



الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

السرطانة قاعدية الخلايا

دراسة سريرية وتشريحية مرضية في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق خلال عامي 2011 – 2012 م

Basal Cell Carcinoma Clinical and Histopathological Study in Dermatology Diseases Hospital – Damascus University 2011-2012

بحث علمي مقدّم لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في اختصاص الأمراض الجلدية والزهرية
أعد في قسم الأمراض الجلدية والزهرية

إعداد :

د. ماويه زياد بيرقدار

برئاسة

إشراف :

رئيس قسم الأمراض الجلدية والزهرية :

د. فايز الدغلاوي

د. لينة الحاج إبراهيم

1433 هـ - 2012 م

مخطط البحث

أولاً . الدراسة النظرية

الصفحة	الموضوع
4	— مقدمة.....
4	— تعريف
4	— المرادفات.....
4	— لمحة تاريخية.....
6	— وبائيات وسببيات.....
12	— المنشأ النسجي.....
14	— المظاهر فوق البنيوية للسرطانة قاعدية الخلايا.....
16	— الخواص الكيماوية الحيوية.....
17	— الكيمياء المناعية النسيجية.....
19	— مميزات النمو في السرطانة قاعدية الخلايا.....
21	— البيولوجيا المناعية للسرطانة قاعدية الخلايا.....
25	— الأساس الوراثي للسرطانة القاعدية.....
28	— الأشكال السريرية للسرطانة قاعدية الخلايا.....
37	— السرطانة القاعدية عند الأطفال.....
37	— السرطانة القاعدية الناشئة على وحة زهمية.....
39	— السرطانة القاعدية في المرضى السود.....
39	— التشريح المرضي.....
49	— سير السرطانة القاعدية.....
51	— السرطانة القاعدية الناكسة.....
52	— العلاج.....
53	— المتابعة.....
54	— الوقاية.....

الصفحة	الموضوع
ثانياً . الدراسة العملية	
56	— مبررات البحث
56	— هدف مشروع البحث
57	— الطرق والمواد المستخدمة في البحث
63	— النتائج
75	— المقارنة مع الدراسات المحلية والعالمية
ثالثاً - ملخص النتائج	
رابعاً - الخلاصة	
خامساً - التوصيات والمقترحات	
سادساً - المراجع	

الدراسة النظرية

Literature Review

1

مقدمة^[1] :

يحرز سرطان الجلد اللاميلاني معدل الوقوع الأعلى بين الأورام في العالم، وبالتالي هو من الأسباب الرئيسية للمراضة، ولكنه بالمقابل يترافق مع إماتة منخفضة نسبياً. وإذا علمنا أن السرطانة قاعدية الخلايا هي السرطان اللاميلاني الأشيع، ندرك أهمية تنمية الخبرة الضرورية واللازمة لتشخيص ومعرفة وبائيات هذا التنشؤ.

تعريف^[2] :

السرطانة قاعدية الخلايا (س ق خ) هي ورم خبيث يصيب الجلد، يعتقد أنه ينشأ من الجراب الشعري، تبدي خلاياه تشابهاً شكلياً مع الخلايا غير المتميزة نسبياً للطبقة القاعدية في البشرة، وبالرغم من أنه سرطان، إلا أنه غازٍ موضعياً فقط ونادراً ما ينتقل.

المرادفات^[3]:

basal cell epitheliom	الظهاروم قاعدي الخلايا
Basalioma	القاعدوم
Rodent Ulcer	القرحة القارضة
jacobi Ulcer	قرحة جاكوبي
Rodent Carcinoma	السرطانة القارضة

وإن مصطلح السرطانة قاعدية الخلايا قد فضل على المترادفات الأخرى، وأقر من قبل معظم السريريين والمشرحين المرضيين.

وإن هذا المصطلح قد صيغ من التشابه النسيجي للخلايا الورمية مع خلايا الطبقة القاعدية للبشرة والملحقات.

لمحة تاريخية:

لقد كان لـ Jacob^[4] الفضل في وصف السرطانة قاعدية الخلايا في الجلد عام 1827، إلا أن هذه السرطانة أخذت هويتها تماماً ونوقشت مظاهرها النسيجية وتميزت

عن الأورام البشروية الأخرى عام 1902 وذلك عندما قدم Krompecher^[4] وصفاً دقيقاً لعدد من السرطانات قاعدية الخلايا.

لمحة سريرية:

تصيب السرطانة قاعدية الخلايا كلا الجنسين إلا أنها تسيطر عند الرجال الذين يتجاوزون نصف الحالات^[6].

توجد الآفات غالباً على الوجه (85% على الرأس والعنق) خاصة على الأنف (25 - 30%). وإن الجبهة، والأذنين، وحول العينين والوجنتين أيضاً هي نواحي شائعة للإصابة، يعتبر أعلى الجذع ناحية شائعة للإصابة بالإضافة إلى الرأس والعنق حيث قد تحدث آفات متعددة بنفس الوقت، على أية حال يمكن أن يصاب أي جزء من الجسم.

ولوحظ أن معدل وقوع (س ق خ) على الساقين عند النساء أعلى بـ 3 مرات منه عند الرجال^[7].

يندر نسبياً حدوث (س ق خ) على ظهر اليدين بينما يشيع التعرض للشمس وحدث التقرانات الضيائية والسرطانة شائكة الخلايا، حيث سجلت السرطانة الشائكة الخلايا حدوثاً على ظهر اليد أكثر من س ق خ بـ 3 مرات. هذا وإن حدوث س ق خ على الأغشية المخاطية مشكوك به، والأمثلة المسجلة في الأدب الطبي من المحتمل أنها ameloblastoma^[4 8].

رغم حدوث (س ق خ) بأي عمر، إلا أن أكثر من ¾ المرضى هم فوق الأربعين عاماً^[1]، تحدث 95% من حالات (س ق خ) في المجال العمري 40 - 79 سنة^[9]. ويعتقد أن 40% تقريباً من مرضى (س ق خ) سيطورون آفة مشابهة واحدة أو أكثر خلال 10 سنوات^[10]. هذا وتوجد للسرطانة قاعدية الخلايا عدة أشكال سريرية وإن تمييزها ضروري ليس فقط من أجل التشخيص بل من أجل التدبير أيضاً وسنأتي على ذكرها لاحقاً.

وبائيات وسببيات:

يوجد انتشار واسع لسرطان الجلد خاصة السرطانة قاعدية الخلايا.

تشكل سرطانات الجلد اللاميلانية ثلث السرطانات المشخصة في US ، وتؤلف (س ق خ) أكثر من 75% من حالاتها^[2].

لقد ثبت حدوث (900.000 – مليون) حالة جديدة سنوياً للسرطانة قاعدية الخلايا في US^[2]،^[8] أما معدل الوقوع السنوي في US فهو 100000/146^[11].

توجد في الحقيقة اختلافات جغرافية هامة في أنحاء العالم، حيث سجل أعلى معدل وقوع سنوي لـ (س ق خ) في استراليا والذي قدر بـ 100000 /726.

كما لوحظ خلال العقد الماضي زيادة هامة في معدل وقوع (س ق خ) في أوروبا واستراليا و US^[12].

يوجد بالإضافة للعامل الجغرافي العامل العرقي، فهذه السرطانة أشيع لدى العرق الأبيض ولاسيما القوقازيين منهم^[13]، كما حددت دراسة كندية دور العرق الاسكتلندي أو الإيرلندي كعامل خطورة خاص^[14].

في دراسة استرالية من قبل Krinker et al لـ 226 حالة، تم اقتراح أن الورم أشيع لدى المولودين في استراليا أكثر من المهاجرين إليها^[15].

كما سجل العرق السلتي Celtic كعامل خطورة^[16]، وبالمقابل ترافق العرق الأوروبي الجنوبي مع خطورة منخفضة^[15].

بالرغم من أن التعرض للأشعة فوق البنفسجية UV قد اعتبر طويلاً كعامل خطورة أساسي لـ [س ق خ] إلا أن العلاقة السببية الدقيقة بينهما أقل وضوحاً بكثير من السرطانة الشائكة^[17].

والدليل على ذلك، هو توزع الآفات الذي لا يرتبط تماماً بمنطقة التعرض الأعظمي للشمس فالورم شائع على الأجناف عند المآق الأنسي وخلف الأذن، وغير شائع على ظهر اليدين والجبهة^[1]، وبالتالي التعرض للشمس المطول لوحده ليس كافياً لظهور (س ق خ)^[3]. كما أن 20% من (س ق خ) تحدث في مناطق غير معرضة^[18].

من الواضح أن العوامل الناحية، ربما المرتبطة بكثافة ونموذج التجربة الشعرية الزهمية هامة في تحديد توزع الورم، على العكس من ذلك في السرطانة الشائكة حيث يرتبط معدل انتشارها وتوزعها جيداً بـ التعرض لـ UVR^[1].

اقترحت دراسات تفصيلية حديثة أن قصة التعرض الحاد والمتقطع للشمس في الطفولة والمراهقة، خاصة المرافقة لحدوث حرق شمسي شديد، قد تكون عاملاً هاماً في تحديد خطورة (س ق خ) أكثر من التعرض التراكمي لـ UV^[1، 5].

يبدو أيضاً أنه عندما نصل لحد معين من التعرض التراكمي (مستوى الهضبة) فإن أي تعرض إضافي بعده لا يزيد الخطورة أكثر، وبذلك تكون علاقة (س ق خ) مع UVR أقرب لـ الميلاнома الخبيثة منه للسرطانة الشائكة التي ترتبط خطورتها بالتعرض المهني والمتأخر في الحياة^[5، 1].

أما عن آلية عمل UV في إحداث التسرطن، فيعتبر الـ UV مسرطناً كامناً ذا تأثير مبدئي ومعرض وطول الموجة الأكثر فعالية هي في مجال UVB 280 – 320 نانومتر.

وإن التعرض لـ UV يُنقص بشكل مؤقت المقدرة على التحسس تجاه DNCB (داي نتروكلوربنزن) ويسبب أذية تركيبية ووظيفية لخلايا لانغرهاس المقدمة للمستضد.

من المؤكد نظرياً أن الجذور الحرة الناجمة عن تأثير أشعة UV تسبب تبدلات في DNA لا يستطيع الجهاز المناعي المثبط كشفها أو إصلاحها فتدخل الدورة الخلوية دون إصلاح وهو الحدث البشري الأول في ترقى السرطان المحدث بـ UV في الخلية القرنية Keratinocyte^[19].

يوجد دليل قوي على أن الـ PUVA (بسورالين + UVA) تزيد خطورة السرطانتين الشائكة والقاعدية وخاصة عندما تصل الجرعة التراكمية 2000 جول/سم²، مع وجود حساسية نوعية لجلد الناحية التناسلية^[1، 9].

كما تبين وجود خطورة زائدة بعد علاج الصدف بـ قطران و / أو UVB^[20]. ودعم ذلك بدراسة حديثة^[21] على مرضى الصدف المعالجين بـ UV والتي وجدت أن

التعرض لـ UV يعمل كمحرض بدئي للطفرات في المورثة الكابتة للأورام P53 في 1/2 حالات السرطانة قاعدية الخلايا، كما يقترح أن مورثات مثبطة للورم ومورثات ورمية أخرى قد تتأذى بالـ UV وتؤدي لـ (س ق خ).

هذا وقد وجد Halprin et al^[22] عام 1982 في دراسته على 150 مريض صدف لم يعالجوا أبداً بالـ PUVA أن معدل وقوع سرطان الجلد (السرطانة القاعدية والشائكة الخلايا) كان لديهم 1.96 سنوياً، أي 3 أضعاف معدل وقوعه لدى مجموعة الشواهد.

إن التعرض للإشعاع المؤين خاصة الأشعة السينية، الراديوم، والمواد الفعالة شعاعياً سواء الطبيعية منها أو الصناعية قد يحدث (س ق خ) أيضاً^[23].

لذلك يقع الأطباء وأطباء الأسنان والصناعيون والعاملون بالمواد الشعاعية في مجال خطر يتوجب عليهم توخي الحذر منه.

استخدم العلاج الشعاعي سابقاً لعلاج الصدف – الأكزيما – سعة الرأس^[5] وكذلك لعلاج العد^[24]، وكان مسؤولاً عن تطور (س ق خ) بعد عقود عديدة^[2]،^[5].

كما كان يعالج السل سابقاً بإحداث ريح صدرية صناعية للمريض مما يستوجب إجراء تنظير تألقي وصور شعاعية عديدة مما أدى لظهور (س ق خ) متعددة على الجزء المركزي للصدر والظهر بعد فترة كمون وسطية قدرها 25 عاماً^[25].

هذا وقد أجريت دراسة حول دور الإشعاع الكوني عند الطيارين في إحداث (س ق خ) مع متابعة لهم مدة 17 سنة، لم تبد الدراسة زيادة واضحة في خطورة السرطان بسبب الإشعاع الكوني، رغم أن تأثير الإشعاع الكوني على سرطان الجلد لم ينفي بشكل كامل^[26].

كما حدد النمط الظاهري للجلد المرافق لخطورة زائدة لـ السرطانة قاعدية الخلايا وهو:

– لون الجلد الفاتح، نقص القدرة على التصبغ، شعر أشقر أو أحمر، نمش منذ الطفولة، أعداد كبيرة من الوحمات والمرانات الضيائية^[1].

بالمقابل نجد ندرة (س ق خ) لدى العروق الداكنة فهي أقل تواتراً في الصين، اليابان، والشعوب الشرقية الأخرى منه لدى البيض^[1].

يشاهد معدل وقوع زائد لـ (س ق خ) في مرضى الإيدز ومرض زرع الأعضاء رغم أن هذه الزيادة أقل وضوحاً من زيادة حدوث السرطانة الشائكة، إلا أنها عندما تحدث تأتي بعمر أصغر وتكون عدوانية أكثر ومتعددة غالباً^[1]،^[5].

هذا وقد وجدت دراسة حديثة^[27] أن استخدام الستروئيدات الفموية لدى المرضى غير مزدري الأعضاء يزيد خطورة كلٍّ من السرطانين الشائكة والقاعدية لكن هذه الزيادة متوسطة بالنسبة لـ (س ق خ) وكبيرة بالنسبة للشائكة، فقد يسمح التنشيط المناعي المحدث بالستروئيدات بأن تتجو الخلايا الورمية من المراقبة المناعية.

كما ثبت دور الزرنيخ كسبب لـ (س ق خ) خاصة السطحية منها^[1]، إلا أن معظم سرطانات الجلد الناجمة عن تناول الزرنيخ اللاعضوي هي سرطانة شائكة الخلايا والتي تكون غالباً من النمط الموضع (بوفن)^[3]. ويوجد الزرنيخ في مياه الآبار الملوثة، المبيدات الحشرية الزراعية والمنزلية وفي عمليات صهر المعادن كما استخدم سابقاً طبياً للعلاج مثل محلول Fowler، لكن حالياً لا يستعمل أبداً^[28].

من المسرطنات الكيماوية الأخرى السخام Soot الذي عُرف عندما لوحظ معدل وقوع عال لسرطان جلد الصفن عند منظفي المداخل الشبان^[29].

يوجد حالياً دليل مقنع بأن استخدام مستحضرات حاوية على قطران موضعياً في العلاج يزيد خطورة أي نوع من سرطانات الجلد^[30].

كما ذكر دور التماس مع الزيوت المعدنية ومنتجات احتراق الفحم والحرارة المشعة في إحداث سرطان الجلد^[1].

من المسرطنات الكيماوية للجلد المذكورة وشائعة الاستخدام:

الانترالين – بنزويل بيروكساييد – خردل آزوتي^[31].

إن حدوث (س ق خ) في قرحة مزمنة أو ندبة لقاح أو حرق هو أمر مشاهد ولكن بتواتر أقل بكثير منه في السرطانة الشائكة^[5].

فسر حدوث السرطانة قاعدية الخلايا على الندبة من خلال إحدى النظريات التي تقترح أن التندب يسبب تغيرات في لحمة النسيج الضام تؤدي لنمو السرطانة.

لقد قدر حدوث (س ق خ) في ندبة الحرق بـ 0.3% بينما السرطانة الشائكة بـ 2% ، كما شوهد تطور (س ق خ) في ندبة لقاح بعد فترة كمون 20 — 30 سنة لكن هذا لم يمنع من ظهورها مباشرة في مكان لقاح الجدري الذي لم يشفَ أبداً لذلك أي تغيير غير عادي يحدث مكان التلقيح مباشرة أو بعد سنوات قد يكون تطوراً نحو خباثة^[32].

ذكر دور التحريض الآلي المزمن — خصوصاً نزع الشعر المستمر من نفس المكان — يمكن أن يحرض ظهور (س ق خ) وتسمى حينئذٍ بـ قاعدوم نتف الشعر (Hofmann) Trichotillobasalioma^[33].

لا يوجد دليل واضح ثابت على أن التدخين يؤثر على تطور (س ق خ)^[34]. إلا أن دراسة حديثة^[35] وجدت أن التدخين هو مفتاح لتمييز (س ق خ) باتجاه متليف من خلال زيادة تركيز الخلايا البدنية حول الورم.

لم يبد الغذاء الغني بالدهن دوراً واضحاً في تطور سرطان جلد لاميلاني، لكن بالمقابل ظهر دور وقائي لفيتامين E كمضاد للأكسدة منحل بالدهن وذلك من سرطان جلد لاميلاني^[36].

أما عن فيتامين C فقد اعتبرت منتجاته موضعياً وجهازياً هامة لمواجهة شيخوخة الجلد^[81]، إلا أن دراسة حديثة^[37] وجدت أنه بالرغم من دوره المضاد للأكسدة إلا أنه يعمل على تفكيك هيدروبيروكسيد الدهن مما ينتج عنه منتجات وسيطة من genotoxins داخلية المنشأ تسبب أذية للـ DNA مولدة للطفرات مما يشرح فشل الفيتامين C بجرعات عالية في الاستراتيجية الوقائية الكيماوية ضد السرطان.

لقد استخدم PCR في إحدى الدراسات لكشف دنا HPV في أورام جلد مختلفة وفي الجلد الطبيعي والأجربة الشعرية بهدف كشف دور الفيروسات البشرية الحليمومية في سرطان الجلد^[38] فكانت النتائج كالتالي:

❖ وجدت HPV في 93% من الثآليل الشائعة.

❖ 69% من السرطانة الشائكة الخلايا.

❖ 52% من السرطانة القاعدية الخلوية.

❖ 41% من التقرانات الضيائية.

❖ 31% من بوفن خارج تناسلي.

❖ 22% من شوكون قرني.

❖ 16% من الجلد الطبيعي.

❖ 47% من الأجربة الشعرية.

لم تجد هذه الدراسة نمطاً مسيطراً لـ HPV مسيطر في أي من أورام الجلد، كما أن عدد جينوم HPV في تنشوات السرطانتين القاعدية والشائكة يبدو أقل من واحد لكل خلية سرطانة^[39].

من جهة أخرى سجل Shamanin et al وجود دنا HPV في 60% من السرطانات القاعدية والشائكة في الأفراد المثبتين مناعياً وفي 30% في سرطانات الجلد اللاميلانية لدى الأسوياء مناعياً^[40].

والجدير بالذكر هو حالة سريرية لـ سرطانة قاعدية خلوية متعددة إيجابية HPV على البطن عند سيدة شابة بعمر 29 سنة حامل في الشهر الأول^[41]، كما ظهرت أربعة أورام مشابهة أخرى بعد سنتين خلال حملها الثاني وكلها موضوعة على البطن، أثبت الـ PCR وجود متتاليات دنا HPV^[41].

يبدو تأثير التشوهات التطورية واضحاً في حالات (س ق خ) الناشئة على وحمية زهمية أو هامارتوما ملحقات أخرى^[1، 2، 5].

كما تبدو البشرة المغطية لـ الورم الليفي الجلدي الناسج (ديرماتوفيبروما) مؤهبة لتطور (س ق خ)^[42، 43]. هذا وذكر حدوث (س ق خ) في التقران المثلثي لذلك يجب الفحص النسيجي للتقران المثلثي عند حدوث أي تبدل سريري^[44، 45].

سجلت (س ق خ) في توائم حقيقية^[50]، كما أن بعض الأفراد لديهم خطورة أعلى وراثياً بسبب عيوب عود إصلاح DNA مثل مرضى جفاف الجلد المصطبغ^[51].

أكدت دراسات عديدة على الدور البيولوجي الهام للعينة الانتاشية البدئية Primitive Cells بتطور الأورام وخاصة السرطانة قاعدية الخلايا – الميلائوما – سرطان الثدي كما وجدت ضمن الأعشاش الورمية لـ الغرن الوعائي (أنجيوساركوما)^[52]. كما وجدت دراسة أخرى^[53] أن زيادة كثافة تواجد الخلايا البدئية الأدمية هو عامل مؤهب هام لتطور (س ق خ) عند البشر كما هو الحال في ذراري الفئران وذلك بإبداء التنشيط المناعي التالي لـ UV ومن ثم السماح ببيئة مناسبة لتطور (س ق خ)^[54].

المنشأ النسجي:

لقد صرح Krompecher^[55] عام 1903، الواصف الأصلي للسرطانة قاعدية الخلايا أن هذا الورم يعتبر سرطان الخلايا القاعدية للبشرة، وبأن الأورام التي تبدي ميلاً باتجاه تشكيل غدي تشابه قدرة الخلايا القاعدية على تشكيل بنى غدية.

وحسب رأي Koehler و Geschichter^[56] فإن الخلايا القاعدية ذات القدرة على التطور إلى خلايا غدية، هي فقط التي تؤدي لنشوء وتطور (س ق خ)، ولذلك اقترحوا تسميتها سرطانة ملحقات.

قدم Mallory^[57] رأياً بأن (س ق خ) هي سرطانة خلايا مطرق الشعر وفي عام 1914 أبدى Adamson^[58] – وهو المؤلف الأول الذي عبر عن شكه بأن (س ق خ) هي سرطانة – رأيه بأن الظهارومات قاعدية الخلايا هي أورام وحمانية، تنشأ من بؤرة جنينية متأخرة، وهي عادة جريبات شعرية زهمية جنينية، وطبقت وجهة النظر هذه على وحة الخلية القاعدية وحيدة الجانب الخطية الموجودة عادة منذ الولادة ولقد توصل العديد من الباحثين إلى مثل هذه الاستنتاجات أمثال: Wallace و Halpert^[59] الذين صرحوا عام 1950 بأنهم يعتبرون السرطانة قاعدية الخلايا أوراماً سليمة تنشأ من خلايا المطرق. أما Foot^[60] فقد آمن بأن (س ق ح) هي من السرطانات التي تطورت من ملحقات جلدية بدئية مشوهة أكثر منها خلايا قاعدية بشرية عادية.

وجاء Lever^[4] عام 1948 ليعبر عن اعتقاده بأن الظهارومات لا تشتق من الخلايا القاعدية، لكنها في الواقع أورام عابية ، مشتقة من خلايا ظهارية بدئية انتاشية وبكلمات أخرى، فإن (س ق خ) تنشأ من خلايا غير ناضجة غير كاملة التمايز وليس من خلايا كشمية Anaplastic cells.

