hidup yang dapat memicu karsinogenesis seperti merokok.

KESIMPULAN DAN SARAN

Subtipe nodular merupakan subtipe KSB risiko rendah paling umum ditemukan. Terdapat korelasi yang signifikan antara usia ≥ 60 tahun dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah. Tidak terdapat korelasi yang signifikan antara jenis kelamin, pekerjaan, lokasi dan ukuran tumor dengan subtipe histopatologi KSB risiko rendah.

Penelitian lebih lanjut diharapkan menggali data primer yang mencakup durasi kerja harian, riwayat KSB sebelumnya, dan penggunaan tabir surya serta kebiasaan yang memicu karsinogenesis seperti merokok.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada seluruh pihak dari RSUD Kabupaten Temanggung dan dosen

yang telah bekerja sama dan berkontribusi dalam penelitian ini hingga selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. Wilvestra S, Lestari S, Asri E. Retrospective Study of Skin Cancer at The Dermatology and Venerology clinic Dr. M. Djamil Padang 2015-2017. *J Kesehat Andalas.* 2018;7(Supplement 3):47-49.
2. McDaniel B, Bermudez R. Epitheliomas, Basal Cell. *StatPearls.* 2018;2(73):161-168. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482439/>
3. World Cancer Research Fund International. Skin cancer statistics. Published 2020. Accessed June 14, 2022. <https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/>
4. Sundoro H, Ibnu Alferraly T, Delyuzar D, Soekimin D, S Lukito J, Imelda Laksmi L. Relationship Between Clinicopathological Data With Basal Cell Carcinoma Histopathology Subtypes. *Int J Res Publ.* 2021;90(1):393-403. doi:10.47119/ijrp1009011220212543
5. Gangan R. Basal cell carcinoma : Epidemiology. 2022;4(2):157-163. doi:10.25259/JSSSTD
6. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, et al. Basal cell carcinoma. *J Skin Cancer.* 2021;8(1):1-6. doi:10.5220/0008149500050008
7. Habashy S, Jafri A, Osman HO, Thomas NE, Udekwu S, Heindl SE. Hedgehog Pathway Inhibitors: Clinical Implications and Resistance in the Treatment of Basal Cell Carcinoma. *Cureus.* Published online 2021. doi:10.7759/cureus.13859
8. Tan ST, Ghaznawie M, Reginata G. Deteksi Dini Karsinoma Sel Basal. 2016;10(2):61-66.
9. Toha SS, Rahman A, Mochtar M, et al. Kejadian Karsinoma Sel Basal di RSUD Dr. Moewardi Surakarta Berdasarkan Subtype Histopatologi menurut Jenis Kelamin, Usia, Lokasi Anatomi, Diameter Tumor. *Cermin Dunia Kedokt.* 2019;46(4):256-260. <http://www.cdkjournal.com/index.php/CDK/article/view/490>
10. Fania L, Didona D, Morese R, et al. Basal cell carcinoma: From pathophysiology to novel therapeutic approaches. *Biomedicines.* 2020;8(11). doi:10.3390/biomedicines8110449
11. Farlex. Clinicopathological. Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing. Published 2012. Accessed December 25, 2022. <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/clinicopathological>
12. Budi SC. Sistem Pencatatan Data Pasien Kanker Di Rsup Dr.Sardjito. *J Manaj Inf Kesehat Indones.* 2014;2(1). doi:10.33560/.v2i1.32
13. Dinas Perumahan Rakyat dan Kawasan Pemukiman. Profil Kondisi Geografis Kabupaten Temanggung. Published 2021. Accessed November 13, 2022. http://mapgeo.id:8826/umum/detail_kondisi_geo/33
14. Media Center Temanggung. 76 Persen Usia Kerja di Temanggung Masuk Kelompok Angkatan Kerja. Media Center Temanggung. Published 2020. Accessed November 13, 2022. <https://mediacenter.temanggungkab.go.id/berita/detail/76-persen-usia-kerja-di-temanggung-masuk-kelompok-angkatan-kerja>
15. RSUD Temanggung. SEJARAH RSUD KABUPATEN TEMANGGUNG. Published 2021. Accessed November 13, 2022. <https://rsud.temanggungkab.go.id/index.php/home/halaman/122/sejarah-rsud-kab.temanggung/>
16. Tiyawatanaroj A, Sudtikoonaseth P, Chayangsue O. Basal cell carcinoma trends in Thailand: a 10-year retrospective study of demographic, clinical and histopathological features. *Dermatology Reports.* 2021;14:15-18. doi:10.4081/dr.2022.9413
17. Maradong R, Yahya YF, Toruan TL. Characteristic of Basal Cell Carcinoma in Tertiary Health Care. 2021;(Rcd

- 2018):5-8.
doi:10.5220/0008149500050008
18. Demirseren DD, Ceran C, Aksam B, Demirseren ME, Metin A. Basal Cell Carcinoma of the Head and Neck Region: A Retrospective Analysis of Completely Excised 331 Cases. *J Skin Cancer.* 2014;2014:1-6.
doi:10.1155/2014/858636
19. Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusiński P, et al. Basal cell carcinoma in farmers: an occupation group at high risk. *Int Arch Occup Environ Health.* 2016;89(3):497-501.
doi:10.1007/s00420-015-1088-0