من المسلم به الآن وكما أعلن pinkus عام 1953^[61]، أن السرطانة القاعدية تنشأ من خلايا غير ناضجة، عديدة القدرات موجودة في البشرة والتي تتشكل بشكل مستمر خلال الحياة، ولها القدرة على التمايز نحو أي من البنى الظهارية.

ويظن kint 1982^[62] أن الخلايا عديدة القدرات تحرض على التمايز إلى سرطانة قاعدية بسبب التفاعل غير الطبيعي بين هذه الخلايا البدئية وبين النسيج الضام المحيط. هذه الفكرة غير مفسرة، لكنها مدعومة من قبل مؤلفين آخرين.

ولقد دعم Madsen^[63] نظرية المركز الوحيد لمنشأ السرطانة القاعدية السطحية، حيث تنشأ من عش مفرد في البشرة أو الجراب الشعري، مرتكزاً في ذلك على الموجودات في المقاطع المتسلسلة للسرطانة القاعدية السطحية، وتبين عند استخدام التربسين لفصل البشرة عن الأدمة، وجود الارتباطات بين أعشاش الخلايا الورمية في السرطانة القاعدية السطحية.

وبشكل مشابه^[64]، أثبت الفحص ثلاثي الأبعاد بواسطة مقاطع مجهرية أفقية تسلسلية وكمبيوتر خاص المنشأ وحيد المركز للسرطانة القاعدية السطحية، وهي ليست متعددة المراكز كما كان يظن سابقاً بسبب الإمتداد المحيطي المشاهدة منها.

إن أهمية العامل اللحمي (السدی) Stroma في تطور السرطانة القاعدية ينشأ من حقيقة أن الزرع الذاتي للسرطانة القاعدية ينجح فقط عندما يتضمن لحمية النسيج الضام^[65].

كما أن ندرة (س ق خ) على الراحتين والأخمصين لأنهما لا يمتلكان العامل اللحمي الضروري لتشكل (س ق خ)^[66].

عندما تزرع (س ق خ) في الحجرة الأمامية لعين الأرنب مع لحمة ونسيج ضام تفشل بالنمو على العكس من السرطانة الشائكة^[67]. أبعد من ذلك، السرطانة القاعدية على العكس من العديد من الأورام البشرية، لا تنمو عندما تزرع تحت الجلد لفئران عديمة التوتة.

تقترح هذه الملاحظات نقص قدرة السرطانة القاعدية على الاستقلال على الأقل لبعض أنواع السرطانة القاعدية وذلك لأن استقلالية الخلية الورمية ضرورية لحدوث الانتقالات المميزة للخباثات^[68].

إن غياب الاستقلالية في السرطانة القاعدية ينسجم مع عدم مقدراتها على الانتقال في أغلب الحالات^[69].

المظاهر فوق البنيوية للسرطانة قاعدية الخلايا:

قبل ظهور المجهر الإلكتروني، كان معيار التشخيص بالمجهر الضوئي، هو غياب الجسور بين الخلايا الورمية^[70]، إلا أن الدراسات فوق البنيوية الحديثة أظهرت وجود أجسام الوصل بين الخلايا الورمية^[71] وكذلك وجود أنصاف أجسام الوصل والتي تقيد في إرساء الورم في اللحمية المحيطة^[72]. إلا أن 1982 McNutt^[72] بين وجود نقص مميز في مناطق أنصاف أجسام الوصل الكاملة في (س ق خ) عند مقارنتها مع البشرة الطبيعية أو التقران المثلثي، ونتيجة لذلك فإن (س ق خ) لا تتصل أو ترتبط بقوة باللحمية المحيطة كما هو في البشرة الطبيعية^[73].

أظهر Kobayasi^[74] وآخرون^[74] ثخانة وانقطاعات في الغشاء القاعدي مع اختفاء ليفيات وألياف الإرساء، وغياب جزء البروتين النوعي في (س ق خ) والموجود عادة في البشرة الطبيعية.

كما أثبتت الدراسة بالمجهر الإلكتروني وجود ليفيات دقيقة شبيهة بالأكتين قطرها 70 أنغستروم في الخلايا الورمية الموجودة في محيط (س ق خ)^[75]، كما لوحظ وجودها بكثرة وبشكل ملفت للنظر في (س ق خ) قشيعية النمط وصغيرة العقيدات^[76]، يبدو أن لهذه الليفيات دوراً في تعزيز حركة خلايا الورم^[77].

والجدير بالذكر هو دراسة حديثة^[78] أجريت حول علاقة أكتين العضلة الملساء — ألفا (α-SMA) بغزو السرطانة القاعدية صغيرة العقيدات والقشيعية، إذ استخدمت هذه

الدراسة التلوين بالإمينو بيروكسايد بأضداد SMA - α ، وتكون النتيجة إيجابية إذا ما تلونت خلايا الورم أو اللحمية. هذا وقد خلصت هذه الدراسة إلى وجود الأكتين في 66% من (س ق خ) صغيرة العقيدات، وفي 62% من (س ق خ) قشعية الشكل، لكن لم يوجد الأكتين في أي حالة (س ق خ) عقيدية^[79].

كما أبدت (س ق خ) صغيرة العقيدات ذات التلوين الإيجابي بـ SMA - α معدل وقوع أعلى للغزو العصبي أو العميق أو كليهما من (س ق خ) صغيرة العقيدات وذات التلوين السلبي^[79]، وبالتالي يمكن تحديد الأنماط الغازية من (س ق خ) بتلوينها الزائد بأضداد SMA - α ، والذي يترافق مع وجود لبيفات الأكتين المعززة لحركة الخلايا الورمية بالإضافة لوجود أنزيم 3 - Stmelysin الذي يحطم قالب اللحمية المحيط بالورم مما يسهل غزوه^[79].

تختلف الخلايا الورمية في السرطانة القاعدية عن الخلايا القاعدية البشرية الطبيعية، فهي تشبه خلايا مطرق الشعر الغير متمايز أو خلايا قاعدية غير ناضجة للبشرة الجنينية^[80]. يمكن أن خلايا صافية، وخلايا قليلة أصغر وأقتم وذات شكل أقل انتظاماً. اغمقاق لون الخلايا الأخيرة يعزى لغزارة جزيئات الريبونكليوبروتين في سيتوبلاسماها^[82].

يشاهد التقرن بشكل شائع في المجهر الإلكتروني في (س ق خ)^[83]، خاصة في النمط المتقرن حيث توجد مجموعات كثيفة من مادة عسيرة التقرن متجانسة في عدة خلايا متقرنة^[84]. إن عدداً صغيراً من حبيبات الكيراتوهيالين مشاهد غالباً، وإنه من المحتمل أن تنتج حبيبات تريكوهيالين أثناء عملية التقرن لغمد الجذر الداخلي وجليدته^[85].

تبدى بعض (س ق خ) مناطق من التمايز الغداني التي تتواجد فيها خلايا مجتمعة حول لمع غدية الشكل^[86]. خلايا كهذه قد تبدى التفاضلاً واضحاً للغشاء البلاسمي عند الحواف الجانبية، وذلك كما يشاهد بشكل طبيعي في الخلايا القنوية الناتجة^[87].

في السرطانة القاعدية المصطبغة، يوجد معظم الميلانين ضمن الخلايا الميلانية للورم وبالعات الميلانين المتوضعة في لحمية النسيج الضام^[88]، رغم أن العديد من أجسام

الميلانين توجد في تغصنات الخلايا الميلانية^[89]، إلا أن الخلايا الورمية لا تبث بشكل عام التغصنات الحاوية على الميلانين^[90]، مما يؤدي إلى حصر نقل الميلانين من الخلايا الميلانية لخلايا الورم^[91]. يشاهد مثل هذا الحصر في بعض التقرانات المثية المصطبغة المشار لها بـ الشوكوم الملاني^[92].

يحدث أحياناً في (س ق خ) المصطبغة بعض النقل لجسيمات الميلانين لخلايا الورم^[93]. خلايا الورم عندها تحوي جسيمات ميلانين متوضعة بشكل كبير كمعقدات جسيمات ميلانين ضمن الجسيمات الحالة^[94].

الخواص الكيماوية الحيوية:

لقد وجد أن الكولاجيناز أكثر بمرتين في خلاصة السرطانة القاعدية منها في خلاصة الجلد الطبيعي^[95]، وأظهرت الدراسات الومضانية المناعية توضع الأنظيم في عناصر اللحمية المحيطة بالجزر الورمية^[96].

اقترح هاشيموتو وزملاؤه^[97]، أن الفعالية الزائدة للكولاجيناز تعزى إلى إنتاج الكولاجيناز من الخلايا الورمية، في حين أن Bauer 1985 وزملاءه^[98] عزوا الفعالية الزائدة للكولاجيناز إلى النسيج الضام المحيطي والذي يحث على إفراز الكولاجيناز بكميات أكثر من الطبيعي، وربما كان هذا العامل الحاث ينتج من قبل الخلايا الورمية التي تفرز عاملاً نفوذياً يحث على إنتاج الكولاجيناز من مصورات الليف^[99].

كما أجريت دراسات نسيجية كيماوية أنظيمية أخرى على هذه السرطانة^[100]، انبثقت عنها نتائج مهمة، منها أن مستويات أدينوزيل ميثيونين دي كاربوكسيلاز تكون أعلى في السرطانة القاعدية منها في البشرة الطبيعية إلا أنها أقل منها في السرطانة الشائكة ومستويات الأنظيمات هذه قد تكون المؤشر على درجة الخباثة في بعض التنشؤات البشرية المحددة^[101].

وتبين أيضاً أن الأنماط الصلدة تحرر عاملاً نفوذياً خلوياً حراً وعاملاً مكوناً للأوعية الدموية^[102]، الذي يسبب تكاثر البنى الوعائية حول هذه الأورام^[103]، والتي تؤدي بدورها

إلى زيادة توعية وتغذية ونمو هذه الأورام^[104]، وهذه النقطة هامة، إذ أنه تم إيجاد عوامل مضادة للعامل السابق والتي يمكن استخدامها في سبيل إيقاف نمو الورم أو تعديل نموه^[105].

هذا وإن السرطانة القاعدية وبشكل مخالف للبشرة الطبيعية تقشل في إنتاج الكيراتين 67 ذو الوزن الجزيئي العالي^[103]، إلا أنه تبين في دراسة حديثة^[106] أن السرطانة الناكسة والتي كانت أصلاً من الشكل العقيدي أنتجت الكيراتين 67 ولاسيما في الحواف العميقة للورم، مما يشير إلى أن الورم يركب بروتينات الكيراتين بطريقة لا يمكن التنبؤ بها^[106].

الكيمياء المناعية النسجية:

إن التمايز في السرطانة القاعدية يكون بشكل مسيطر نحو الكيراتين الشعري^[107].
إن وجود السترولين Citrulline في التراكيب المتقرنة يشير إلى منشأ الكيراتين وهو مطرق الشعر، لأن الكيراتين البشري لا يحوي سترولين^[108].
إن الدراسات بأضداد السيتوكيراتين وحيدة النسيلة تدعم افتراض التمايز الشعري في (س ق خ)^[26]، وهكذا فإن أضداد السيتوكيراتين المرتبطة بالظاهرة الجريبية وليس بالبشرة بين الأجنة تلون كل الخلايا في السرطانة القاعدية^[109].
كذلك، فإن الأضداد وحيدة النسيلة، ضد كيراتين (س ق خ) تلون بالإضافة لخلايا السرطانة القاعدية كل الخلايا الجرابية تحت البرزخ للجراب الشعري في طور النمو الطبيعي^[110].

إن التلوين المناعي الكيماوي النسجي بالأضداد وحيدة النسيلة ضد بروتين Fascin البشري الرابط للأكتين كان إيجابياً في الساركومات وكل تنشؤات الخلية المتقرنة^[111]، إلا أن تعبير الـ Fascin كان غائباً أو ضعيفاً في السرطانات ذات الانتشار الباجتياني داخل البشري^[112].

إن خلل التنظيم في تحزيم الأكتين لـ بروتين Fascin على مستوى خلية – خلية وخلية – مطرق قد يكون خطوة حتمية في الترقى لسرطان غازٍ موضعياً ومنتشراً^[113].

لقد تبين أن تعبير CD40 و Fas/Fas-ligand (FASL) (الذين يلعبان دوراً هاماً في إضعاف الموت المبرمج) ناقص في السرطانة القاعدية^[114].

على العكس من ذلك نجد أن تعبير CD40 زائد في السرطانة الشائكة أكثر من الجلد الطبيعي أو داء بوفن^[43]، أما تعبير FASL فلقد كان زائداً في داء بوفن أكثر من السرطانة الشائكة^[115].

هذا مما قد يشرح السلوك البيولوجي لكل من السرطانات السابقة^[116].

كذلك وجد تعبير ناقص لـ nitric oxide synthase-2 (NOS2) في السرطانة القاعدية^[38]، بالمقابل يكون تعبيره زائداً في ظهارة السرطانة الشائكة^[117].

وإذا علمنا بأن النتريك أوكسايد له دور هام في التكون الوعائي للورم^[118]، ندرك أن التراكيز العالية لـ NO في السرطانة الشائكة تفسر سلوكها العدواني أكثر من السرطانة القاعدية^[50]، علماً أنه لا توجد علاقة بين تعبير NOS2 وحجم الورم أو درجة تمايزه^[119].

وجدت مستقبلات الأنجيوتنسين نمط 1،2 وذلك من خلال دراسة مناعية كيمائية نسجية في غمد الجذر الداخلي والطبقات الداخلية لغمد الجذر الخارجي للأجربة الشعرية في طور النمو^[56]، كذلك كان التلوين إيجابياً لهذه المستقبلات في الخلايا الورمية لـ السرطانة القاعدية ذات التمايز الجرابي^[1120]. إن دراسة نوع مستقبلات الأنجيوتنسين قد تكون مفيدة في فهم الفيزيولوجيا المرضية للأجربة الشعرية البشرية والأورام المرافقة لها^[121].

أبدت دراسات التلوين المناعي تلوناً سيتوبلازمياً ونوياً شديداً عبر جزر ورم السرطانة القاعدية بالإضافة للنواحي المحيطة للورم وذلك لـ Ki-67^[122].

بينما أبدت دراسة أخرى أن خلايا (س ق خ) تتلون تلوناً مبعثراً بـ Ki-67 و Bax، وتبدي تلوناً متجانساً من أجل Bcl-2^[123].

إن بروتين PINCH هو بروتين منظم في لحمة سرطانات شائعة خاصة عند الحواف الغازية^[124]. أبدى التلوين المناعي له زيادة في تعبيره في سيتوبلازما خلايا

fibroblastoid الموجودة في لحمة الورم المرافق خاصة في سرطان الثدي^[125]، بالإضافة لسرطانات الموتة، الكولون، الرئة، الجلد (السرطانة القاعدية والشائكة)^[126].

والجدير بالذكر أن التلوين كان شديداً عند الحواف الغازية خاصة في سرطان الثدي مما قد يجعله واسماً لـ اللحمية ذات القدرة على تسهيل غزو الورم، وبالتالي الوصول لدواء يستهدف اللحمية المرافقة للورم^[127].

كما وتلونت البشرة الطبيعية المغطية لـ السرطانة القاعدية تلوناً زائداً بـ Bcl-2^[128].

أكدت بعض الدراسات^[129] أن Bcl-2 وهي مورثة مثبطة للموت المبرمج قابلة للكشف المناعي نسيجياً وفي نسبة عالية في السرطانة القاعدية، الميلانوما، والوحمة الخلوية الميلانية، وغير قابلة للكشف في السرطانة الشائكة أو التقران الضيائي. تشير هذه الملاحظة إلى أن تثبيط عملية الموت المبرمج الطبيعية ليس هاماً في ترقى السرطانة الشائكة وما قبلها^[130]. ولكنه هام في السرطانات القاعدية والتنشؤات ميلانية الخلايا^[170].

مميزات النمو في السرطانة قاعدية الخلايا:

وجد كل من Weinstein^[131] و Frost أن دورة الخلية في السرطانة القاعدية تستغرق 217 ساعة^[132]، أي أن وسطي تناسخ الخلية هو 9 أيام وإذا كانت هذه المعلومات صحيحة بالنسبة لمعظم الخلايا في السرطانة القاعدية، فإننا نتوقع أن يتضاعف حجم الورم خلال أسابيع قليلة^[133]، وبما أن السرطانة القاعدية تنمو ببطء وقد تحتاج أشهر أو حتى سنوات حتى يتضاعف حجمها. فمن المرجح أنه ليست كل الخلايا الورمية تتكاثر، كما أن عدداً منها يفقد من خلال الموت الخلوي بالإضافة للبلعمة الخلوية من قبل الخلايا المجاورة للورم والبالعات الكبيرة^[156]، ولقد أثبت Terz^[134] ورفاقه بواسطة التصوير الذاتي الشعاعي وجود حبيرة الراحة النوعية في معظم الأورام، وهذا يعني بقاء بعض الخلايا معتقلة في مرحلة G2 أو GO لفترات مختلفة من الزمن، كما أن باحثين آخرين وجدوا أن فترة تركيب DNA (مرحلة S) تطول في هذه الأورام^[135].

وهناك أيضاً أدلة نسجية تدل على حدوث الموت الخلوي^[136]، حيث تستبدل مناطق الاستحالة بنسيج ضام حديث يفسر المظهر السريري التدريجي في بعض أنماط السرطانة القاعدية^[137].

وهناك طريقة أخرى يحدث فيها الموت الخلوي تسمى بالـ apoptosis (الموت المبرمج)^[138] وهو نمط مميز من الموت الخلوي يلاحظ في حالات طبيعية ومرضية عديدة ويخدم في ضبط وتنظيم نمو النسيج عن طريق تعديل الانقسام وموازنته.

ويتهم الموت المبرمج بأنه الآلية في التراجع العفوي الملاحظ في بعض السرطانات القاعدية^[139]، وفي إحدى الدراسات^[140] أظهرت 14% من السرطانات القاعدية بؤراً صغيرة من التراجع الفعال متظاهرة بـ التندب والارتشاح اللمفي، وتكون خلايا الموت المبرمج التي تتحول إلى أجسام غروانية ومن ثم إلى مادة نشوانية.

هذا الانقلاب للخلايا البشراية إلى مادة نشوانية يشابه ذلك الحادث في الداء النشواني الحزازاني والبقعي^[141].

وجدت الأجسام الغروانية المثبتة بالومضان المناعي المباشر بإيجابية IgM في 89% من حالات السرطانة القاعدية^[142].

لوحظت المادة النشوانية في اللحمية وكذلك داخل جزر الورم بواسطة الكيمياء النسيجية والمجهر الإلكتروني في 65% من حالات السرطانة القاعدية^[143].

تبدى المادة النشوانية تلويحاً إيجابياً بـ Anti Keratin anti serum^[144]، مما يشير إلى أنها مشتقة من اللييفات الموترة المتحررة من خلايا الورم المستحيلة^[145].

هذا وقد لاحظ الباحثون أن تواتر توضع المادة النشوانية في السرطانة القاعدية الصلدة والغدانية والكيسية كان أكثر قليلاً من بقية الأنماط وأكثر بشكل واضح من تواتر توضعها في السرطانة الشبيهة بالقشعية^[146].

هذا وتختلف هذه المادة النشوانية عن مثيلاتها المتوضعة في الداء النشواني الثانوي أو في السرطانة اللبية للدرق في بعض المميزات النسيجية الكيماوية^[147]، حيث أنها في السرطانة القاعدية لا تفقد ألقتها مع ملون أحمر الكونغو بعد معالجتها بـ برمنغات البوتاسيوم^[148]، وبذلك فإن مقاومة المادة النشوانية في السرطانة القاعدية لـ البرمنغات تشير إلى أنها ليست ثانوية^[149].

كذلك ذكرت تقارير عديدة وجود انحلال أشواك في السرطانة القاعدية السطحية كآلية من آليات تحطيم الورم لذاته^[150].

البيولوجيا المناعية للسرطانة قاعدية الخلايا:

يقترح الحدوث المرتفع للسرطانات الظهارية عند مثبتي المناعة وخاصة في المناطق المعرضة للضياء، دوراً للعيوب المناعية في تطوير سرطان الجلد^[151].

رأى بعض المؤلفين أن الاستجابة المناعية للمضيف المتضمنة كلاً من العوامل المناعية الموضعية والدورانية، تلعب دوراً في تطور هذه السرطانة^[152].

إن نسبة س ق خ على الشائكة بشكل طبيعي هي 4 أو 5 على 1 في الأسوياء مناعياً^[153]، تتعكس هذه النسبة لدى المثبتين لتصبح 4 حالات سرطانة شائكة مقابل سرطانة قاعدية واحدة^[154].

يوجد في US أكثر من 100.000 مريض لديه عضو صلب مزروع^[155]، والأدوية المثبطة للمناعة الضرورية لبقاء الطعم تزيد معدل الخباثات الحشوية والجلدية لديهم^[156]، ويعتبر سرطان الجلد هو السرطان الأشيع لدى مرضى زرع الأعضاء^[157].

بالمقابل وجدت دراسة حديثة^[158] لمعدل الانتشار السنوي والخطورة المتوقعة لسرطان الجلد اللاميلاني عند مرضى زرع الكلية، أن معدل الانتشار السنوي كان 7,1 - 10,6% وأنه يزداد مع مدة التثبيط المناعي^[82]، وأن الخطورة زائدة خاصة بالنسبة لسرطانة الشائكة عند المسنين^[82]، الذكور^[82]، ذوي العيون الخضراء^[82]، بفواصل زمني متوسط بين الزرع وظهور السرطان يقدر بـ 8,9 سنة^[82]، هذا ولم تجد هذه الدراسة ترافق خطورة السرطان الجلدي مع الأدوية المثبطة للمناعة أو عدد هجمات الرفض الحاد أو علاج الرفض^[82].

وفي دراسة أخرى أجريت على مرضى السرطان الجلدي اللاميلاني عند المرضى غير مزدريعي الأعضاء^[93]، ولكن تعاطوا الستيروئيدات جهازياً لسبب ما لمدة شهر على الأقل وجدت أن الستيروئيدات الفموية تزيد خطورة السرطان الشائكة بشكل هام وكذلك خطورة السرطانة القاعدية ولكن بشكل متوسط^[93]. أما الستيروئيدات الاستنشاقية فلم يكن لها دور واضح على خطورة تطور سرطان جلد لاميلاني^[93].

تابعت إحدى الدراسات^[132] مرضى زرع الكلية وسجلت لديهم البيانات التالية:

السرطانة الشائكة – القاعدية – ساركوما كابوزي – الميلانوما^[132].

وكان أشيع هذه البيانات المسجلة السرطانة الشائكة الخلايا^[132].

وفي دراسة أخرى على 2620 حالة سرطان جلد لاميلاني تمت متابعتهم 15 عاماً وسطياً^[87]، أثبتت أن هناك خطورة زائدة لحدوث أورام بدئية أو ثانوية خاصة عند الرجال^[87]، ومن البيانات المسجلة: أورام الرأس والعنق – الدرق – الرئة – الحنجرة – المثانة – الكولون – الميلانوما – لمفوما لاهودجكن – الالبيضا^[87].

لذلك وجب وقائياً متابعة مرض السرطان الجلدي اللاميلاني لتحري حدوث سرطان جلدي أو حشوي^[159].

يوجد أيضاً دليل على أن مرضى السرطانة القاعدية لديهم مناعة متوسطة بالخلايا ضعيفة^[160]، قد تتوضح بواسطة الاختبار البقي Patch testing^[37]، لكن هذه الموجودة لم تثبت بشكل واسع^[161].

كما وجدوا أن المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من الخلايا التائية لديهم ارتشاح لمفي قليل أو غائب حول الورم^[106]. والأورام الكبيرة الغازية في العمق ترافقت مع مستويات منخفضة من الخلايا التائية المحيطة وغياب الارتشاح اللمفي حول الورم^[106]، في حين أن الأورام الصغيرة والموضوعة جداً، ترافقت مع مستويات أعلى من الخلايا التائية المحيطة وارتشاح لمفي متوسط إلى شديد حول الورم^[162]، وتجدر الإشارة إلى أن الارتشاح الأدمي حول هذه السرطانات سيتألف من لمفاويات تائية مع سيطرة للمساعدة^[163]، هذا بالإضافة لوجود الخلايا المصورية مما اقترح الأهمية المحتملة للمناعة الخلوية في استجابة المضيف للسرطانة القاعدية الخلايا وذلك بالرغم من عدم اكتشاف أضداد جواله ضد السرطانة القاعدية بالومضان المناعي غير المباشر^[164].

وفي الحقيقة فإن معدل الخلايا T/B في مثل هذه الارتشاحات مشابه لذلك الذي نراه في الارتكاس مفرط الحساسية^[165].

والجدير بالذكر هو دراسة حديثة^[80] أجريت على الفئران المعوزة للخلايا اللمفية التائية، إذ لوحظ زيادة قابليتها للتنشؤ الجلدي^[80]، والآلية في ذلك هو أن الخلايا التائية تحمل مستقبل محدد نمط $\gamma\delta$ TCR يستطيع تمييز المستضدات التي تظهر على الخلايا البشرية بعد الخمج والتنشؤ^[80].

من الخلايا الأخرى المرتبطة داخل أعشاش الورم وفي الجلد حول الآفة في بعض السرطانات القاعدية^[166]، خلايا لانغرهانس التي تقوم بإعداد وطهي المستضد، وكل هذا يدعم فكرة أن المناعة المتواسطة بالخلايا هي الآلية الدفاعية الرئيسية ضد التكاثر الورمي^[167].

كما يحدث تثبيط مناعي موضعي في مناطق الجلد المعرضة لـ UVB وذلك من خلال الفعل المؤذي المباشر للـ UV على خلايا لانغرهانس^[168]، مما يزيد التأهب لسرطان الجلد.

وجد أيضاً أن حركة البالعات تكون ناقصة^[169]، ويعتقد أن هناك عوامل تتحرر من الخلايا الورمية الحديثة تسهم في تثبيط تراكم البالعات في مواضع مثل هذه الأورام^[170].

وهناك تقارير متضاربة فيما يتعلق بتظاهر مستضد HLA - DR على الخلايا الورمية^[171]، وبالمقابل وجد في دراسة أخرى^[172] زيادة كبيرة في تواتر HLA - A1 و HLA - A8 في مرضى سرطانات الجلد الذين لديهم مستويات منخفضة من الخلايا التائية.

ومن الدراسات المناعية العديدة التي قام بها باحثون عديدون^[173]، دراسة ركزت على التعبير عن B2 - microglobulin من قبل الخلايا الورمية، فوجد أن تظاهره دائماً كان أخفض من الملاحظ عادة في البشرة الطبيعية أو أنه لا يتظاهر أبداً^[174].

إن غياب HLA - DR ونقص التعبير عن B2 - microglobulin لا يرتبط مع درجة أو تركيز ارتشاح الخلايا التائية حول الورم^[174]. وبكلمات أخرى، إن الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا التائية ضد تكاثر السرطانة قاعدية الخلايا تستثار رغم ما سبق^[176].

كما توجهت الأنظار نحو Fibronectin المكتشف على سطح الخلية القرنية الطبيعية وليس على خلايا السرطانة القاعدية^[98].

أما بالنسبة لتدخل الخلايا القاتلة في آلية الدفاع ضد السرطانة القاعدية فإنها لم تلاحظ في السرطانة، لكن هذا غير كافٍ لاستبعاد دورها^[63].

وجرت أيضاً دراسات لكشف واسمات على الخلايا الورمية في السرطانة القاعدية باستخدام أصداد وحيدة النسيلة مثل MOAB 12G7^[116]، وكانت النتيجة أن الخلايا فقط في محيط الأعشاش الورمية هي التي وسمت بشدة^[116]، في حين أن الخلايا في مركز الأعشاش الورمية وسمت قليلاً أو لم توسم أبداً، وتفسير هذا الأمر ربما عاد إلى أن الخلايا المركزية الورمية التي أظهرت بعض درجات التمايز تفقد هذه الواسمات^[131]، أو أنها تصبح أقل حيوية وتفقد مميزاتها بسبب عوامل فيزيولوجية مثل نقص التروية^[123].

وهناك موجودات هامة سجلها Grim Wood ومساعدوه^[112] وهي أن الخلايا المنقسمة في السرطانة القاعدية العقيدية كان يتوضع معظمها على محيط الأعشاش الورمية.

استعملت الأصداد وحيدة النسيلة في كشف الخلايا الورمية^[73]، واستحدثت لذلك طريقة يتم فيها اتحاد الأصداد وحيدة النسيلة مع Immunogold وهذه ككل ترتبط مع الخلايا الورمية في السرطانة وتوسمها بشكل واضح^[35]، وهي طريقة سريعة لتمييز خلايا السرطانة ولا تحتاج لمجهر ومضاني^[35]، وبما أنه قد تكون هناك صعوبة حتى الآن على الخبراء في رؤية الخلايا الورمية التي قد تختلط مع الخلايا البطانية أو العصبية أو العضلية فإن تشكيل سلسلة من الأصداد VM-2 (وهي أصداد وحيدة النسيلة فأرية من نوع IgG) أو أصداد أخرى بالارتباط مع الذهب المناعي يقدم طريقة متطورة لتحديد الحواف الورمية في جراحة Mohs^[60]، أو قد تكون هذه الطريقة مساعدة في تشخيص الأورام من منشأ ظهاري^[17].

هناك تقارير عن وجود مستضدات مرافقة للورم عرفت بواسطة الأصداد وحيدة النسيلة^[23]، والتي تشكل بدورها وسيلة إضافية في كشف الخلايا الورمية^[23]، وإلى جانب

هذه الأبحاث قامت دراسات أخرى بتقصي المستضدات الهيولية في الجلد الطبيعي المجاور للسرطانة القاعدية^[36] (وهذه المستضدات هي علامة على التمايز الأخير للخلايا القرنية وتظهر فقط أعلى البشرة)، فوجد أن تظاهر المستضد يتناقص تدريجياً كلما اقتربنا من الورم ويختفي أخيراً ضمنه^[36]، مما يؤدي إلى استنتاج أن السرطانة القاعدية يمكن أن تبدل أو تغير التمايز الطبيعي للخلايا المجاورة والتي هي غير خبيثة نسيجياً^[36].

وهذا يدعم فكرة أن التغييرات في البنية المستضدية للخلايا قد تسبق الاستحالة الخبيثة^[14] أو أن عوامل مفرزة من الخلايا الخبيثة تتداخل مع التمايز الطبيعي للخلايا المجاورة^[14].

تتجنب السرطانة القاعدية الإشراف المناعي عليها عن طريق غياب تظاهر جزيئات الالتصاق الضرورية في الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا السامة^[43] ويعزى هذا إلى مستويات السيتوكين غير الكافية والضرورية لإحداث التظاهر^[35] أو لوجود حاجز يمنع السيتوكينات من الوصول والتفاعل مع الخلايا الورمية^[35].

الأساس الوراثي للسرطانة القاعدية:

لقد نشأ التقدم الهام في معرفتنا للوراثة الجزيئية للسرطانة القاعدية من دراسة متلازمة السرطانة القاعدية الوحمانية (م س ق و)^[145].

لقد حددت المورثة المثبطة للورم على الذراع الطويل للصبغي^[99q22] وأثبت فقد الأليل في ذلك الموقع في السرطانة القاعدية الفردية والمرافقة لـ (م س ق و)^[121].

هذه المورثة ترمز لبروتين عبر غشائي متورط في التطور التركيبي للجين^[28]. إن الآلية الدقيقة لفعل المورثة في التنشؤ غير معروفة^[31]، لكن ثبت حدوث طفرة جسيمة في المورثة المثبطة للورم patched (PTCH) في السرطانة القاعدية الفردية والمرافقة لـ (م س ق و) ونماذج ورمية عديدة كـ ميديولوبلاستوما والكيسات القرنية سواء فردية أم مرتبطة بـ (م س ق و)^[28، 29، 30]. ويقترح أن عدم تفعيل هذه المورثة قد يكون حدثاً ضرورياً لتطور السرطانة القاعدية^[30].

أبدى التحليل المفصل للطفرات في السرطانة القاعدية الفرادية^[87] أن الأغلبية تحدث تالية للتبدلات الوراثية المحرصة بالـ UVB، مما يقترح أن عوامل أخرى قد تكون أيضاً متورطة في إمرض الورم.

إن الطفرات في المورثة المثبطة للورم P53 هي الشذوذ الجيني الأكثر شيوعاً والأكثر دراسة والموصوف في سرطان الجلد^[7]، تعمل P53 الطبيعية كضابط يمنع الخلايا متأذية الـ DNA من الدخول في الدورة الخلوية^[7]، فتوقف الانقسام الخلوي لتسمح بالوقت الكافي للأنظيمات لتعمل على إصلاح DNA أو لتوجه الخلية المتأذية مباشرة للطريق البديل وهو الموت المبرمج الذي يحذف الخلية المتأذية من الحوض الدوري ويمنع تضاعف الـ DNA الطافر^[7]، وبالتالي الطفرات المحدثة بالـ UV على P53 يعتقد أنها تتداخل مع الموت المبرمج^[7].

أكثر من 50% من السرطانات القاعدية بالإضافة إلى 90% من السرطانات الشائكة قد أبدت بتحليل تتالي النكليوتيد أنها تحمل طفرات في مورثة P53 تالية بشكل خاص للـ UVB^[37].

تقترح دراسة حديثة أن الطفرات في المورثة الورمية ras oncogene هي أقل أهمية في السرطانة القاعدية مما كان يعتقد سابقاً بسبب ندرتها وكونها حدثاً متأخراً في ترقى الورم^[86].

كما أن الطفرات التي تفعل طريق hedge hog (القنفذ) الذي يضبط النمو الخلوي قد تكون خطوة ضرورية إن لم تكن كافية لتطور السرطانة القاعدية^[2].

وقد حددت حديثاً طفرات في المورثة المثبطة للورم Sufu تؤهب للسرطانة القاعدية وميديولوبسلاستوما و (م س ق و) وتشوهات تطورية أخرى^[31].

سجلت كذلك طفرات في المورثة Smoothened^[2].

بالإضافة للطفرات السابقة، يحتمل أن مورثات عديدة مختلفة غير محددة حتى الآن تتدخل في تطور سرطان الجلد^[1].

سجل أن المرضى الذكور المصابين بسرطانة قاعدية متعددة لديهم نسبة أعلى من المتوقع لنمط وراثي معدوم الغلوتاتيون — S ترانسفيراز GSTM-1^[6].

وجدت إحدى الدراسات الحديثة^[83] أن أنماطاً وراثيةً محددة لمورثة مستقبل ميلانوكورتين - 1 (MC1R) Melanocortin - 1 Receptor Gene 1 تترافق بشكل هام مع السرطان الجلدي اللاميلاني الشائع والقاعدي العقيدي والسطحي مشكلة عوامل للخطورة مستقلة عن وضع الشعر والجلد^[83]. علماً أنه في السابق حدد نوع الأليل الذي يترافق مع الشعر الأحمر والجلد الفاتح والميلانوما الخبيثة لكن بما أن مورثة MC1R متعددة الأشكال جداً^[9]، يتغير نوعها بتغيير نكلوتيد واحد^[9]، حددت حديثاً الأنماط المرافقة للسرطان الجلدي اللاميلاني دون معرفة الآليات التي تؤهب بها هذه الأنماط الوراثية للسرطان الجلدي^[13].

ييدي كل من المهق وجفاف الجلد المصطبغ ميلاً زائداً للسرطان الجلدي المحرض بال-UV^[19]. ففي أشكال المهق المختلفة، ينقص التيروزيناز المعيب أو الغائب إنتاج الميلانين الواقي الضيائي^[33]، فيطور المرضى أوراماً جلدية عديدة^[45]، خلال حياتهم في مناطق التعرض لل-UV العالي^[45].

يحدث في البشرة الطبيعية إصلاح لـ DNA المجدول وغير المجدول بشكل مستمر^[6]. ويسبب التعرض للـ UV شذوذات في الـ DNA والتي إذا لم تميز وتقطع وتصلح سوف تؤدي إلى تركيب DNA معيب^[8]، تصلح هذه العيوب بواسطة أجهزة أنظمية تحدد وتزيل الأشرطة المعيبة^[22].

وتكون هذه الأجهزة الأنظمية معيبة في جفاف الجلد المصطبغ^[53]، لذلك نجد لدى مرضى جفاف الجلد المصطبغ أن معدل وقوع سرطان الجلد المحدث بالـ UV يكون أعلى بـ 1000 مرة من الطبيعي^[67]. وحديثاً تم تحديد مورثات جفاف الجلد المصطبغ A2 - C - XPD حيث يبدو أن مورثة XPA تميز أذية الـ DNA^[84].

كذلك فإن مرضى متلازمة كوكائين وحتل الشعر الكبريتي لديهم أيضاً عيوب في إصلاح الـ DNA لكن ليس لديهم زيادة في معدل وقوع السرطان^[95].

الأشكال السريرية للسرطانة قاعدية الخلايا:

تختلف المراجع بطريقة تصنيف السرطانة القاعدية حسب الشكل السريري فمنها ما يحدد 3 أو 4 أنماط رئيسية فقط ومنها ما يسرد ما قد يصل حتى 10 أنماط سريرية، على أية حال، الأنماط الثلاثة الرئيسية هي:

1 — العقيدي الكلاسيكي: وهو نفسه يتطور لقرحة قارضة ومع الإهمال لقرحة حافرة غازية^[1,2,5].

2 — النمط السطحي^[1,2,5].

3 — المتليف القشيعي الشكل^[1,2,5].

أما النمط المصطبغ فبعض المراجع تضعه بمجموعة مستقلة^[1,2,3,5]، وبعضها الآخر يشملها مع العقيدي الكلاسيكي^[53].

كذلك بالنسبة للقرحة القارضة والحافرة فمنهم من يفصلهما كل على حدا بمجموعة مستقلة ومنهم من يشملهما مع العقيدي الكلاسيكي^[95].

النمط الكيسي يعتبره Lever's نمطاً نسيجياً فقط^[4]، في حين يعتبر في مراجع أخرى نمطاً سريرياً ونسيجياً معاً^[1,2].

هذا وتضيف بعض المراجع^[3,4] الاتبليوما المتليفة لـ Pinkus على الأشكال السريرية للسرطانة القاعدية.

1 — النمط العقيدي (الكلاسيكي):

يؤلف هذا النمط 50 — 54% من كل حالات السرطانة القاعدية^[2].

يتألف من عقيدة أو مجموعة عقيدات^[1]، نصف شفافة^[1]، مستورة ببشرة رقيقة تبدو من خلالها بعض الأوعية السطحية المتوسعة^[5]، كما يمكن رؤية تصبغات نقطية صغيرة بالمكبرة اليدوية تشبه الوشم^[9].

تحيط هذه العقيدات بانخفاض قد يتقرح ويتغطى بقشور^[3]، ويؤدي لحدوث النزف عند أقل رض^[5]، والآفة غير عرضية^[1,2]، فليس هناك ألم أو مضض حتى عند حدوث التقرح^[1].

الآفات العقيدية لها جزء مرئي ينمو للخارج exophytic على شكل حطاطة أو تقرح^[3]، وجزء داخلي endophytic، يمكن أن يخترق عميقاً باتجاه العضلات والعظام^[5]، لكن غالباً يكون محدداً بشكل جيد^[8]، وجدت حالة نادرة جداً من السرطانة العقيدية endophytic الغازية دون وجود تغير مرئي في البشرة المغطية^[96].

يصيب هذا الشكل الوجه بشكل شائع^[1]، وقد يتراءى في أي منطقة من الجسم^[1].

من التبدلات الثانوية التي قد تطرأ عليه: التقرح، التجلب، التوسف، التصبغ، التشكل الكيسي والتندب^[53].



صورة رقم (1)

2 – النمط قشيعي الشكل:

يؤلف 2% من كل حالات السرطانة القاعدية^[5]، يبدو كلويحة متصلبة بيضاء شمعية تحدث في الرأس والعنق^[12]، مع غياب واضح للحافة المدورة^[17]، كذلك يغيب التقرح والتجلب^[17]، بينما يبرز هنا توسع الشعريات، ويعتبر الشكل الأكثر صعوبة في التشخيص والعلاج^[22]. حيث يشبه سريريا ندبة أو قشيعية مما يؤخر الكشف السريري^[22]، وبذلك قد

يمضي عدة سنوات قبل وضع التشخيص^[22]، وبالنتيجة يحدث امتداد تحت سريري واسع عدواني^[23]. كما يعتبر هذا النوع مقاوماً للأشعة والتخثير الكهربائي^[8].



صورة رقم (2)

3 – النمط السطحي الحمامي:

لقد وضع تحت أسماء عديدة^[2,8] مثل: كارسينوما داخل البشرة، ابتليوما قاعدية داخل البشرة لـ Borst - Jadasshon ، وكذلك السرطانة القاعدية متعددة المراكز^[18]، تعدد المراكز هو في الحقيقة توهم فقط^[35]، ناجم عن مرور مستوى القطع النسجي من خلال فروع آفة واحدة متعددة الفروع^[35].

تتظاهر هذه الآفة كلويحة حمامية^[6]، تتحدد عند فحصها جيداً بحافة خيطية الشكل^[66]، وقد تبدي هذه اللويحات الحمامية المترافقة بتوسعات شعرية ضموراً بشرياً أو توسفاً خفيفاً دون وجود ارتشاح^[1]. الأورام السطحية غالباً مصطبغة^[1]، فنشاهد على سطحها نقاط مبعثرة مصطبغة^[1]، لكننا لا نرى أبداً انتشار الصباغ الشبكي المشاهد بشكل شائع في الميلانوما^[8].

قد تحوي الآفات القديمة كتلاً عقيدية^[1]، بإمكانها أن تصبح غازية بعد عدة سنوات^[2]، لكن بشكل عام، هذه الآفة ذات ميل قليل للغزو أو التقرح^[2]، وتتسع ببطء شديد^[9]، وتميل أحياناً للشفاء من أحد جوانبها^[11]، فتشكل مكانه سطحاً نديباً ضمورياً أبيض^[15]، في حين أنها تكون آخذة بالاتساع بشكل فعال على الجانب الآخر من الآفة^[23].

تكبر هذه الآفات لتصل حتى 10 – 15 سم قطراً دون تقرح^[33]، يميل هذا الشكل لإصابة الجذع وتكون الآفات متعددة في هذا الموقع^[42]، كما يمكن أن يصيب الساقين^[17]، وعلى الوجه تكون الآفة مفردة غالباً^[13]، ونادراً ما تظهر الآفات على الوجه والجذع بآن واحد^[25].

ويكشف الاستجواب عادة تناول الزرنخ في سوابق المصابين بهذه الآفة على الجذع^[13]. ويفترض أن تعزى الآفات الوجهية إلى التعرض لضوء الشمس^[1]، كما أن التهاب الجلد الشعاعي خاصة على القسم العلوي من الظهر قد يكون سبباً لنشوء سرطانة قاعدية سطحية حمامية^[2].

لقد اقترح وجود علاقة سببية بين تكرار الصور الشعاعية والعلاج الشعاعي لكن هذا لم يثبت بعد^[83].

تحدث السرطانة القاعدية السطحية غالباً عند المرضى الأصغر سناً، بمتوسط 56.8 سنة وتؤلف 9 – 11% من السرطانات القاعدية^[1,2].

يدخل في التشخيص التفريقي لها: الصدف – داء بوفن – داء باجيت خارج الثدي^[43].



صورة رقم (4)

صورة رقم (3)

4 - النمط المصطبغ:

تتصف هذه السرطانة بجميع صفات السرطانة القاعدية^[1]، بالإضافة لتلونها باللون الأسود أو البني^[4]. هذه عادة بطيئة التطور للغاية^[62]، وتشاهد غالباً لدى الأشخاص قاتمي البشرة مثل الأمريكيان اللاتينيين أو اليابانيين [ليس السود]^[76].

ويغلب أن تكون السرطانة الناتجة عن تناول الزرنيخ من النوع المصطبغ أو السطحي^[103]، وغالباً تحدث على الجذع^[101]، لكنها لا تحوي زرنيخاً أكثر من الجلد الطبيعي المحيط^[16].

ويذكر أنه لا يوجد اختلاف في مقدار خباثة الأورام المصطبغة وغير المصطبغة^[26].

تؤلف السرطانة القاعدية المصطبغة 6% من كل حالات السرطانة القاعدية^[2].

في تدبير هذه الآفات، يجب أن نعلم أنه إذا تم اختيار العلاج بالإشعاع المؤين يبقى التصبغ في موقع الآفة^[1].



صورة رقم (5)

5 – النمط الندي:

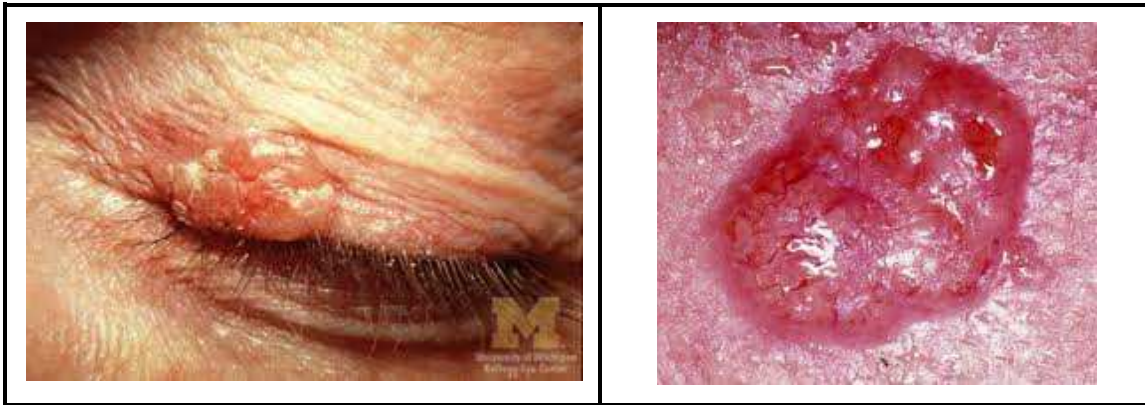
تسمى أيضاً ابتليوم حقل النار Field fire^[66]، وهي تشبه الصلابة الجلدية الموضوعة حيث تبدي سطحاً تندياً مع أعشاش من آفات فعالة تنقرح عادة^[52]، يوجد حافة خيطية واضحة بالإضافة لتوسع الشعريات^[66].

تحدث السرطانة التندبية حسب خبرة أندروز^[2] بشكل مطلق تقريباً على الوجنة، المنطقة الأخرى الملاحظة أيضاً هي الجبهة^[2].

تستجيب هذه الآفات للاستئصال – جراحة موس أو الإشعاع المؤين^[13].

6 – النمط الكيسي:

يتألف من عقيدات كيسية رمادية مقببة الشكل^[2]، تشبه سريرياً كيسة عرقية ناتحة أو مفترزة^[4]، وهي تؤلف 4 – 8% من حالات السرطانة القاعدية^[1].



صورة رقم (7)

صورة رقم (6)

7 – القرحة القارضة:

هي بالتعريف سرطانة قاعدية مهملة^[1]، وتسمى أيضاً قرحة جاكوبي^[1]، وهي قرحة ساعية محتفزة ببطء لسنوات عديدة لتصبح آفة جادعة قارضة كبيرة^[12]. قاعها ذو مظهر لحمي وغير موعى بشدة^[31]، حوافها جاسئة^[42]، وهناك درجة خفيفة أو شديدة من الالتهاب حول الورم^[42]. توجد عادة هذه القرحة في مستويات الالتحام الجيني للوجه (الطية الشفوية الأنفية، الطيات خلف وأمام الأذن، مجرى الأذن، حول الحجاج والمقطب)^[53]. مع ترقى القرحة تغزو في العمق لتسبب تخريباً كبيراً^[56]، خاصة حول العينين، الأذنين،

والأنف، وقد يحدث امتداد واسع ضمن النسيج حول الحجاج وأحياناً يصل حتى عظام الوجه والجمجمة والسحايا^[96]، عندها تسمى هذه الآفات المتقدمة جداً بالتقرحات الثاقبة ulcer terebrans^[2].



صورة رقم (9)

صورة رقم (8)

8 – الظهاروم الليفي محتمل الخباثة: Fibroepithelioma of pinkus

قد ينتمي هذا الورم لمجموعة السرطانة قاعدية الخلايا^[121]، وإن كان بعض الباحثين يعتبرونه شكلاً نسيجياً للسرطانة قاعدية الخلايا^[125]، يتألف من خلايا تشبه خلايا السرطانة القاعدية مرتبة في قرص عسل دقيق حول لحمة حلزونية نامية بارزة^[11].

الورم غير شائع نسبياً^[113]، حدثت حالات عديدة في مناطق العلاج بالأشعة من أجل التهاب الفقار المقسط^[113].

شاهد أحد المؤلفين حالة واحدة على صدر مريض لديه سرطانة قاعدية متعددة بعد تناول الزرنيخ^[86].

سريرياً: الورم لاطئ مع سطح مقبب ثابت ولحمي اللون يشبه الليفوم أو الحليموم^[1].

توجد معظم الآفات المسجلة أسفل الذراع، البطن أو العانة، الناحية القطنية العجزية، الإرب أو الفخذ، وقد يصل قطره لـ 7 سم^[136].

ذكر ترافقه مع تقرانات مثية أو سرطانة قاعدية سطحية أو كليهما في مكان آخر كما سجل حدوثه مغطياً لسرطان ثدي^[122].

الزيادة في الحجم تكون بطيئة، يشخص الورم غالباً ليفوم (فيبروما) وقد ينتهي إلى سرطانة قاعدية حقيقية^[114].

نسجياً^[5]: بشرة طبيعية، معظم الورم مؤلف من حليمات أدمية ضخمة مع زيادة العنصر الليفى والخلوي فيها، محاطة بشرائط من خلايا قاتمة صغيرة تمتد للأسفل من الجانب السفلي للبشرة، قد تنشأ براعم صغيرة للخلايا من الأشرطة وتكبر لتشكل سرطانة قاعدية تحل محل جزء أو كل الورم^[5].

اعتبر Pinkus الورم كنتنشؤ العنصر اللحمي لسرطانة قاعدية الخلايا^[164].

العلاج: يجب أن تستأصل جراحياً أو الجراحة الكهربائية^[73].



صورة رقم (11)

صورة رقم (10)

9 – السرطانة القاعدية الخلايا الجدرية Keloidal:

وصف Requena et al هذا النوع غير العادي الذي يظهر كأفة عقيدية على الوجه تقترح سريريا جدرية^[106]، نسجياً^[5]: يوجد أعشاش قاعدانية مميزة مختلطة بحزم كولاجين جدرية، تصلبية سميكة في اللحمية^[5].

10 – السرطانة القاعدية الخلايا الزائغة Aberrant:

قد تحدث (س ق خ) في مواقع غريبة^[88]، حتى في حالة غياب أي عامل مسرطن واضح مثل الزرنيخ، التشعيع أو التفرح المزمن^[73]، مثل: الصفن – الفرج – العجان – الحلمة – الإبط – الراحيتين والأخصيين – الجزء القرمزي للشفيتين – تحت الظفر – على البشرة الساترة لليفومات الناسجة كذلك سجلت حالة حول الشرج عند مريض مصاب بمتلازمة كاودن^[4].

(س ق خ) في القناة السمعية الخارجية نادرة وذات إنذار سيء بسبب النكس الموضعي بعد الاستئصال الجراحي الجذري^[63]، رغم قلة تواترها في ذلك الموقع مقارنة مع سرطانة الشائكة^[32].

هذا وقد سجلت حالة لدى ذكر عمره 60 سنة شكى من زلة نتيجة انصباب صدري تاموري أيسر على الصورة الشعاعية^[134]، أثبت الـ CT والـ MRI وجود كيسة منصفية وكتلة صغيرة على جزء من جدارها. وتم إثبات وجود كيسة توتية أو سعترية مع ورم ناشئ على جدارها لدى بضع القص^[134]. وأثبت الفحص النسيجي وجود سرطانة قاعدية تيموسية ناشئة من جدار كيسة تيموسية منخفضة الدرجة^[134]. عولج بالاستئصال الجراحي ثم الأشعة دون حدوث نكس خلال 3 سنوات من المتابعة^[134].

والجدير بالذكر أن السرطانة القاعدية في الفرج تشكل 2 – 4% من كل سرطانات الفرج^[93] تنمو ببطء بشكل عام، لكنها قد تكون عدوانية أحياناً محدثة مراضة هامة وحتى إماتة إذا أهملت أو عولجت بشكل غير مناسب^[86]. إذ يسمح الانتقال الدموي بالترقي السريع^[5]، وبالتالي يكون العلاج المختار للسرطانة القاعدية التناسلية هو الجراحة الواسعة حتماً.

سجل حتى الآن 24 حالة سرطانة قاعدية تناسلية مما يدل على ندرتها^[6].

السرطانة القاعدية عند الأطفال:

تتوضع هذه الآفات الغريبة بشكل نموذجي في ناحية الشقوق الجينية في الوجه^[145]، وهي غالباً ما تكون غازية عميقاً، وبالتالي الاستئصال الجراحي العميق أكثر أماناً من التجريف في إزالتها^[163].

لقد سجلت حالات سرطانة قاعدية عند الأطفال وصغار البالغين غير مترافقة مع متلازمة السرطانة القاعدية الوحمانية أو وحة زهمية أو جفاف جلد مصطبغ^[112]، هذا وتراوحت أعمار الأطفال المصابين بالسرطانة القاعدية في إحدى الدراسات بين 7 — 15 عاماً^[116]، وكان كل طفل مصاب بآفة واحدة فقط^[116]، وكانت المظاهر النسجية مشابهة لتلك المشاهدة في الفئات الأكبر سناً^[116]، ما عدا أن تكاثر مصورات الليف في اللحمية المحيطية كان أغزر في عدة آفات. وكانت توجد قصة معالجة شعاعية في عدد قليل من الأطفال الذين كانوا مصابين بوعاؤومات دموية أو بغدة سغترية متضخمة^[116]. وكذلك تطورت سرطانة قاعدية في ندبة حرق سيجارة لدى أحد الأطفال^[116]، كما يطور الأطفال المعرضون للشمس آفات بعمر أبكر^[116].

أما بقية الحالات فكانت غير مترافقة مع عوامل مؤهبة معروفة^[116].

هذا وإن التداخل السريري والنسجي بين السرطانة المفردة المعزولة والسرطانة التابعة لمتلازمة السرطانة القاعدية الوحمانية يعزز أهمية المتابعة طويلة الأمد في الأطفال المصابين بسرطانة قاعدية معزولة^[72].

السرطانة القاعدية الناشئة على وحة زهمية:

الوامة الزهمية هي ورم عابي (هامارتوما)، تلاحظ عادة على الفروة أو الوجه أثناء فترة الوليد أو الطفولة المبكرة^[1].

تبقى بشكل عام مسطحة حتى البلوغ، ثم تبدأ بالتشن والتثايل^[1،2]. قد يتطور أحد الأورام الحميدة أو الخبيثة عليها^[2]. لقد ثبت أن السرطانة القاعدية تحدث في 6,5% من حالات الوامة الزهمية^[2].

لا يحدث عادة التحول الخبيث حتى مرحلة البلوغ^[1،2]، رغم أن السرطانة قاعدية الخلايا على وحة زهمية سجلت في الطفولة من قبل Goldstein وزملائه منذ عام 1988 عندما تم استئصالها لأسباب تجميلية دون أن يوجد ما يشير سريريا إلى تطور السرطانة ضمنها^[4].

أثبتت نسبة كبيرة من الحالات ملامحاً نسيجية لتكاثر قاعداني مشابه لذلك المشاهد فوق بعض حالات الورم الليفي الجلدي^[53].

تأخذ السرطانة القاعدية الناشئة على وحة زهمية سيراً حميداً بشكل عام^[1].

في دراسة راجعة في أحد مشافي إسبانيا^[9]، تم تحليل جميع حالات الوحمة الزهمية المستأصلة خلال عشرين سنة. بلغ عدد حالاتها 226 مريضاً، كانت المنطقة الجدارية في الفروة هي الموقع الأكثر شيوعاً للوحمة الزهمية (42%)، 7% فقط من حالاتها تتوضع خارج الفروة، والأورام الناشئة على الوحمة الزهمية بشكل أكثر شيوعاً هي: الغدوم الكيس العرقي الحليمي والورم الأرومي الشعري. فقط خمسة مرضى تطور لديهم سرطانة قاعدية على وحة زهمية سابقة، كما شخصت متلازمة الوحمة البشروية المترافقة مع وحة زهمية في 16 مريضاً.

لذلك أوصت هذه الدراسة^[9] بعدم ضرورة الجراحة الوقائية للوحمة الزهمية عند الأطفال وذلك بسبب معدل الوقوع المنخفض جداً للخباثة على وحة زهمية، لكن يجب تحري العيوب التطورية لنفي أو إثبات متلازمة الوحمة البشروية الممكن مرافقتها للوحمة الزهمية وهذا ما أوصت به أيضاً دراسة Gribier ورفاقه^[10]، إذ حدثت السرطانة القاعدية على الوحمة الزهمية في دراستهم بنسبة 0,8% فقط وبعمر وسطي يقدر بـ 39,3 سنة، وكذلك دراسة Jaqueti ورفاقه^[72] التي لم تكتشف ولا حالة سرطانة قاعدية ناشئة على وحة زهمية.

بالمقابل وجدت دراسة في فرنسا^[67] أن الورم القاعداني الأشيع تطوراً على هامارتوما زهمية لجاداسون هو الورم الأرومي الشعري (التنشؤ القاعداني السليم) والذي

قد يشخص خطأ على أنه سرطانة قاعدية، شملت هذه الدراسة 80 حالة وحمّة زهمية، نشأ ورم قاعدي على 19 حالة فقط، منها 17 حالة ورم أرومي شعري وحالتي سرطانة قاعدية فقط، لكن هذه الدراسة^[67] أوصت بالاستئصال الوقائي أثناء الطفولة للوحمة الزهمية وذلك بسبب مرونة وصغر الآفة خاصة على الفروة حيث تتوضع غالباً.

السرطانة القاعدية في المرضى السود:

تعتبر السرطانة القاعدية ظاهرة غير شائعة في المرضى السود^[4]، وتظهر لديهم بعمر وسطي يقدر بـ 59 سنة^[4]، وهي دائماً مصطبغة^[1]، ولا توجد اختلافات نوعية بين السرطانة القاعدية في العرق الأبيض وتلك التي تظهر في العرق الأسود^[16]، وإن كانت نسبة السرطانات التي تتوضع في المناطق المحمية من الضياء أعلى عند السود^[4].

وكذلك الأمر فإن نسبة تواتر هذه السرطانة أعلى قليلاً عند النساء كما أوضحت إحدى الدراسات^[123] (وهذا ما يتعارض مع الموجودات عند البيض).

تعدد السرطانة القاعدية نادر عند المرضى السود^[116] والموجودات النسجية في آفاتهم مشابهة لتلك الوجودة في المرضى البيض^[3].

لقد كانت الاستجابة للطرق العلاجية التقليدية ممتازة، وإن كانت استجابة زنوج أفريقيا أقل منها في زنوج أمريكا ولم يستطع الباحثون معرفة سبب هذا التفاوت^[93].

التشريح المرضي:

المظاهر النسيجية الأساسية^[4]:

يشار للخلايا المميزة للسرطانة القاعدية من قبل البعض بخلايا الورم القاعدي Basaloma وهي خلايا ذات نوى متطاولة أو بيضوية كبيرة مع سيتوبلازما قليلة نسبياً، تشبه النوى نوى خلايا الطبقة القاعدية للبشرة، لكن تختلف خلايا الورم القاعدي عن خلايا الطبقة القاعدية بأنها ذات نسبة أكبر لـ نواة / سيتوبلازما، وبعدم امتلاكها جسور بين خلوية، وذلك طبعاً بالمجهر الضوئي.

كقاعدة، النوى في السرطانة القاعدية ذات مظهر منتظم نوعاً ما، لا تتشوي، ولا تبدي عادة تغيراً واضحاً في الحجم أو شدة التلوين، ولا انقسامات شاذة حتى في أمثلة نادرة للسرطانة القاعدية مع انتقالات^[11].

في حالات استثنائية فقط لـ (س ق خ)، نجد خلايا مبعثرة ذات نوى مفرطة الصباغ متعددة، وانقسامات شاذة حيث لا يكون السير السريري مختلفاً عن السرطانة القاعدية العادية^[23].

بالرغم من أن معظم السرطانات القاعدية تبدو جيدة التحديد، لكن بعضها يبدي نمواً مرتشحاً، تتكاثر فيه لحمة النسيج الضام مع الورم، وهي مرتبة في حزم متوازية حول كتل الورم، وهكذا تتضح العلاقة المتبادلة تواجد بين بارانشيم الورم ولحمته^[43].

تبدي اللحمية المجاورة لكتل الورم غالباً تواجد خلايا مصورة لليف فتية عديدة، بالإضافة لذلك فإنها قد تبدي وجود المخاط^[3].

ولما كان المخاط ينكمش خلال عملية التثبيت وتجفيف العينة، فإننا غالباً نجد فراغاً انكماشياً بين الكتل الورمية واللحمية، وهذا الانكماش قد يلاحظ أيضاً على مقاطع Cryostal^[3].

أظهر التلوين المناعي بأضداد اللامينين، كولاجين نمط 4، ومستضد نظير الفقاع وجود اللامينين والكولاجين الرابع على الجانب اللحمي للفجوة Lacunae، وغياب مستضد نظير الفقاع في موقع الفجوة، وبالرغم من أن مستضد نظير الفقاع يكون ناقصاً في مناطق أخرى للسرطانة القاعدية، فإنه من المحتمل أن فقد مستضد نظير الفقاع له علاقة بتشكيل الفجوة حول الورم^[83].

وبما أن هذه الفجوات نموذجية تماماً لبعض حالات السرطانة القاعدية، لذلك يعد وجودها مساعداً في تمييز السرطانة القاعدية عن أورام أخرى مثل السرطانة الشائكة^[94].

يوجد غالباً ترسبات في اللحمية أو داخل الورم للمادة النشوانية في 65% من السرطانة القاعدية^[3].

تتواجد غالباً الخلايا البدنية بين مصورات الليف داخل اللحمية^[46]، تكون الرشاحة الالتهابية خفيفة أو غائبة في لحمية السرطانات القاعدية غير المتقرحة، بينما تكون واضحة نوعاً ما في السرطانات المتقرحة^[55].

من وجهة النظر النسجية، يمكن تقسيم السرطانة القاعدية إلى مجموعتين^[57]: متمايضة — غير متمايضة تبدي المجموعة المتمايضة درجة من التمايز نحو الملحقات الجلدية للشعر، الغدد الزهمية، الغدد المفترزة، أو الغدد الناتحة^[42].

لا يمكن وضع حد فاصل تماماً بين المجموعتين، لأن العديد من السرطانات القاعدية غير المتمايضة تبدي تمايزاً ببعض البؤر، بينما معظم السرطانات القاعدية المتمايضة تبدي بؤراً ينفصها التمايز^[52].

تدعى السرطانة القاعدية غير المتمايضة بالنمط الصلب Solid ، والذي بدوره يقسم إلى محدد Circumscribed ، ومرتشح Infiltrative أما السرطانة القاعدية المتمايضة نحو البنى الجرابية فتدعى بـ القرنية Keratotic أو نحو الغدد الزهمية فتدعى سرطانة ذات تمايز زهمي، أو نحو الغدد الأنبوبية فتدعى بالغدانية Adenoid^[76].

في العديد من السرطانات القاعدية المتمايضة، يتجه التمايز نحو أكثر من واحد من الملحقات الجلدية^[61]، على سبيل المثال، قد تتواجد في الورم بؤر من القرنية، بالإضافة لوجود تراكيب غدية^[74] ولا يوجد اختلاف في معدل النمو بين السرطانة القاعدية المتمايضة وغير المتمايضة^[50].

ولنحاول الآن تلخيص مميزات كل نمط نسجي على حدة:

1 - النمط الصلب المحدد^[14]:

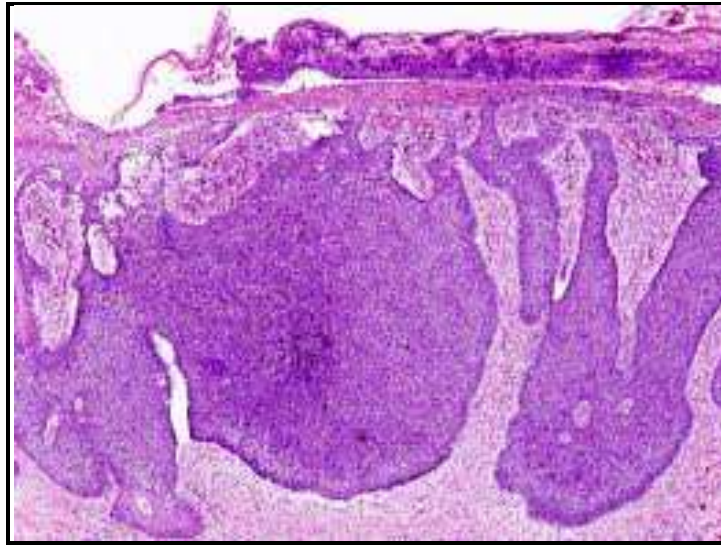
يبيدي كتلاً ورمية بأحجام مختلفة وأشكالاً مختلفة مطمورة في الأدمة. يوجد في أكثر من 90% من السرطانات القاعدية ارتباط بين الكتل الورمية وسطح البشرة وأحياناً توجد كتلة الورم بالتماس مع غمد الجذر الخارجي للجراب الشعري.

تبدي غالباً الطبقة الخلوية المحيطة للكتل الورمية ترتيباً بشكل السياج، بينما تتوضع النوى داخل الخلايا كيفما اتفق.

نشاهد أحياناً في السرطانات القاعدية الصلدة الحاوية على تجمعات كبيرة من الخلايا الورمية انحلالاً خلوياً في مركز الكتل الورمية مما يؤدي لتشكل كيسى كاذب. بعض حالات السرطانة القاعدية الصلدة، رغم أنها غير متميزة أو قليلة التمايز، تبدي نمطين من الخلايا:

- خلية كبيرة مع نواة شاحبة بيضوية.

- خلية صغيرة مع نواة متطاولة قائمة.



صورة رقم (12)

2 - النمط الصلد المرتشح (العدواني)^[50]:

يبيدي جزر خلايا قاعدانية، تتركب غالباً بشكل أشرطة متطاولة، مع ندرة أو غياب الخلايا السياجية تستطيع هذه الأشرطة الغزو عميقاً، حدود الورم مع اللحمية غالباً غير واضحة، تتواجد تجمعات خلوية ذات شكل شوكي تتوضع بشكل عشوائي، توجد تبدلات كبيرة في حجم وشكل الخلايا ونواها، لا يوجد زيادة في كثافة الكولاجين أو أن هذه الزيادة تكون قليلة، كما لا توجد زيادة هامة في عدد الخلايا المصورة للليف. قد توجد بؤر من التمايز الشائك، يوجد غالباً ارتشاح حول الأعصاب، وعلى الوجه قد يحدث غزو للعظم.

3 – النمط صغير العقيدات Micronodular [54]:

يتألف من أعشاش ورمية صغيرة لا يتجاوز قطرها الكبير 0,15 ملم، وليست محددة تماماً إذ أن سياجها غير واضح، هذا وقد توجد حالات صغيرة العقيدات – مرتشحة بنفس الوقت.

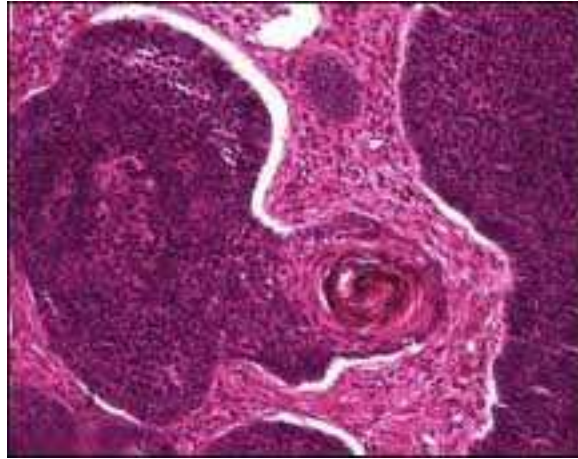
4 – النمط التقرني [16]:

يدعى أيضاً النمط الجرابي، يتألف من خلايا خطلة التقرن وكيسات قرنية بالإضافة إلى خلايا غير متميزة. تملك الخلايا خطلة التقرن نوى متطاولة وسيتوبلاسما حمضة قليلاً على العكس من السيتوبلاسما الأسنة بشدة للخلايا غير المتميزة.

قد تتوضع الخلايا خطلة التقرن في أشرطة، أو دوامات متراكزة، أو حول الكيسات القرنية، من المحتمل أنها خلايا ذات تقرن بدئي مشابه نوعاً ما للخلايا المنواة في المنطقة المولدة للتقرن لسقييات الشعر الطبيعية.

تمثل الكيسات القرنية المؤلفة من خلايا متقرنة بشكل تام محاولة لتشكيل سقبيّة الشعرة، تملك بعض السرطانات القاعدية التقرنية كيسات قرنية ذات حجم هام.

تشارك السرطانات القاعدية التقرنية مع الظهاروم الشعري بوجود الكيسات القرنية، وأحياناً من الصعب القرار للفصل بينهما دون معطيات سريرية مساعدة، يجب أن لا تلتبس الكيسات القرنية مع اللآلئ القرنية الحادثة في السرطانة الشائكة.

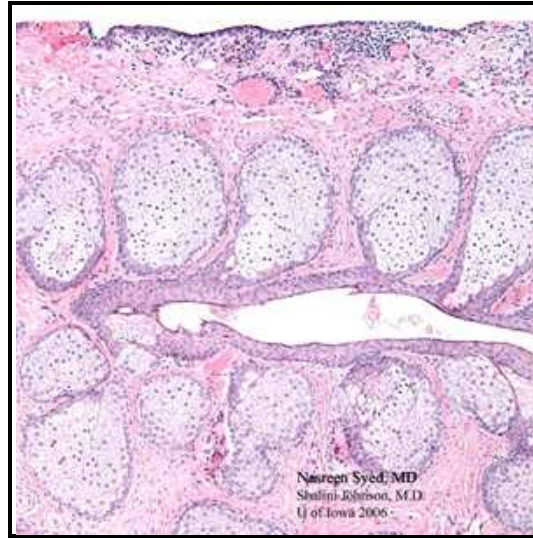


صورة رقم (13)

5 – النمط ذو التمايز الزهمي [45]:

توجد تجمعات متفرقة من خلايا زهمية، وخلايا انتقالية من خلايا قاعدية إلى زهمية. تتلون الخلايا الانتقالية بـ Sudan III، وملونات دسم أخرى.

أحياناً يستحيل تمييز هذا النمط عن الورم الزهمي Sebaceoma بسبب وجود هذا التحول الزهمي وحالات كثيرة مشخصة على أنها سرطانة قاعدية مع تمايز زهمي كانت في الواقع Sebaceoma.



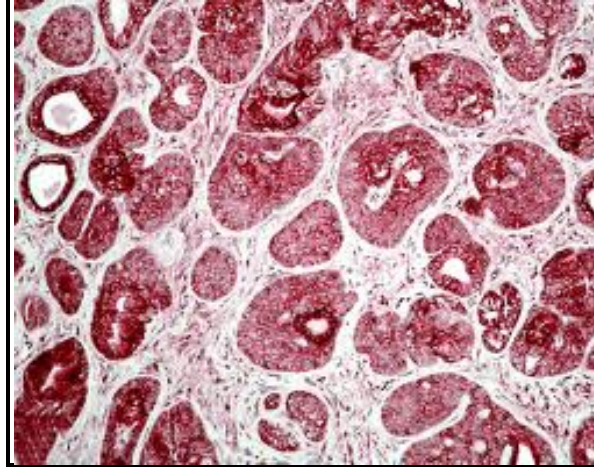
صورة رقم (14)

6 – النمط الغداني [36]:

يبيدي تشكلات تقترح تراكيب أنبوبية تشبه الغدد. تتركب الخلايا في أشرطة شبكية وشعاعية حول جزر من النسيج الضام، مما يعطي ورماً بنموذج Lace Like (الحزم). في حالات نادرة، تحاط اللمعة بخلايا ذات مظهر إفرازي، قد تملأ اللمعة بمادة غروانية أو مادة حبيبية عديمة الشكل، لكن الإثبات النهائي للفعالية الإفرازية للخلايا المبطنة لللمعة لم يؤكد بعد، حتى بطرق كيميائية نسيجية، وبسبب الدرجة المنخفضة لتمايز الخلايا، تكون التفاعلات الكيميائية النسيجية التي تشير إلى التمايز الناتج أو المفترز سلبية.

هذا ويعتبر الآن الورم الموصوف أصلاً كورم قاعدي الخلايا مع تمايز ناتج، كارسينوما ناتحة، ويشار له باسم كارسينوما ناتحة عرقية (Syringoid eccrine Carcinoma) تتوضع غالباً على الفروة، ويكون كبيراً إلى حد ما، وقد يتفح و يرتشح في العمق.

كما سجل ورم قاعدي الخلايا مع تمايز مفترز، حيث أظهرت الخلايا الورمية مظهر الخلايا المفترزة، إضافة لبنى شبيهة بالقنفيات، وأبدى التفاعل الأنظيمي النمط المفترز.



صورة رقم (15)

7 – النمط ذو النوى الشاذة والخلايا العرطلة^[72]:

توجد في هذا الشكل أعداد مختلفة من الخلايا ذات النوى الكبيرة، مفرطة الكروماتين أو الحويصلية، وقد توجد خلايا عرطلة ذات نوى عديدة لا نموذجية وأشكال انقسامية غير طبيعية.

توجد أربعة أنواع نسجية غير شائعة للسرطانة القاعدية وهي:

- 1 – نمط مشبه بميناء الأسنان Adamantinoid Type.
- 2 – نمط حبيبي Granular type .
- 3 – نمط رائق الخلية Clear Cell Type.
- 4 – نمط ذو تمايز مطرقي matricial differentiation Type .

1 – النمط المشبه بميناء الأسنان^[87]:

يبدى شبيهاً كبيراً بـ الميناؤوم adamantinoma أو ameloblastoma ونشاهد كتلاً صلبة من خلايا السرطانة القاعدية مع سياج في المحيط. داخل هذه الطبقة المحيطة تبدي الخلايا نوى متطاولة وهيولى نجمية الشكل مشدودة كجسور دقيقة مترابطة عبر مساحات فارغة.

2 - النمط الحبيبي^[33].

بعض الخلايا الورمية لها المظهر المألوف لخلايا السرطانة القاعدية، في حين أن بعضها الآخر يبدي انتقالاً تدريجياً إلى خلايا حبيبية، حيث تظهر في هيولاهها حبيبات حمضة كبيرة، تميل للتجمع، والحبيبات الحمضة هذه تشبه الجسيمات الحالة المشاهدة في ورم الخلية الحبيبية.

3 - النمط رائق الخلايا^[25].

قد يشغل نموذج الخلية الراققة كل أو جزء من جزر الورم، تحوي الخلايا الراققة فجوات من أحجام مختلفة مملوءة بالغليكوجين، تسبب هذه الفجوات غالباً إزاحة النوى محيطياً، مما يعطي الخلايا مظهر حلقة الخاتم.

4 - النمط ذو التمايز المطرق^[57].

يتألف من جزر من خلايا شبحية، كالمشاهدة في ورم مطرق الشعرة Pilomatrixoma، تتوضع ضمن السرطانة القاعدية. والآن سنبحث في نسجيات الأشكال السريرية التي سبق ذكرها.

1 - النمط العقيدى المتفرح^[3].

هو النمط السريري الأشيع للسرطانة القاعدية، نسجياً قد يكون صلباً أو تقرنياً أو غدانياً.

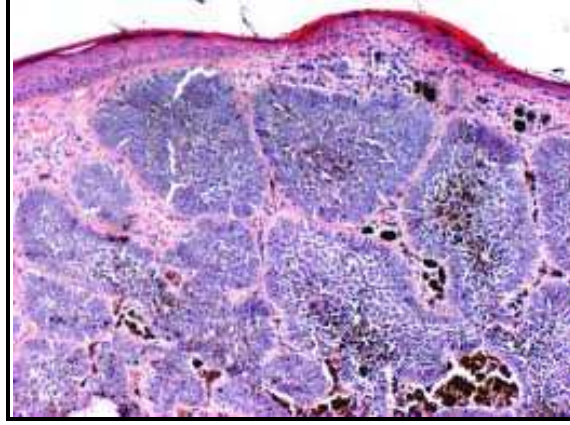
2 - النمط المصطبغ^[9].

رغم أن حوالي 75% من السرطانات القاعدية تبدو لدى التلوين بـ دوبا حاوية على خلايا ميلانية، لكن يوجد الميلانين فقط في حوالي 25% من حالاتها. يندر وجود كميات كبيرة من الميلانين، ينتج الميلانين من قبل خلايا ميلانية حميدة تستعمر متن الورم، حينئذ تدعى هذه الأورام بالمصطبغة.

تبدو السرطانة القاعدية الحاوية على كميات كبيرة من الميلانين لدى التلوين بالفضة أنها تحوي خلايا ميلانية مبعثرة بين خلايا الورم. هذه الخلايا الميلانية ذات جسيمات

ميلانية عديدة في سيتوبلاسمها وتغصناتها هذا يتعاكس مع الخلايا الميلانية في البشرة الطبيعية عند البيض، حيث يوجد فقط القليل من الجسيمات الميلانية الصغيرة نوعاً ما، وذلك لأن معظم الميلانين متوضع ضمن الخلايا القرينة.

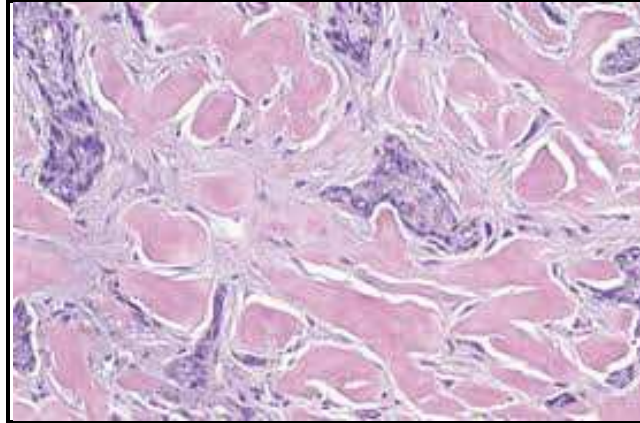
في بعض حالات السرطانة القاعدية المصطبغة، تحوي خلايا الورم القليل جداً من الميلانين، لكن يوجد العديد من بالعات الصباغ في لحمة النسيج الضام المحيطة بالورم.



صورة رقم (16)

3 – النمط المتليف أو القشيعي الشكل^[23]

إن مساهمة النسيج الضام في هذا الشكل، هي أكثر بكثير منه في الأنماط الأخرى من السرطانة القاعدية، حيث تبدو لحمة ليفية تتطمر فيها خلايا ورمية مرتبة في شرائط متطاولة، معظم الأشرطة ضيقة، تشبه بذلك السرطانة الصلدة الانتقالية من الثدي للجلد، تبدي بعض الأشرطة تغصناً، كما تمتد غالباً عميقاً ضمن الأدمة.



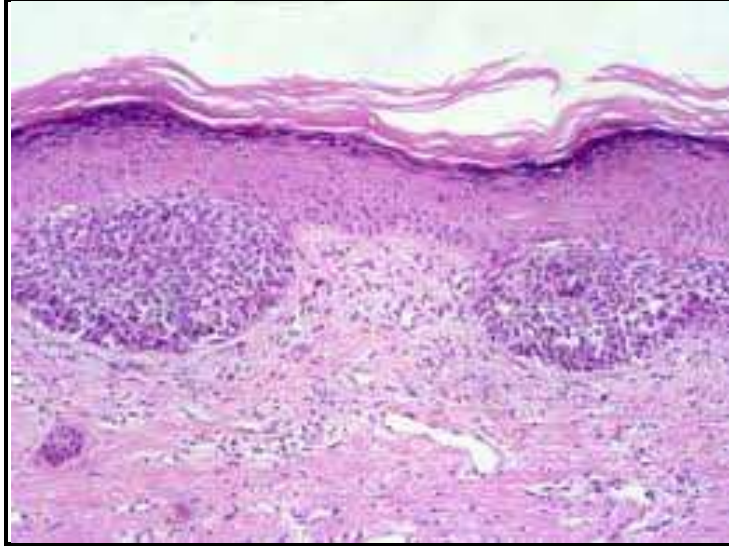
صورة رقم (17)

4 - النمط السطحي^[82].

يتألف من تبرعم وتكاثر غير منتظم للنسيج الورمي الذي يرتبط بالوجه الداخلي للبشرة تبدي الخلايا المحيطية للورم غالباً ترتيباً سياجياً، يوجد في معظم الحالات نفوذ قليل للأدمة تبدي البشرة المغطية عادة ضموراً، توجد غالباً مصورات الليف بأعداد كبيرة نوعاً ما مرتبة حول تبرعمات الخلايا الورمية المتكاثرة.

بالإضافة لذلك، توجد كمية قليلة أو متوسطة من رشاحة التهابية مزمنة غير نوعية أعلى الأدمة.

تصبح بعض الحالات بعد فترة طويلة من الزمن غازية، وحيث أن هذا التبدل قد يبقى محدداً في البدء في بعض البؤر، لذلك كان لازماً علينا أن نفحص كامل المقاطع لنتذكر بأن السرطانة القاعدية السطحية وحيدة المركز.



صورة رقم (18)

5 - النمط الندي^[19].

الصورة النسيجية هنا عبارة عن كتل صغيرة سطحية من الخلايا الورمية، تنتشر عبر الأدمة العليا، تكون البشرة المغطية غالباً رقيقة وضامرة. قد يكون التكاثر اللحمي كثيفاً ومشابهاً للنمط القشيعي، إلا أن الآفة هذه ككل أكثر سطحية.

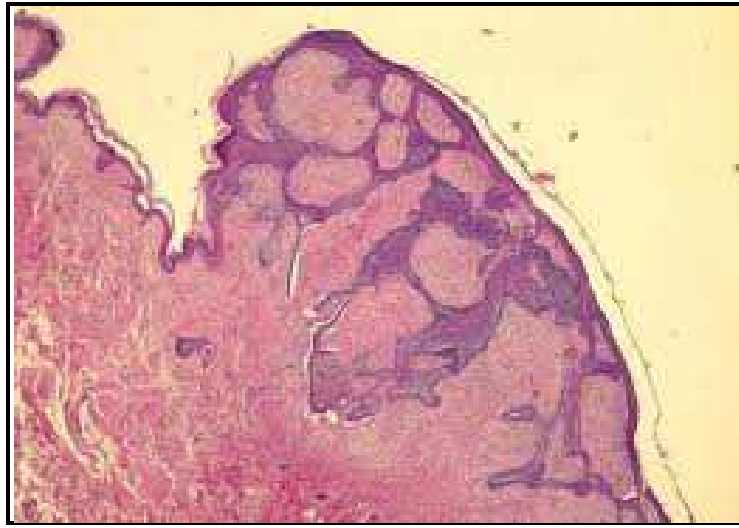
6 - الظهاروم الليفي ما قبل الخبيث^[94].

أول ما وصف عام 1953، يتألف من أشرطة متفاغرة رقيقة من سرطانة قاعدية مطمورة في لحمة ليفية، تبدي العديد من الأشرطة ارتباطاً مع سطح البشرة.

توجد مجموعات صغيرة من خلايا داكنة التلوين تترتب ترتيباً سياجياً في الطبقة الخلوية المحيطية على طول الأشرطة البشراية مثل براعم على فرع، عادة يكون الورم سطحياً تماماً ومحدداً تماماً عند حافته السفلية.

يشارك بلامحه النسيجية مع الغدوم الليفي داخل القنوي للثدي، النموذج الشبكي للتقران المني، السرطانة القاعدية السطحية.

قد يستحيل إلى سرطانة قاعدية غازية ومتقرحة.



صورة رقم (19)

سير السرطانة القاعدية:

إن النمو السريع للسرطانة القاعدية غير شائع^[1]، إذ تأخذ هذه السرطانة عادة سيراً مزمناً مع نمو بطيء وغزو مترق^[4]، وتخریب للنسج المجاورة^[16]، تميل هذه الآفات للشفاء العفوي وتشكيل نسيج ندبي كلما امتدت^[13]، مما قد يعطي للانتشار مظهراً ساعياً نوعاً ما^[12].

إذا أهملت القرحة القارضة قد تسبب الموت بعد أن تحدث جدوعاً للوجه والفروة وتعرية للجيوب والوصول للأم الجافية أو الدماغ^[85]، وعندما يصيب التقرح طريق الهواء فإن أجزاء من خلايا الورم قد تستنشق وتصبح مزدرة في الرئتين^[1].

الانتقال نادراً جداً، تمتد معدلات الانتقال المسجلة من 0,00028 ولغاية 0,1%^[36]، ولقد تم قبول المعايير التالية الآن بشكل واسع من أجل تشخيص هذه الانتقالات النادرة:

- 1 – يجب أن ينشأ الورم البدئي في الجلد^[103].
- 2 – يجب أن يثبت الانتقال في موقع بعيد عن الورم البدئي، ويجب أن لا يكون تالياً للامتداد المباشر^[106].
- 3 – يجب أن يثبت التشابه النسجي بين الورم البدئي والنقيلة^[43].
- 4 – يجب أن لا يتم الخلط بين السرطانة الشائكة وانتقالات السرطانة القاعدية^[56].
وفي محاولة لفهم أفضل الظروف التي قد تنتقل فيها السرطانة القاعدية يجب الأخذ بعين الاعتبار العوامل التالية:
- 1 – حجم الورم البدئي: حيث يشاهد الانتقال عادة في أورام كبيرة مهمة مقترحة^[60].
- 2 – موقعه: معظم الآفات البدئية في الرأس والعنق، وأشارت دراسات عديدة إلى أن السرطانة القاعدية ذات السلوك الخبيث تتوضع غالباً على الوجه والفروة^[60].
- 3 – الجنس: يصاب الرجال بالانتقالات أكثر من النساء بمرتين^[56].
- 4 – قصة نكس رغم إجراءات الاستئصال المتكرر أو العلاج الشعاعي^[73].
- 5 – العيوب المناعية في المضيف^[89].
- 6 – النمط النسجي: حيث يؤكد بعض المؤلفين أن النمط القاعدي الشائك (Metatypical) هو الأكثر احتمالاً للانتقال^[92].
- 7 – الاستئصال غير التام للورم واستعمال طعم كامل السماكة^[89].

يفضل في حالات الشك بعدم كفاية الاستئصال استخدام طعم جزئي السماكة^[21]، لأن النكس سيكون أسهل تمييزاً وأسرع كشفاً منه في حالة الطعم كامل السماكة^[53]، مع المحاولة دائماً لإجراء الاستئصال الكامل والجذري للورم^[97].

يحدث الانتقال أولاً وغالباً للعقد اللمفية الناحية (68%)^[72] ثم الرئة (20 – 30%)^[72] فالعظام (20 – 25%)^[72]. سجلت الانتقالات لـ الكبد – الطحال – أحشاء أخرى وكذلك للجلد والنسيج تحت الجلد^[72].

وتصاب هذه الأعضاء عندما تكون قد حدثت النقائل على الأقل في العقد اللمفية أو العظام أو الرئتين^[85].

إن الفترة الوسطية بين تشخيص الورم البدئي وحدث النقائل هي 9 – 11 سنة بينما المجال الفاصل بين بداية الورم وبين اكتشاف النقائل يمتد من أقل من سنة ولغاية 45 سنة^[9]. إن إندار السرطانة القاعدية المنتقلة سيء جداً^[15]، ومتوسط البقاء 8 – 10 أشهر^[15].

السرطانة القاعدية الناكسة:

يرتبط معدل نكس السرطانة القاعدية بعدة عوامل وهي:

1 – **الموقع التشريحي**^[63]: هناك مواقع ذات نكس عالٍ ذكرت مراراً في التقارير الطبية خاصة الطية الشفوية الأنفية حيث ترسل بعض السرطانات القاعدية في هذا الموقع أشربة من الخلايا الورمية على طول الأعصاب الدقيقة للجلد لمسافة هامة أبعد من الحافة السريرية الواضحة للورم، بالإضافة إلى الأنف، خلف الأذن – الفروة – المآق الأنسي.

أسباب النكس في هذه المناطق عديدة تتضمن: الميل للغزو العميق على طول خطوط الالتحام الجنيني، والتملص من الكشف السريري، والمحافظة على العلاجات القديمة^[4].

لقد بلغت نسبة النكس في منطقة الأنف وما حوله 45% في إحدى الدراسات^[84].

2- النمط التشريحي المرضي: 65% من الأورام البدئية الناكسة ذات مظاهر نسجية عقيدية صغيرة أو مرتشحة أو كليها معاً^[4].

هذا بالإضافة للنمط القشيعي الذي يصعب تحديد حافته سريرياً^[5]،^[6] كذلك النمط القاعدي الشائك metatypical^[3].

3 - عمر المريض: تظهر الأورام ذات الملامح العدوانية سريرياً ونسجياً بشكل أشيع لدى مرضى أصغر من 35 سنة من العمر^[5].

4 - طريقة العلاج: يزداد احتمال النكس مع استخدام علاجات معينة مثل: التجفيف الكهربائي والتجريف - الجراحة القرية - المعالجة الشعاعية، والتي تعتبر مضاد استنطاب في الأورام ذات النمط النسيجي العدواني^[15].

فعدم كفاية العلاج وعدم وجود سيطرة تامة على الحواف يزيد احتمال النكس^[45].
يشاهد النكس التالي للعلاج غير الكافي عادة خلال أول 4 - 12 شهر من العلاج بينما يندر مشاهدته بعد سنة من العلاج^[32].

على أية حال فإن المتابعة لمدة خمس سنوات ضرورية للبحث عن آفات ناكسة أو جديدة لأن تطور سرطانية قاعدية ثانية هو أمر شائع^[104].

لا تتجاوز معدلات شفاء السرطانية القاعدية الناكسة 50% بالطرق التقليدية، والتي تكون 95% عندما يكون الورم بدئياً^[93].

العلاج^[1,2]:

1 - التجريف والتجفيف الكهربائي أو الصعق الكهربائي:

Curettage and electro desiccation or electrofulguration

2 - الاستئصال الجراحي.

3 - جراحة Mohs المجهرية: Moh's Microsurgery

- 4 – الجراحة القرية Cryosurgery.
 - 5 – سامات الخلايا Cytotoxic agents.
 - 6 – حقن الأنترفيرون داخل الآفة.
 - 7 – المعالجة الشعاعية.
 - 8 – العلاج بالليزر.
 - 9 – العلاج بالإميكيمود موضعياً Imiquimod.
 - 10 – العلاج الضوئي الحركي (PDT) Photodynamic Therapy .
 - 11 – الرتينويدات.
 - 12 – العلاج الكيماوي.
- المتابعة [5]:

من أجل سرطان الجلد اللاميلاني، يجب أن تتم مراجعة المريض كل 6 أشهر خلال أول سنتين، ثم كل سنة مرة ولمدة خمس سنوات، رغم أن هناك دراسات أخرى تقترح متابعة أطول تصل إلى 10 سنوات [4].

يتطور النكس غالباً في غضون 3 سنوات بعد العلاج، عادة في محيط الآفة. يجب أن يفحص كامل جلد المريض لكشف الآفات الجديدة بالإضافة للناكسة، لأن مرضى سرطان الجلد اللاميلاني لديهم خطورة 20% لنشوء آفة أخرى خلال سنة، وهؤلاء ذوو الآفات المتعددة ترتفع لديهم الخطورة لغاية 40% خلال سنة.

المرضى المصابون بالسرطانة القاعدية خاصة المشخصة بعمر باكر، لديهم خطورة زائدة لسرطان جلد لا ميلاني، وسرطان غير جلدي مثل: سرطان خصية وثدي، ولمفوما لا هودجكن.

الوقاية:

تتم باستخدام واقيات الشمس يومياً كل صباح ويعاد تطبيقها كل ساعتين وبعد السباحة وبعد أي فعالية شديدة، لمنع أذية شمسية إضافية^[2]، بالإضافة للباس الواقي قدر الإمكان^[2]، وذلك لجميع الأفراد خاصة فاتحي لون البشرة ومنذ الطفولة وكذلك لمرضى سرطان جلد لا ميلاني سابق^[1].

تذكر إحدى الدراسات دور الغذاء الفقير بالدهم في الوقاية من سرطان الجلد اللاميلاني لأن الحموض الدسمة هي مؤكسدات قوية وقادرة على إنتاج جذور حرة تتهم في آلية التسرطن^[53].

الدراسة العملية

Literature

2

مبررات البحث :

- بالرغم من شيوع السرطانة قاعدية الخلايا واحتلالها المرتبة الأولى بالانتشار بين سرطانات الجلد اللاميلانية فإن الدراسات الإحصائية المجراة عليها قليلة.
- إن زيادة نسبة الإصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا خلال العقود الأخيرة الماضية والتي أثبتتها العديد من الدراسات العالمية بما في ذلك زيادة نسبة الإصابة لدى اليافعين تدعو إلى ضرورة دراسة العوامل المؤثرة في زيادة خطر حدوثها من أجل محاولة تجنبها.
- الأمراض العالية للسرطانة قاعدية الخلايا وتأثيرها على فعالية ونوعية حياة المرضى.
- إمكانية الإقلال من حدوثها بمعرفة عوامل خطورتها وتلافيها.
- إمكانية الإقلال من عقابيلها الوخيمة بالكشف المبكر عنها من خلال زيادة التوعية الصحية وبالتالي معالجتها باكراً.

هدف مشروع البحث :

دراسة التظاهرات السريرية الواسعة والأنماط التشريحية المرضية المختلفة للسرطانة قاعدية الخلايا من أجل تحديد الدقة التشخيصية لها، نسبة انتشارها، توزيع المرضى حسب الجنس والعمر، عوامل الخطورة المؤهبة لها، وتوضع الآفات الورمية.

الطرق والمواد المستخدمة في البحث :

• نمط الدراسة:

دراسة مقطعية عرضية.

• العينة المدروسة:

المرضى المصابون بالسرطانة قاعدية الخلايا المراجعون لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة الممتدة من شباط 2011 م إلى آب 2012 م، مع دراسة سريرية وتشريحية مرضية لكامل المرضى.

• معايير القبول:

جميع مرضى السرطانة قاعدية الخلايا، واستثنى من الدراسة مرضى السرطانة قاعدية الخلايا المقيمين والمعالجين من قبل مشافي أو عيادات خارجية، والمرضى الذين لم تستكمل معلوماتهم.

• استمارة المريض:

الاستمارة الخاصة بمريض السرطانة قاعدية الخلايا

هوية المريض

الاسم وتاريخ الولادة

رقم البطاقة وتاريخ المراجعة

السكن

العمل والوضع الاجتماعي

الهاتف

رقم الصورة الفوتوغرافية

عمر الآفة (أو الآفات)

مكان الآفة وتوصيفها ونمطها السريري

الأعراض المرافقة لها.

رقم الخزعة والنمط التشريحي المرضي

السوابق الشخصية والعائلية

الفحص السريري وجس العقد البلغمية

عوامل الخطورة المرافقة:

نمط البشرة ولون العيون العامل الوراثي

التعرض للشمس سوابق وجود آفة سابقة أو وحمة أو ندبة أو أذية مزمنة

التعرض للأشعة التعرض الكيماوي استعمال واقي شمسي

الحالة المناعية التدخين والكحولية وجود حرق شمسي شديد في سن الطفولة

موافقة مستنيرة

استمارة الموافقة على المشاركة في بحث بعد تفهم فحواه

عنوان البحث: السرطانة قاعدية الخلايا دراسة سريرية و تشريحية مرضية في مشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق خلال عامي 2011-2012.

وصف البحث: استجواب وفحص المرضى المصابين بالسرطانة قاعدية الخلايا المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال الفترة الممتدة من شباط 2011 م إلى آب 2012 م، مع دراسة سريرية وتشريحية مرضية لكامل المرضى.

هدف البحث: دراسة التظاهرات السريرية الواسعة والأنماط التشريحية المرضية المختلفة للسرطانة قاعدية الخلايا من أجل تحديد الدقة التشخيصية لها، نسبة انتشارها، توزع المرضى حسب الجنس والعمر، عوامل الخطورة المؤهبة لها، وتوضع الآفات الورمية شروط المشاركة في البحث:

1. المشاركة في البحث طوعية لا إكراه فيها.
 2. لن تتأثر رعاية المريض الصحية إن اعتذر عن المشاركة في البحث أو انسحب من الدراسة.
 3. لا يترتب على المشارك في البحث أيتكاليف.
 4. سيتم فحص المشارك فحصاً سريرياً مع جمع المعلومات المتعلقة باستمارة البحث.
 5. تبقى هوية المشارك في البحث ومعلوماته الشخصية طي السر والكتمان.
- يُملأ من قبل المشارك في البحث

اسم المشارك

أقر بأنني قرأت/قُرئت علي هذه المعلومات الواردة أعلاه، وشرحت لي بلغة مفهومة، وفهمتها وقد أُتيحت لي أن أسأل جميع الأسئلة المتعلقة بموضوع الدراسة، وتلقيتُ إجابات شافية، وعليه أتطوع بكامل إرادتي وأهليتي للمشاركة في هذا البحث الذي يجريه الطبيب محمد جعفر حطيط في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية وأوافق على إعطاء المعلومات المطلوبة لأغراض البحث.

دمشق في/...../..... توقيع المشارك:

يُملأ من قبل الباحث

أقر بأنني شرحت للمشارك/لأهله هذه المعلومات الواردة أعلاه بلغة مفهومة، وقد رحبت بتلقي أي أسئلة تتعلق بموضوع الدراسة، وقدمت إجابات شافية عن جميع الأسئلة المطروحة بهذا الخصوص.

• حجم العينة ومجموعات الدراسة:

تمت الدراسة على 125 مريض سرطانية قاعدية الخلايا، كان عدد الآفات 148 آفة لديهم.

• كيفية إجراء الدراسة:

- تم بداية إحصاء جميع الحالات السريرية التي تم إرسالها لإجراء خزعة نسيجية وكانت السرطانية قاعدية الخلايا تشخيصياً تقريباً فيها، ومقارنة هذه الحالات مع النتائج التشريحية المرضية التي وافقت الشك السريري بكونها سرطانية قاعدية الخلايا، وتم حساب الدقة التشخيصية للسرطانية قاعدية الخلايا.
- أحصى عدد المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق خلال فترة الدراسة، ليتم حساب نسبة الإصابة بالسرطانية قاعدية الخلايا .
- تم إحصاء عدد الذكور والإناث المصابين وحساب النسبة المئوية.
- كما تم تقسيم المرضى المصابين ضمن فئات عمرية، كل فئة مكونة من عقد من الزمن، وذلك لمعرفة العقد الأكثر إصابة بالسرطانية قاعدية الخلايا.
- وقسم المرضى إلى مجموعات حسب النمط الجلدي وفق سلم Fitzpatrick^[2] كما سيأتي لاحقاً، وذلك لمعرفة النمط الجلدي الأكثر إصابة بالسرطانية قاعدية الخلايا.
- وكذلك قسم المرضى إلى مجموعات حسب درجة الأذية الضيائية وذلك وفق تصنيف R. G. Glogau's^[2] الذي سنورده لاحقاً، وذلك لمعرفة درجة الأذية الضيائية الأكثر مرافقة للسرطانية قاعدية الخلايا.
- كما تم تصنيف المرضى حسب استعمالهم لواق شمسي مع مراعاة ما يلي:
 - درجة الحماية الشمسية 30% أو أكثر.
 - تطبيق الواقي قبل ربع ساعة من التعرض للشمس.
 - تكرار الواقي الشمسي في حال البقاء مدة طويلة خارجاً.

- وتم حساب النسب المئوية للمرضى المصابين حسب استعمالهم أو عدم استعمالهم للواقى الشمسي وفق الشروط السابقة.

- كما قمنا في دراستنا بتوزيع المرضى في ثلاث مجموعات حسب تعرضهم لأشعة الشمس كالتالي:

المجموعة الأولى: تعرض حاد متقطع، أي الحروق الشمسية نتيجة إجراء الرياضات المائية (السباحة)، أو أداء نشاطات عندما تكون الشمس في ذروتها بين 10 ص و 2 ظ.

المجموعة الثانية : تعرض مستمر، وهو الذي يتعرض له المهنيون أثناء عملهم، كالمزارعين.

المجموعة الثالثة: تعرض خفيف الدرجة، وهو يشمل المرضى الذين تعرضوا للشمس في منازلهم أو أثناء العمل في أماكن مغلقة.

وبعد هذا التقسيم قمنا بحساب النسب المئوية للمرضى وفق مجموعاتهم لمعرفة المجموعة الأكثر ترافقاً مع السرطانة قاعدية الخلايا.

- كما تم تقسيم المرضى إلى مجموعات حسب المدة الزمنية بين ظهور الآفة ومراجعة المرضى للمشفى، وذلك لحساب العمر الوسطي للآفة ومعرفة الفترة الزمنية التي يراجع خلالها القسم الأكبر من المرضى المشفى.

وأخيراً تم إجراء دراسة إحصائية سريرية وتشريحية مرضية لجميع آفات السرطانة قاعدية الخلايا لمعرفة النمط الأكثر شيوعاً سريرياً وتشريحياً مرضياً في دراستنا.

• جمع النتائج وتحليلها:

تم هنا استخدام طرائق الإحصاء الوصفي للتعبير عن البيانات، وتم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية مع حساب النسب والمتوسطات والانحرافات المعيارية التي تلخص تلك المعطيات وتساعد على فهمها بشكل أفضل، وقد تم هنا تقريب الأعداد الكسرية إلى رقمين بعد الفاصلة إلا إذا كانت قيمة تلك الأعداد أقل من 0.01 حيث ذكرت قيمة أول رقم غير صفري.

بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات باستخدام اختبار كاي مربع وفق الاختبار ثنائي الذيل، وقد اعتمدنا في دراستنا حول تقدير الفروقات الإحصائية على مستوى 0.05 من الأهمية، أي قيمة أعلى منها هي محض صدفة وأي قيمة أقل منها خاصة عندما تكون $0.0001 >$ تكون ذات دلالة إحصائية قيّمة، كما تم استخدام فواصل الثقة في بعض النسب للتأكد من القيمة الإحصائية للنتائج.

النتائج:

1 - الدقة التشخيصية :

وهي النسبة المئوية للحالات التي توافق فيها التشخيص السريري مع النسجي.

جدول رقم (1) يبين الدقة التشخيصية للسرطانة قاعدية الخلايا

عدد الحالات التي دخلت فيها السرطانة قاعدية الخلايا في التشخيص التفريقي	165 حالة
عدد الحالات التي توافق فيها التشخيص السريري مع النسجي	125 حالة
الدقة التشخيصية	75.7%

2 - نسبة الإصابة :

جدول رقم (2) يبين نسبة الإصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا

عدد المرضى المراجعين لمشفى الأمراض الجلدية والزهرية خلال فترة الدراسة	21650 مريضاً
عدد المرضى المثبت إصابتهم بالسرطانة قاعدية الخلايا	125 مريضاً
نسبة الإصابة المئوية	0.58%

3 - الجنس :

جدول رقم (3) يبين انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب الجنس

الجنس	العدد	النسبة المئوية
الذكور	72	57.6%
الإناث	53	42.4%
المجموع	125	100%

لدى حساب Pvalue = 0.04 > 0.05 وبالتالي الفرق بين الذكور والإناث هو فرق ذو

قيمة إحصائية.

4 - العمر :

جدول رقم (4) يبين انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب العمر

العمر	العدد	النسبة المئوية
≥ 39 سنة	3	2.4%
40-49 سنة	18	14.4%
50-59 سنة	25	20%
60-69 سنة	41	32.8%
70-79 سنة	26	20.8%
≤ 80 سنة	12	9.6%
المجموع	125	100%

نجد من الجدول أن الفئة العمرية الأكثر إصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا هي العقد السابع من الحياة.

5 - النمط الجلدي (Phototype) :

وتم ذلك حسب سلم Fitzpatrick's التالي^[2]:

نمط الجلد	الملامح النموذجية	القدرة على التصبغ
I	جلد أبيض شاحب، عيون زرقاء شعر أشقر	يحترق بسهولة، لا يتصبغ أبداً
II	جلد فاتح، عيون زرقاء	يحترق بسهولة، يتصبغ بصعوبة
III	جلد أبيض أغمق من السابق	يتصبغ بعد حرق بدئي
IV	جلد بني	يحترق قليلاً، يتصبغ بسهولة
V	جلد بني غامق أو أسود	نادراً ما يحترق، يتصبغ بسهولة بلون أسود

وكانت نتائج دراستنا كالتالي:

جدول رقم (5) يوضح انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب النمط الجلدي

نمط الجلد	المرضى	النسبة المئوية
I	5	4%
II	45	36%
III	61	48.8%
IV	14	11.2%
المجموع	125	100%

جدول رقم (6) يوضح توزع السرطانة قاعدية الخلايا حسب لون العينين

لون العينين	عدد المرضى	النسبة المئوية
فاتح	63	50.4%
داكن	62	49.6%
المجموع	125	100%

من الجدول رقم (5) نلاحظ أن أشيع نمط جلدي هو النمط III يليه النمط II في دراستنا.

وبحساب قيمة P للنمط الجلدي نجد $0.05 > P\text{value}$ أي أن الفرق الإحصائي للنمط الجلدي III هو ذو أهمية إحصائية وليس محض صدفة، وبالتالي قد يكون عامل خطورة في تطور السرطانة قاعدية الخلايا.

أما بحساب قيمة P للون العينين نجد $0.05 < 0.92 = P\text{value}$ أي أن الفرق الإحصائي هو مجرد صدفة ولا قيمة حقيقية للفرق بين لون العيون كعامل خطورة لتطور السرطانة قاعدية الخلايا.

6 - الأذية الضيائية :

تم ذلك باتباع تصنيف R. G. Glogau's التالي [2]:

درجة I أو خفيفة	لا يوجد تفرانات ضيائية سريريا، لا تجاعيد، تغير خفيف للون الأصفر أو لا تغير
درجة II أو معتدلة	تفرانات ضيائية في بدايتها، تجاعيد في بدايتها، خطوط ابتسام موازية، اصفرار خفيف.
درجة III أو متقدمة	تفرانات ضيائية، اصفرار واضح، توسع شعريات تجاعيد بوضعية الراحة.
درجة IV أو شديدة	تفرانات ضيائية متعددة مع أو بدون سرطان جلدي، اصفرار شديد وتوسع شعريات شديد، تجاعيد شديدة.

وكانت نتائج دراستنا كالتالي:

جدول رقم (7) يوضح انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب درجة الأذية الضيائية للمرضى

النسبة المئوية	عدد المرضى	درجة الأذية الضيائية
12.8%	16	I
21.6%	27	II
44.8%	56	III
20.8%	26	IV
100%	125	المجموع

بحساب P نجد أن $P < 0.0001$ وبالتالي هناك قيمة إحصائية لوجود أذية ضيائية.

أي أن الأذية الضيائية تلعب دوراً هاماً كعامل خطر في تطور السرطانة قاعدية الخلايا.

7 - قصة استعمال واق شمسي :

لدى سؤال المرضى عن استعمال واق شمسي قبل التعرض لأشعة الشمس، كانت النتيجة كالتالي:

جدول رقم (8) يوضح نسبة توزع المرضى المصابين حسب استعمال واق شمسي

النسبة المئوية	عدد المرضى	
7.2%	9	استعمال واق شمسي
92.8%	116	عدم استعمال
100%	125	المجموع

ولدى حساب قيمة P نجد أن $P < 0.0001$ وهذا يعني وجود قيمة إحصائية للفرق بين استعمال واق شمسي وعدم استعماله.

أي أن عدم استخدام واق شمسي قد يشكل عامل خطورة لتطور السرطان قاعدية الخلايا.

8 - التعرض للشمس :

جدول رقم (9) يوضح انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب التعرض للشمس

النسبة المئوية	عدد المرضى	نوع التعرض
54.4%	68	تعرض حاد متقطع
8.8%	11	تعرض مستمر (مزارعون)
36.8%	46	تعرض خفيف الدرجة (العمل أماكن مغلقة)
100%	125	المجموع

وبحساب فاصلة الثقة نجد أنها تساوي بالنسبة للتعرض الحاد المتقطع:

$$(95\% \text{ CI} = 64.9-81)$$

وهو مجال عالي يؤكد لنا بنسبة 95% أن التعرض الحاد المتقطع للشمس هو عامل خطورة لحدوث السرطانة قاعدية الخلايا.

9 - التعرض لحرق شمسي شديد في الطفولة المبكرة والمراهقة:

جدول رقم (10) يوضح انتشار السرطانة قاعدية الخلايا حسب التعرض لحرق شمسي شديد أو عدم التعرض

النسبة المئوية	عدد المرضى	
72.8%	91	تعرض
27.2%	34	عدم تعرض
100%	125	المجموع

وبحساب قيمة P نجد أن $P < 0.0001$ أي أن الفرق ذو قيمة إحصائية، وبالتالي التعرض لحرق شمسي شديد خلال الطفولة المبكرة والمراهقة قد يشكل عامل خطورة في حدوث السرطانة قاعدية الخلايا لاحقاً.

10 - عمر الآفات :

وهو الفترة الزمنية الفاصلة بين ظهور الآفة ومراجعة المريض للمشفى، وكانت النتائج كالتالي:

جدول رقم (11) يوضح نسبة توزع الآفات حسب عمرها

النسبة المئوية	عدد الآفات	الفترة الزمنية
36.5%	54	$\geq$ سنة
26.4%	39	1-5 سنة
17.5%	26	5-10 سنة
10.1%	15	10-15 سنة
9.5%	14	غير معروف
100%	148	المجموع

من الجدول نجد أن أكبر نسبة من المرضى 36.5% راجعت المشفى خلال فترة أقل من سنة. وبحساب وسطي عمر الآفة نجد أنه يساوي 3.6 سنة.

11 - توزيع الآفات حسب موقعها التشريحي في الجسم:

جدول رقم (12) يبين توزيع الآفات حسب موقعها في الجسم

النسبة المئوية	عدد الآفات	الموقع
		الرأس والعنق:
22.3%	33	• الجبهة
17.6%	26	• الوجنة
12.2%	18	• الأنف
10.1%	15	• الصدغ
9.5%	14	• الفروة
72%	106	المجموع
20.6%	31	الجذع
7.4%	11	الأطراف
100%	148	المجموع

وبحساب Pvalue للرأس والعنق نجد أن $P < 0.0001$ ← وجود سيطرة واضحة لإصابة السرطانة قاعدية الخلايا للرأس والعنق.

12 - توزيع الآفات حسب النمط السريري:

جدول رقم (13) يبين توزيع الآفات حسب النمط السريري

النسبة المئوية	عدد الآفات	النمط السريري
62.2%	92	عقدي (متقترح أو غير متقترح)
18.9%	28	سطحي
2.7%	4	قشيعي
16.2%	24	مصطبغ
100%	148	المجموع

من الجدول نجد أن أشيع نمط سريري بشكل عام هو النمط العقدي.



الصورة (1 و 2) النمط العقيدى للسرطانة قاعدية الخلايا



الصورة (3 و 4) النمط انمط المصطبغ للسرطانة قاعدية الخلايا



الصورة (5 و 6) النمط السطحي للسرطانة قاعدية الخلايا

13- توزيع الآفات حسب النمط السريري والموقع التشريحي في الجسم:

ننوه إلى أن ع: عدد الآفات، ن: نسبتها المئوية:

جدول رقم (14) يبين توزيع الآفات حسب النمط السريري والموقع التشريحي في الجسم

النمط السريري	رأس + عنق	الجذع	الأطراف
	ع/ن	ع/ن	ع/ن
عقدي	78.3 / 83	22.6 / 7	18.2 / 2
سطحي	2.83 / 3	61.2 / 19	54.5 / 6
قشيعي	3.8 / 4	*	*
مصطبغ	15.1 / 16	16.1 / 5	27.3 / 3
المجموع	%100/106	%100/31	%100/11

بحساب Pvalue بالنسبة للرأس والعنق نجدها بالنسبة للنمط العقدي > 0.0001 ←

سيطرة إحصائية للعقدي في الرأس والعنق ويليه النمط المصطبغ فالقشيعي فالسطحي.

أما بالنسبة للجذع:

$P > 0.0001$ في النمط السطحي وهذا يعني سيطرة النمط السطحي في الجذع

يليه العقدي فالمصطبغ.

أما في الأطراف:

$P = 0.05$ بالنسبة للنمط السطحي وهذا يعني سيطرة النمط السطحي في الأطراف،

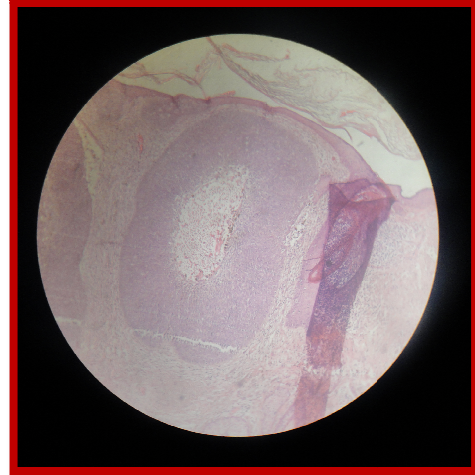
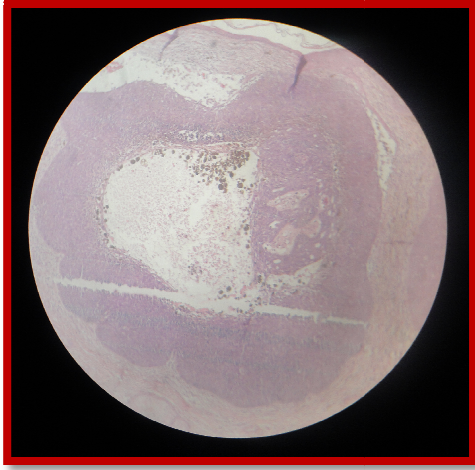
يليه المصطبغ فالعقدي.

14 - توزيع الآفات حسب النمط النسيجي:

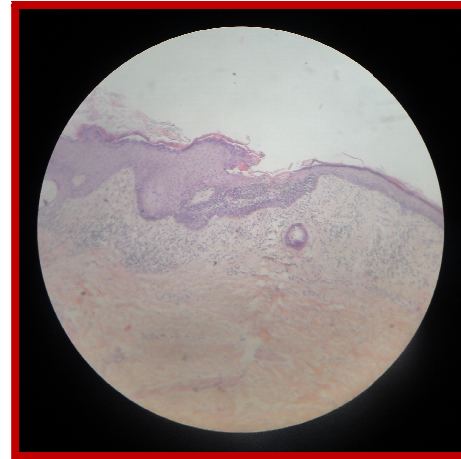
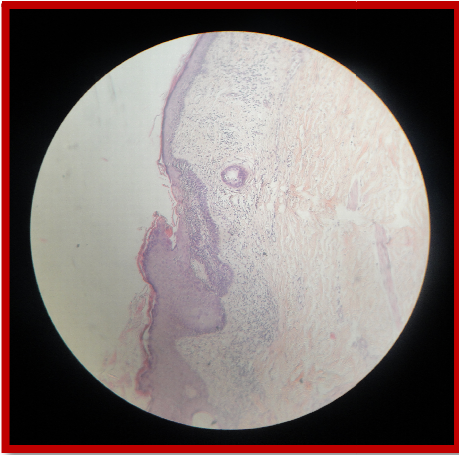
جدول رقم (15) يبين توزيع الآفات حسب النمط النسيجي

النمط النسيجي	عدد الآفات	النسبة المئوية
غير المتمايز:		
• الصلد /العقيدي/	54	36.5%
• السطحي	28	18,9
• القشيعي	4	2.7%
• المصطبغ	7	4,7%
المتمايز:		
• التقرني	14	9,4%
• الغداني	36	24,3%
• ذات تمايز زهمي	5	3,4%
المجموع	148	100%

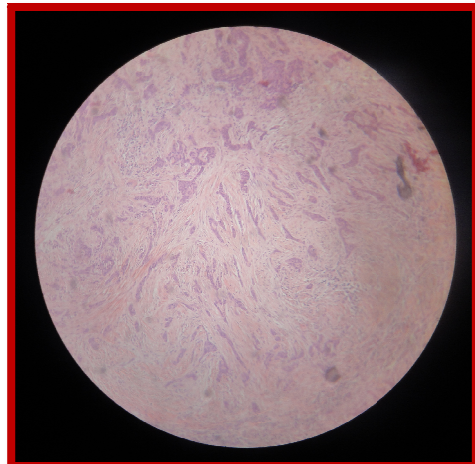
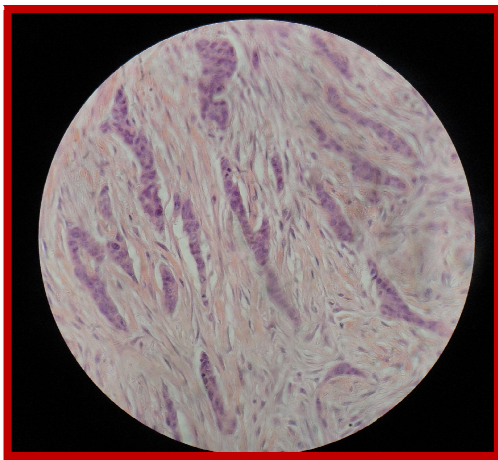
من الجدول نلاحظ أن أشيع الأنماط في دراستنا كان الشكل غير المتمايز الصلد (36.5%)، يليه الشكل المتمايز الغداني (24.3%)، فالشكل غير المتمايز السطحي (18.9%).



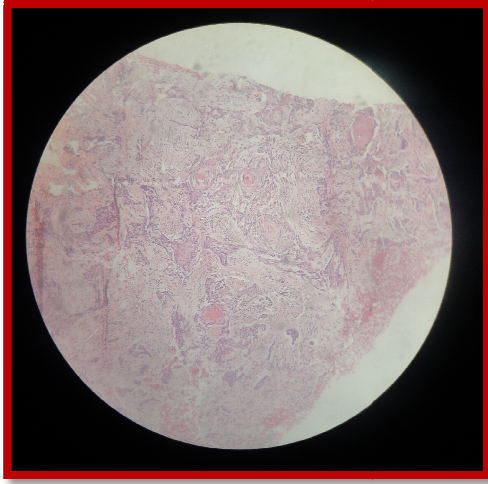
الصورة (7و8) النمط الصلد الكيسي المصطبغ الكاذب



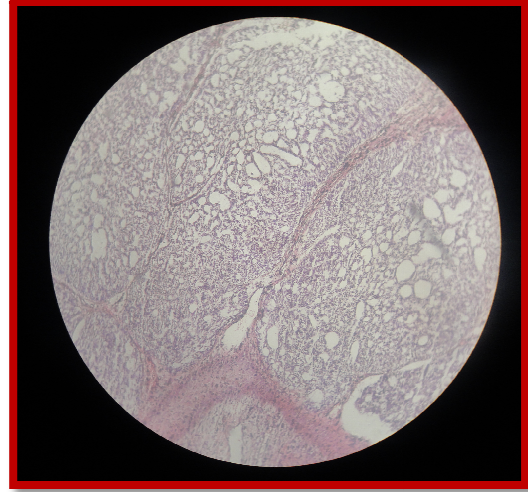
الصورة (9 و10) النمط السطحي



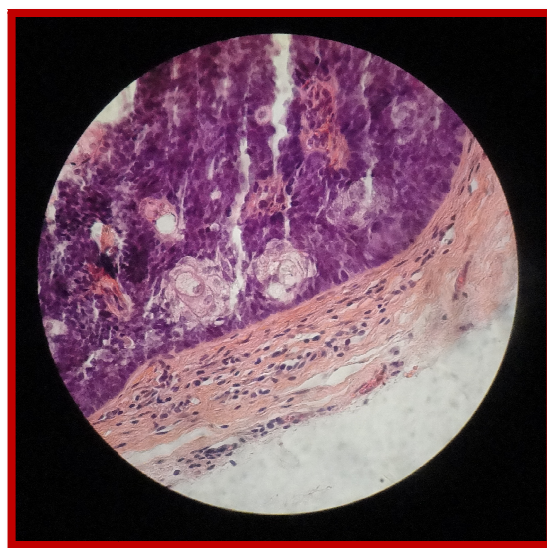
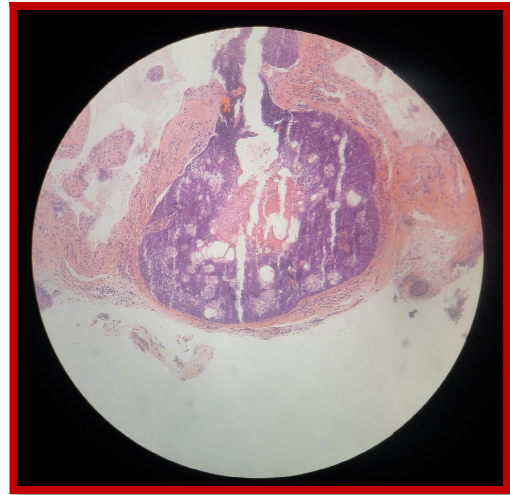
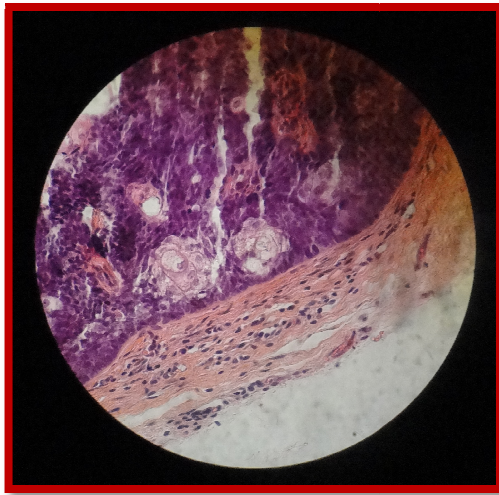
الصورة (11 و12) النمط القشيعي



الصورة (14) النمط ذو التمايز القرني



الصورة (13) النمط ذو التمايز الغداني



الصورة (15 و 16 و 17) النمط ذو التمايز الزهمي

وبذلك تنتهي نتائج دراستنا مع القيم الإحصائية لها.

نورد فيما يلي المقارنة مع الدراسات المحلية والعالمية.

المقارنة مع الدراسات المحلية والعالمية:

تمت مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات التالية:

1 - دراسة إيرانية^[201] بعنوان:

"An Epidemiologic Study on basal cell carcinoma and its related risk factors in Patients Referred to Razi Hospital tumor Clinic in Autumn 2005-2006"

قام بها:

Mostafa Mirshams Shah Shahani. MD

Nafiseh Esmaily . MD

Zahra Hallaji . MD

2 - دراسة أرجنتينية^[202] في مشفى أليمان في بوينس آيروس، بعنوان:

"Epidemiological Study of basal cell carcinoma in a community hospital"

قام بها :

Virginia Mariana Gonzalez

Santiago Pablo Busso

Rita Leitner

3 - دراسات متفرقة^[203] :

2008 ^[203]	في فرنسا	Bernard
2005 ^[203]	في أرجنتين	Lascano
2006 ^[203]	في البرازيل	Mantese
1995 ^[203]	في البرازيل	Sobral Filho
1987 ^[203]	في البرازيل	Minelli

4 - دراسة في مشفى الأمراض الجلدية والزهرية في جامعة دمشق^[204] بعنوان:

"Basal Cell Carcinoma"

«السرطانة قاعدية الخلايا»

قامت بها د. هنادي الخطيب عام 2004 م^[204].

1 - المقارنة مع الدراسة الإيرانية^[201] :

الدراسة الإيرانية	دراستنا	
367	125	عدد مرضى الدراسة
466	148	عدد الآفات
%58	%57.6	نسبة الذكور المصابين
%42	%42.4	نسبة الإناث المصابين
(العقد الثامن)	(العقد السابع)	أشيع فئة عمرية للإصابة
الرأس والعنق	الرأس والعنق	أشيع مكان للإصابة
وفق الترتيب التنازلي التالي:	وفق الترتيب التنازلي التالي:	
الفروة	الوجنتين	
الأنف	الأنف	
الوجنتين	الفروة	
%97	%72	نسبة إصابة الرأس والعنق
%40	%62.2	نسبة النمط السريري العقيدي
%33.8	%18.9	نسبة النمط السريري السطحي
%5.4	%2.7	نسبة النمط السريري القشيعي
%18.3	%16.2	نسبة النمط السريري المصطبغ

بمقارنة نتائج دراستنا مع الدراسة الإيرانية من الجدول السابق نجد أنه بالرغم من التفاوت بعدد مرضى الدراسة وعدد الآفات المدروسة فقد توافقت نتائج الدراستين في نسبة الذكور والإناث المصابين، في أشيع مكان للإصابة ألا وهو الرأس والعنق، وفي أشيع نمط سريري ألا وهو العقيدي.

واختلفت بأشيع فئة عمرية للإصابة فكانت في دراستنا العقد السابع، وفي الدراسة الإيرانية العقد الثامن، واختلف ترتيب شيوع مناطق الإصابة في الرأس والعنق كما أوردنا، قد يعود هذا الاختلاف الى الاختلاف بعدد العينة المدروسة وذلك كون العينة في الدراسة الايرانية تقارب ثلاث أضاف العينة في دراستنا.

2 - المقارنة مع الدراسة الأرجنتينية [202] :

دراسة الأرجنتينية	دراستنا	
125	125	عدد مرضى الدراسة
222	148	عدد الآفات
%59.2	%57.6	نسبة الذكور المصابين
%40.8	%42.4	نسبة الإناث المصابين
(العقد السابع)	(العقد السابع)	أشيع فئة عمرية للإصابة
		نسبة الإصابة حسب نمط الجلد:
%5.6	%4	I
%52	%36	II
%40.8	%48.8	III
%1.6	%11.2	IV
%72.8	%54.4	نسبة التعرض المتقطع الحاد للشمس
%4.8	%8.8	نسبة التعرض المستمر للشمس
%58.4	%72.8	نسبة التعرض لحرق شمسي شديد
%12.8	%7.2	نسبة المصابين الذين استعملوا واقياً شمسياً
%87.2	%92.8	نسبة المصابين الذين لم يستعملوا واقياً شمسياً
		الأشخاص الذين لديهم أذية ضيائية:
%12	%12.8	درجة أولى
%28	%21.6	درجة ثانية
%44	%44.8	درجة ثالثة
%12	%20.8	درجة رابعة

دراسة الأرجنتينية	دراستنا	
		نسبة توزع الآفات حسب مناطق الجسم:
46.3%	72%	الرأس والعنق
36.5%	20.6%	الذراع
17%	7.4%	الأطراف
		أشيع نمط سريري
لا فرق إحصائي	العقدي	في الرأس والعنق
السطحي	السطحي	في الذراع
		نسبة الأنماط السريرية:
23.8%	62.2%	العقدي
31.6%	18.9%	السطحي
24.7%	2.7%	القشيعي
29%	16.2%	المصطبغ
		نسبة الأنماط النسيجية:
44.7%	18.9%	السطحي
21%	36.5%	العقدي
18.4%	2.7%	القشيعي

لدى مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسة الأرجنتينية نجد أن هناك توافقاً بين الدراستين

في النواحي التالية:

- نسبة الذكور والإناث المصابين.

- أشيع فئة عمرية للإصابة (العقد السابع).

- الأشخاص ذوو التعرض الحاد المتقطع للشمس أكثر عرضة للإصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا.
- الأشخاص الذين لم يستعملوا واقياً شمسياً أكثر عرضة للإصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا.
- أشيع إصابة بالسرطانة قاعدية الخلايا هي للأشخاص ذوي الأذية الضيائية درجة ثلاثة.
- أشيع توضع للإصابة في الرأس والعنق، يليه الجذع وأخيراً الأطراف.
- أشيع نمط سريري في الجذع السطحي..

بينما اختلفت دراستنا عن الدراسة الأرجنتينية في النقاط التالية:

- في دراستنا أشيع نمط جلدي للإصابة هو III بينما في الدراسة الأرجنتينية هو II.
- في دراستنا يسيطر النمط السريري العقيدي في الرأس والعنق، بينما في الدراسة الأرجنتينية لا فرق إحصائي.
- أشيع نمط سريري في دراستنا بشكل عام هو العقيدي، بينما في الدراسة الأرجنتينية هو السطحي، قد يعود السبب في هذا الاختلاف الى وجود عوامل خطر أخرى تعرض لها أفراد العينة الأرجنتينية كالتعرض للزرنخ الذي يؤهب للنمط السطحي أكثر من النمط العقيدي.

3 - المقارنة مع دراسات مختلفة^[203] :

النمط السريري	دراستنا	Minelli	Sobralfilho	Mantese	Loscano	Bernard
العقدي	%62.2	%75.9	%86.9	%66.5	%66.3	%38.4
السطحي	%18.9	%1.9	%0.6	%7.4	%29.6	%50.7
القشيعي	%2.7	%8.8	%6.8	%12.5	%3.1	%8.3
المصطبغ	%16.2	%12.2	%5.7	%13.6	غير معروف	غير معروف
النمط النسيجي						
العقدي	%36.5			%46.4		
القشيعي	%2.7			%8.7		
السطحي	%18.9			%7.8		
نسبة إصابة						
الرأس والعنق	%72	%95.9	%81.7	%80.6	%55.1	%64.5
الجذع	%20.6	%2.3	%8	%11.8	%29.6	%25.1
الأطراف	%7.4	%1.8	%10.3	%7.6	%15.3	%10.4

ولدى مقارنة نتائج دراستنا مع نتائج الدراسات المختلفة الموردة في الجدول السابق نجد أن دراستنا تتوافق مع الدراسات الأخرى في:

- أشيع نمط سريري ألا وهو العقدي.
- أشيع نمط نسيجي/ العقدي.
- أشيع موقع في الجسم للإصابة وهو الرأس والعنق.

4 - المقارنة مع دراسة د. هنادي الخطيب^[204] :

دراسة . هنادي الخطيب	دراستنا	
%0.70	%0.58	نسبة الإصابة
%72.9	%75.8	الدقة التشخيصية
%62.6	%57.6	نسبة الذكور المصابين
%37.4	%42.4	نسبة الإناث المصابين
%95.99	%72	نسبة إصابة الرأس والعنق
		النمط السريري
%86.11	%62.2	* العقيدي
%8.9	%16.2	* المصطبغ
		النمط النسيجي
%69.35	%36.5	* الصلب
%2.02	%18.9	* السطحي
%1.21	%2.7	* القشيعي
%8.87	%4.7	* المصطبغ
%2.02	%9.4	* التقرني
%4.84	%24.3	* الغداني
%0	%3.4	* ذو تمايز زهمي
3.21 سنة	3.6 سنة	العمر الوسطي لآفة

وبمقارنة نتائج دراستنا مع دراسة د. هنادي الخطيب نجد توافقاً في النقاط التالية:

* نسبة الإصابة.

* الدقة التشخيصية.

* نسبة الذكور والإناث المصابين.

* أشيع موقع للإصابة الرأس والعنق.

* أشيع نمط سريري هو العقيدي.

* أشيع نمط نسجي هو الصلد.

* كما توافقت في العمر الوسطي للآفة.

من جهة أخرى نجد أن أشيع نمط نسيجي بعد النمط الصلد في دراستنا الغداني يليه السطحي، بينما في دراسة د. هنادي فالنمط الأشيع بعد الصلد هو المصطبغ يليه الغداني ثم السطحي والتقرني.

وبذلك تنتهي مقارنة نتائج دراستنا مع الدراسات العالمية والمحلية.

ملخص النتائج

Abstract Results

3

ثالثاً- ملخص النتائج :

- * بلغت الدقة التشخيصية للسرطانة القاعدية الخلايا 75,75%.
- * بلغت نسبة انتشارها 0,58%.
- * بلغت نسبة إصابة الذكور 57,6%، والإناث 42,4% مع وجود فرق ذو قيمة إحصائية.
- * أشيع نمط جلد مصاب هو نمط III بنسبة 48.8%.
- * ليس هناك قيمة إحصائية للفرق بين لون العيون الداكنة والفاتحة.
- * إن وجود أذية ضيائية هو ذو قيمة إحصائية كعامل خطورة للسرطانة قاعدية الخلايا.
- * كما أن عدم استعمال واق شمسي كذلك ذو قيمة إحصائية كعامل خطورة لهذه السرطانة.
- * التعرض الحاد والمتقطع للشمس هام إحصائياً كعامل خطورة لحدوث السرطانة وكذلك التعرض لحرق شمسي حاد في الطفولة أو المراهقة.
- * كان العمر الوسطي للآفات 3.6 سنة.
- * أشيع موقع في الجسم للإصابة بالسرطانة هو الرأس والعنق بنسبة 72%.
- * أشيع نمط سريري هو العقيدي بنسبة 62.2%.
- * أشيع نمط سريري في الرأس والعنق هو العقيدي، وفي الجذع والأطراف السطحي، كما أثبت ذلك إحصائياً.
- * أشيع نمط نسجي هو الصلد بنسبة 36.5%.

الخلاصة

Abstract

4

رابعاً - الخلاصة :

خلفية الدراسة:

السرطانة قاعدية الخلايا هي الورم الجلدي الخبيث الأكثر شيوعاً، وبالرغم من ذلك لا تزال الدراسات الإحصائية لهذه السرطانة محدودة، ومن أجل معرفة المزيد عن وبائيات وعوامل خطر هذه السرطانة قمنا بإجراء دراستنا.

هدف الدراسة:

إعطاء فكرة عن وبائيات السرطانة قاعدية الخلايا، ودراسة توزع المرضى حسب العمر والجنس ومناطق الإصابة، دراسة الأنماط السريرية والنسجية، وعوامل الخطر المؤثرة في حدوث السرطانة.

النتائج:

تألفت العينة من 125 مريضاً، 148 آفة، تراوحت الأعمار من 35-91 سنة، 58% كانوا ذكوراً، و42% إناثاً، كان نمط الجلد الأشيع هو III بنسبة 49%، وشكلت الأذية الضيائية، عدم استعمال واقٍ شمسي، التعرض الحاد المتقطع للشمس والحرق الشمسي الشديد في الطفولة عوامل خطورة لتطور السرطانة، أشيع نمط سريري هو العقيدي، وأشيع نمط نسجي هو الصلد، وأكثر المناطق التشريحية إصابة الرأس والعنق، وبلغ العمر الوسطي للآفات 3.6 سنة.

الاستنتاج:

في مجموعتنا المدروسة العمر الأشيع للإصابة هو العقد السابع، مع سيطرة للذكور، غالبية المرضى من نمط الجلد الثالث، لديهم أذية ضيائية شديدة، تعرضوا لحرق شمسي شديد في الطفولة ولم يستخدموا واقياً شمسياً.

أخيراً لا زلنا بحاجة لدراسات أخرى مكتملة حتى نحصل على نتائج أوسع وأدق.

Abstract

Background:

The basal cell carcinoma is the most frequent malignant cutaneous neoplasm, and even though the precise statistics on this entity are still limited, and for knowing more about the epidemiology and risk factors of this neoplasm we conducted this study.

Objective:

Give an idea about basal cell carcinoma epidemiology, determine the patients according to their sex, old, regions of lesions and finally to determine the morphologic histopathologic characteristics and risk factors of this neoplasm.

Results:

Our sample was composed of 125 patient and 148 lesion, they were between 35-91 years old, 58% were males, 42% females, the most common phototyp is III with 49 present.

- The photodamage, not using sunblock, intense recreational sun exposure and severe sunburn in childhood all were risk factors for developing this neoplasm.
- The most common clinical type is the nodular type, the most common histopathological type is the solid, head and neck are the most frequent sites to be involved, the median age for lesion is 3.6 year.

Conclusion:

In our study males at the 7th decade with prototype III, severe photo damage, didn't use sunblock and may had sunburn in their childhood are more involved with basal cell carcinoma.

Finally:

We still need more studies completing ours to have more precise results.

التوصيات والمقترحات

5

خامساً - التوصيات والمقترحات:

1 - يجب تعليم المريض الذي يشخص لديه سرطان جلدي كيفية فحص العلامات الجلدية

للسرطان الجلدي:

* نمو على سطح الجلد.

* نزف.

* أي تغير في الجلد.

يجب مراجعة الطبيب، لأن المراجعة المبكرة تعني الكشف المبكر والمعالجة وبالتالي الشفاء.

2 - حماية الجلد من أشعة الشمس لمنع حدوث أذية ضيائية أكبر للجلد والتي ترفع خطورة

حدوث السرطان الجلدي، ومن الوسائل التي تساعد على الحماية من أشعة الشمس:

* وضع واق شمسي قبل الخروج من المنزل بربع ساعة.

* تطبيق الواقي الشمسي بكمية كافية وعلى كامل أجزاء الجسم غير المغطاة بالملابس.

* صفات الواقي الشمسي:

* SPF=30 أو أكثر.

* واسع الطيف UVA و UVB.

* مقاوم للماء.

* عند الإمكان وضع قبعة حامية، لبس أكمام طويلة، وضع نظارات شمسية

لحماية الجلد المحيط بالعينين.

* تجنب النشاطات خارج المنزل عندما تكون أشعة الشمس في ذروتها وذلك

ما بين الساعة 10 صباحاً و2 ظهراً.

* تجنب إجراءات التسمير.

المراجع

References

6

7- References:

- 1- R. M. Mackie: Epidermal skin tumors in textbook of Dermatology- 7th edition. Blackwell science. P= 1680 – 86.
- 2- David J, Leffell, David A, Fitzgerald: Basal cell carcinoma in Fitzpatrick's DERMATOLOGY IN GENERAL MEDICINE – 5th edition. McGraw – Hill, Tnigma, 1993.
- 3- Richard B. Odom, et al, Epidermal Nevi, Neoplasms, and Cysts, ANDREWS' DISEASES of THE SKIN- 9th edition. W. B. SAUNDERS COMPANY/ P: 820-8, 2000.
- 4- Nigel Kirkham: tumors and cysts of the epidermis in Lever Histopathology of the skin 8th edition. WB 105 L 661, 1997.
- 5- Chuang TY, Popescu A, Su WPD et al. Basal cell carcinoma: a population-based incidence study. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 413—7.
- 6- Hogan DJ, To T, Gran L et al. Risk factors for basal carcinoma. Int J Dermatol 1989; 28: 591-4.
- 7- Lear JT, Harvey I, de Berker D, Strange RC, Fryer AA. Basal cell carcinoma. J R Soc Med. 1998;91:585-8.
- 8- Maia M, Proenca NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. Rev Saude Publica. 1995;29:27-37.
- 9- Rubin AI, Chen EH, Ratner D. Basal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2005;353:2262-9.
- 10- Roewert-Huber J, Lange-Asschenfeldt B, Stockfleth E, Kerl H. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. Br J Dermatol. 2007;157(Suppl 2):47-51.
- 11- Wetzig T, Maschke J, Kendler M, Simon JC. Treatment of basal cell carcinoma. J Dtsch Dermatol Ges. 2009 [Epub ahead of print]. Skelton LA. The effective treatment of basal cell carcinoma. Br J Nurs. 2009;18:346; 348-50.
- 12- Abulafia J. Epiteliomas cutaneos: ensayo de clasificacion histogenetica. An Bras Dermatol. 1963;38:14-31.

- 13- Gloster HM Jr., Brodland DG. The epidemiology of skin cancer. *Dermatol Surg.*1996;22:217-26.
- 14- Kopke LFF, Schmidt SM. Carcinoma basocelular. *An Bras Dermatol.* 2002;77:249-82.
- 15- Rocha FP, Menezes AMB, Almeida Jr. HL, Tomasi E. Marcadores e fatores de risco para queratoses actinicas e carcinomas basocelulares: um estudo de casocontrole. *An Bras Dermatol.* 2004;79:441-54.
- 16- Youssef KK, Van Keymeulen A, Lapouge G, Beck B, Michaux C, Achouri Y, et al. Identification of the cell lineage at the origin of basal cell carcinoma. *Nat Cell Biol.* 2010;12:299-305.
- 17- Donovan J. Review of the hair follicle origin hypothesis for basal cell carcinoma. *Dermatol Surg.* 2009;35:1311-23.
- 18- Betti R, Facchetti M, Menni S, Crosti C. Basal cell carcinoma of the sole. *J Dermatol.* 2005;32:450-3.
- 19- Orsini RC, Catanzariti A, Saltrick K, Mendicino RW, Stokar L. Basal cell carcinoma of the nail unit: a case report. *Foot Ankle Int.* 2001;22:675-8.
- 20- Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res.* 1993;3:395-401.
- 21- Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers. A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development,Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res.* 2010;159:545-56.
- 22- Gallagher RP, Hill GB, Bajdik CD, Fincham S, Coldman AJ, McLean DI, et al. Sunlight exposure, pigmentary factors, and risk of nonmelanocytic skin cancer.Basal cell carcinoma. *Arch Dermatol.*1995;131:157-63.
- 23- Kricker A, Armstrong BK, English DR, Heenan PJ. Pigmentary and cutaneous risk factors for non-melanocytic skin cancer-a case-control study. *Int J Cancer.* 1991;48:650-62.

- 24- Armstrong BK, Kricker A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J Photochem Photobiol. B* 2001;63:8-18.
- 25- Han J, Colditz GA, Hunter DJ. Risk factors for skin cancers: a nested case-control study within the Nurses' Health Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35:1514-21.
- 26- Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Nieto A, Miranda A, Mercier M, et al. Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case-case-control study. *Br J Cancer.* 2006;94:743-51.
- 27- Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol.* 2002;147:41-7.
- 28- Pelucchi C, Di Landro A, Naldi L, La Vecchia C; Oncology Study Group of the Italian Group for Epidemiologic Research in Dermatology (GISED). Risk factors for histological types and anatomic sites of cutaneous basal-cell carcinoma: an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2007;127:935-44.
- 29- Madan V, Hoban P, Strange RC, Fryer AA, Lear JT. Genetics and risk factors for basal cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006;154 Suppl 1:5-7.
- 30- Welsh MM, Karagas MR, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Nelson HH. A role for ultraviolet radiation immunosuppression in non-melanoma skin cancer as evidenced by gene-environment interactions. *Carcinogenesis.* 2008;29:1950-4.
- 31- Greinert R. Skin cancer: new markers for better prevention. *Pathobiology.* 2009;76: 64-81.
- 32- Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular - Analise de 300 casos observados em Uberlandia - MG. *An Bras Dermatol.* 2006; 81:136-42.
- 33- Brasil. Ministerio da Saude. Secretaria de Atencao a Saude. Instituto Nacional de Cancer. Coordenacao de Prevencao e Vigilancia de Cancer. Estimativas 2010: Incidencia de Cancer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2009. 98 p.

- 34- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosologico das consultas dermatologicas no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2006;81:549-58.
- 35- Lear W, Dahlke E, Murray CA. Basal cell carcinoma: review of epidemiology, pathogenesis, and associated risk factors. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:19-30.
- 36- Geller AC, Annas GD. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2003;19:2-11.
- 37- Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:89-103.
- 38- Katalinic A, Kunze U, Schafer T. Epidemiology of cutaneous melanoma and non-melanoma skin cancer in Schleswig-Holstein, Germany: incidence, clinical subtypes, tumour stages and localization (epidemiology of skin cancer). *Br J Dermatol.* 2003;149: 1200-6.
- 39- Okida F, Pouza CET, Madalosso G, Pouza CET, Scaff A, Romiti N. Estudo da prevalencia de casos de cancer da pele e analise da eficacia da protecao solar na prevencao de lesoes causadas por radiacao ultravioleta em uma amostra da populacao. *An Bras Dermatol.* 2001;77:403-12.
- 40- Machado Filho CDAS, Fagundes DS, Sender F, Paschoal LHC, Costa MCC, Carazzato SG, et al. Neoplasias malignas cutaneas: estudo epidemiologico. *An Bras Dermatol.* 1996;71:479-84.
- 41- Bulliard JL, Panizzon RG, Levi F. Epidemiology of epithelial skin cancers. *Rev Med Suisse.* 2009;5:882,4-8.
- 42- van Hattem S, Aarts MJ, Louwman WJ, Neumann HA, Coebergh JW, Looman CW, et al. Increase in basal cell carcinoma incidence steepest in individuals with high socioeconomic status: results of a cancer registry study in The Netherlands. *Br J Dermatol.* 2009;161:840-5.
- 43- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002;146 Suppl 61:1-6.

- 44- Souza RJSP, Mattedi AP, Rezende ML, Correa MP, Duarte EM. Estimativa do custo do tratamento de cancer de pele tipo melanoma no Estado de Sao Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 2009;84:237-43.
- 45- Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet*. 2010;375:673-85.
- 46- Hoban PR, Ramachandran S, Strange RC. Environment, phenotype and genetics: risk factors associated with BCC of the skin. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2002;2:570-9.
- 47- Faurschou A, Wulf HC. Ecological analysis of the relation between sunbeds and skin cancer. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23:120-5.
- 48- Karagas MR, Stannard VA, Mott LA, Slattery MJ, Spencer SK, Weinstock MA. Use of tanning devices and risk of basal cell and squamous cell skin cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:224-6.
- 49- Lovatt TJ, Lear JT, Bastrilles J, Wong C, Griffiths CE, Samarasinghe V, et al. Associations between ultraviolet radiation, basal cell carcinoma site and histology, host characteristics, and rate of development of further tumors. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52:468-73.
- 50- Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:2006-11.
- 51- Efron PA, Chen MK, Glavin FL, Kays DW, Beierle EA. Pediatric basal cell carcinoma: case reports and literature review. *J Pediatr Surg*. 2008;43:2277-80.
- 52- Raasch BA, Buettner PG, Garbe C. Basal cell carcinoma: histological classification and body-site distribution. *Br J Dermatol* 2006;155:401-7.
- 53- Neale RE, Davis M, Pandeya N, Whiteman DC, Green AC. Basal cell carcinoma on the trunk is associated with excessive sun exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:380-6.
- 54- Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:706-9.

- 55- Dinehart SM, Dodge R, Stanley WE, Franks HH, Pollack SV. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery: a comparison of 54 younger patients with 1050 older patients. *J Dermatol Surg Oncol.* 1992;18:560-6.
- 56- Saldanha G, Fletcher A, Slater DN. Basal cell carcinoma: a dermatopathological and molecular biological update. *Br J Dermatol.* 2003;148:195-202.
- 57- Sahl WJ, Glore S, Garrison P, Oakleaf K, Johnson SD. Basal cell carcinoma and lifestyle characteristics. *Int J Dermatol.* 1995;34:398-402.
- 58- Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in a high-risk Australian population. *Int J Cancer.* 1990;46:356-61.
- 59- Vlajinac HD, Adanja BJ, Lazar ZF, Bogavac AN, Bjekic MD, Marinkovic JM, et al. Risk factors for basal cell carcinoma. *Acta Oncol.* 2000;39:611-6.
- 60- Gohara MA. Skin cancer in skins of color. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:441-5.
- 61- Jackson BA. Nonmelanoma skin cancer in persons of color. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28:93-5.
- 62- Feizy V, Toosi S. Relation of basal cell carcinoma to hair dye use. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:532-3.
- 63- Walther U, Kron M, Sander S, Sebastian G, Sander R, Peter RU, et al. Risk and protective factors for sporadic basal cell carcinoma: results of a two-centre casecontrol study in southern Germany. Clinical actinic elastosis may be a protective factor. *Br J Dermatol.* 2004;151:170-8.
- 64- Epidemiology of basal cell carcinoma 303 *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):292-305.
- 65- Bariani RL, Nahas FX, Barbosa MV, Farah AB, Ferreira LM. Basal cell carcinoma: an updated epidemiological and therapeutically profile of an urban population. *Acta Cir Bras.* 2006;21:66-73.
- 66- Letzel S, Drexler H. Occupationally related tumors in tar refinery workers. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39:712-20.

- 67- Corona R, Dogliotti E, D'Errico M, Sera F, Iavarone I, Baliva G, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in a Mediterranean population: role of recreational sun exposure early in life. *Arch Dermatol*. 2001;137:1162-8.
- 68- Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, et al. Risk factors for basal cell carcinoma in the UK: case-control study in 806 patients. *J R Soc Med*. 1997;90:371-4.
- 69- van Dam RM, Huang Z, Rimm EB, Weinstock MA, Spiegelman D, Colditz GA, et al. Risk factors for basal cell carcinoma of the skin in men: results from the health professionals follow-up study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:459-68.
- 70- Ruiz Lascano A, Kuznitzky R, Garay I, Ducasse C, Albertini R. Risk factors for basal cell carcinoma. Case-control study in Cordoba. *Medicina (B Aires)*. 2005;65:495-500.
- 71- Karagas MR, Nelson HH, Zens MS, Linet M, Stukel TA, Spencer S, et al. Squamous cell and basal cell carcinoma of the skin in relation to radiation therapy and potential modification of risk by sun exposure. *Epidemiology*. 2007;18:776-84.
- 72- Abdulla FR, Feldman SR, Williford PM, Krowchuk D, Kaur M. Tanning and skin cancer. *Pediatr Dermatol*. 2005;22:501-12.
- 73- Karagas MR, Stukel TA, Umland V, Tsoukas MM, Mott LA, Sorensen HT, et al. Reported use of photosensitizing medications and basal cell and squamous cell carcinoma of the skin: results of a population-based case-control study. *J Invest Dermatol*. 2007;127:2901-3.
- 74- Cabrera HN, Gomez ML. Skin cancer induced by arsenic in the water. *J Cutan Med Surg*. 2003;7:106-11.
- 75- Ozyazgan I, Kontas O. Previous injuries or scars as risk factors for the development of basal cell carcinoma. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg*. 2004;38:11-5.
- 76- Spiewak R. Pesticides as a cause of occupational skin diseases in farmers. *Ann Agric Environ Med*. 2001;8:1-5.

- 77- Kennedy C, Bajdik CD, Willemze R, Bouwes Bavinck JN. Chemical exposures other than arsenic are probably not important risk factors for squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma and malignant melanoma of the skin. *Br J Dermatol*. 2005;152:194-7.
- 78- Barthel E. Cancer risk in pesticide exposed agricultural workers. *Arch Geschwulstforsch*. 1981;55:481-8.
- 79- Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM, Mabuchi K, Linet MS. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12:1540-3.
- 80- Wojno TH. The association between cigarette smoking and basal cell carcinoma of the eyelids in women. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 1999;15:390-2.
- 81- De Hertog SA, Wensveen CA, Bastiaens MT, Kielich CJ, Berkhout MJ, Westendorp RG, et al. Relation between smoking and skin cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19:231-8.
- 82- Ansems TM, van der Pols JC, Hughes MC, Ibiebele T, Marks GC, Green AC. Alcohol intake and risk of skin cancer: a prospective study. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62:162-70.
- 83- Kyrgidis A, Tzellos TG, Vahtsevanos K, Triaridis S. New Concepts for Basal Cell Carcinoma. Demographic, Clinical, Histological Risk Factors, and Biomarkers.
- 84- A Systematic Review of Evidence Regarding Risk for Tumor Development, Susceptibility for Second Primary and Recurrence. *J Surg Res*. 2010;159:545-56.
- 85- Fung TT, Hunter DJ, Spiegelman D, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Intake of alcohol and alcoholic beverages and the risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1119-22.
- 86- McNaughton SA, Marks GC, Green AC. Role of dietary factors in the development of basal cell cancer and squamous cell cancer of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14:1596-607.

- 88- McNaughton SA, Marks GC, Gaffney P, Williams G, Green AC. Antioxidants and basal cell carcinoma of the skin: a nested case-control study. *Cancer Causes Control*. 2005;16:609-18.
- 89- Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P, Dore JF, Maisonneuve P, Testori A. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45:634-41.
- 90- Asgari MM, Tang J, Epstein EH Jr, Chren MM, Warton EM, Quesenberry CP Jr, et al. Statin use and risk of basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:66-72.
- 91- Asgari MM, Tang J, Warton ME, Chren MM, Quesenberry CP Jr, Bikle D, et al. Association of Prediagnostic Serum Vitamin D Levels with the Development of Basal Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol*. 2010;130:1438-43.
- 92- Heffernan TP, Kawasumi M, Blasina A, Anderes K, Conney AH, Nghiem P. ATRChk1 pathway inhibition promotes apoptosis after UV treatment in primary human keratinocytes: potential basis for the UV protective effects of caffeine. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1805-15.
- 93- Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Zhou S, Lin Y, et al. Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2007;28:199-206.
- 94- Abel EL, Hendrix SO, McNeeley SG, Johnson KC, Rosenberg CA, Mossavar- Rahmani Y, et al. Daily coffee consumption and prevalence of nonmelanoma skin cancer in Caucasian women. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16:446-52.
- 95- Tran H, Chen K, Shumack S. Epidemiology and aetiology of basal cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2003;149 Suppl 66:50-2.
- 96- Richmond-Sinclair NM, Pandeya N, Williams GM, Neale RE, van der Pols JC, Green AC. Clinical signs of photodamage are associated with basal cell carcinoma multiplicity and site: A 16-year longitudinal study. *Int J Cancer*. 2010;127:2622-9.

- 97- Mseddi M, Marrekchi S, Abdelmaksoud W, Bouassida S, Meziou TJ, Boudaya S, et al. Epidemio-clinical profile of skin cancer in southern Tunisia. *Tunis Med.* 2007;85:505-8.
- 98- Lascano AR, Kuznitzky R, Garay I, Ducasse C, Albertini R. Factores de riesgo para carcinoma basocelular. Estudio de casos-controles en Cordoba. *Medicina (B Aires).* 2005;65:495-500.
- 99- Sobral Filho JF, Botelho G, Ramalho GL, Farias RL, Oliveira Junior R. Variaveis epidemiologicas do carcinoma basocelular na Paraiba. *CCS.* 1995;14:38-45.
- 100- Bernard P, Dupuy A, Sasco A, Brun P, Duru G, Nicoloyannis N, et al. Basal cell carcinomas and actinic keratoses seen in dermatological practice in France: a cross-sectional survey. *Dermatology.* 2008;216:194-9.
- 101- Minelli L. Estudo estatístico do carcinoma basocelular em Londrina, Parana, Brasil. *An Bras Dermatol.* 1987;62:321-5.
- 102- Aoyagi S, Nouri K. Difference between pigmented and nonpigmented basal cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery. *Dermatol Surg.* 2006;32:1375-9.
- 103- Betti R, Gualandri L, Cerri A, Inselvini E, Crosti C. Clinical features and histologic pattern analysis of pigmented basal cell carcinomas in an Italian population. *J Dermatol.* 1998;25:691-4.
- 104- McGuire JF, Ge NN, Dyson S. Nonmelanoma skin cancer of the head and neck I: histopathology and clinical behavior. *Am J Otolaryngol.* 2009;30:121-33.
- 105- Nasser N. Epidemiologia dos carcinomas basocelulares em Blumenau, SC, Brasil, de 1980 a 1999. *An Bras Dermatol.* 2005;80:363-8.
- 106- Bandeira AM, Silva VB, Silva JF, Mazza E. Carcinoma basocelular: estudo clínico e anatomopatológico de 704 tumores. *An Bras Dermatol.* 2003;78:23-34.
- 107- Rippey JJ. Why classify basal cell carcinomas? *Histopathology.* 1998;32:393-8.

- 108- Betti R, Inselvini E, Carducci M, Crosti C. Age and site prevalence of histologic subtypes of basal cell carcinomas. *Int J Dermatol*. 1995;34:174-6.
- 109- Gon AS. Fatores de risco para o carcinoma basocelular: estudo de casos e controles. In: Curso de Pos-graduacao em medicina e ciencias da saude da Universidade Estadual de Londrina., Vol. PhD. Londrina-PR: Universidade Estadual de Londrina - UEL. 2008; 76.
- 110- Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, et al. Metatypical basal cell carcinoma: a clinical review. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27:65.
- 111- Cohen PR, Schulze KE, Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg*. 2006;32:542-51.
- 112- Betti R, Bruscagin C, Inselvini E, Crosti C. Basal cell carcinomas of covered and unusual sites of the body. *Int J Dermatol*. 1997;36:503-5.
- 113- Avci O, Pabuccuoğlu U, Kocdor MA, Unlu M, Akin C, Soyal C, et al. Basal cell carcinoma of the nipple - an unusual location in a male patient. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6:130-2.
- 114- Bordel Gomez MT, Sanchez Estella J, Cardenoso Alvarez E, Santos Duran JC, Roman Curto C. Basocellular cancer of the vulva: a rare location for one of the most frequent types of skin cancer. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97:415-6.
- 115- Sarfati B, Lazar CC, Goubin I, Zwillinger N, Lorenceau B. Basal-cell carcinoma of fingers: A rare location not to be ignored. *Ann Chir Plast Esthet*. 2010;55:74-7.
- 116- Benamar L, Azzouzi S, Janati K, Benchikhi H, Lakhdar H. Axillary basal cell carcinoma: a rare localization. *Ann Dermatol Venereol*. 2005;132:191.
- 117- Redondo Martinez E, Lopez AR, Cruz Benavides F, Camacho Galan R. Basal cell carcinoma of the scrotum. A rare localization linked to a bad prognosis. *Arch Esp Urol*. 2000;53:642-4.

- 118- Pagliani G, Costa P, Papaleo M. Skin tumors. Localization of basal cell carcinoma in 162 patients. *Minerva Chir.* 1995;50:557-61.
- 119- Montagliani L, Aubert P, Vergeau B, Riviere P, Gaudry P, Dufau JP, et al. Perianal basal cell carcinoma. *Presse Med.* 2004;33:389-90.
- 120- Lear JT, Smith AG, Strange RC, Fryer AA. Patients with truncal basal cell carcinoma represent a high-risk group. *Arch Dermatol.* 1998;134:373.
- 121- Golcman B, Friedhofer H, Rivitti EA, Anger M, Souza LC, Golcman R. Carcinomas basocelular e espinocelular da pele: estudo de sua incidencia, tempo de evolucao e seguimento pos-opertatorio em 955 pacientes, por um periodo de 6 anos. *An Bras Dermatol.* 1978;53:373-83.
- 122- van Zuuren EJ, Bastiaens MT, Posma AN, Bouwes Bavinck JN. Basal cell carcinoma on the dorsum of the hand: report of 11 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:307-10.
- 123- Oro AE, Higgins KM, Hu Z, Bonifas JM, Epstein EH Jr, Scott MP. Basal cell carcinomas in mice overexpressing sonic hedgehog. *Science.* 1997;276:817-21. 304 Chinem VP, Miot HA *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):292-305.
- 124- Cobourne MT, Xavier GM, Depew M, Hagan L, Sealby J, Webster Z, et al. Sonic hedgehog signalling inhibits palatogenesis and arrests tooth development in a mouse model of the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Dev Biol.* 2009;331:38-49.
- 125- Martinez MAR, Francisco G, Cabral LS, Ruiz IRG, Festa Neto C. Genetica molecular aplicada ao cancer cutaneo nao melanoma. *An Bras Dermatol.* 2006;81:405-19.
- 126- Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet.* 2008;40:886-91.

- 127- Han J, Kraft P, Colditz GA, Wong J, Hunter DJ. Melanocortin 1 receptor variants and skin cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;119:1976-84.
- 128- Stacey SN, Sulem P, Masson G, Gudjonsson SA, Thorleifsson G, Jakobsdottir M, et al. New common variants affecting susceptibility to basal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2009;41:909-14.
- 129- Welsh MM, Applebaum KM, Spencer SK, Perry AE, Karagas MR, Nelson HH. CTLA4 variants, UV-induced tolerance, and risk of non-melanoma skin cancer. *Cancer Res*. 2009;69:6158-63.
- 130- Scherer D, Bermejo JL, Rudnai P, Gurzau E, Koppova K, Hemminki K, et al. MC1R variants associated susceptibility to basal cell carcinoma of skin: interaction with host factors and XRCC3 polymorphism. *Int J Cancer*. 2008;122:1787-93.
- 131- Lear JT, Smith AG, Bowers B, Heagearty AH, Jones PW, Gilford J, et al. Truncal tumor site is associated with high risk of multiple basal cell carcinoma and is influenced by glutathione S-transferase, GSTT1, and cytochrome P450, CYP1A1 genotypes, and their interaction. *J Invest Dermatol*. 1997;108:519-22.
- 132- Nangia R, Sait SN, Block AW, Zhang PJ. Trisomy 6 in basal cell carcinomas correlates with metastatic potential: a dual color fluorescence in situ hybridization study on paraffin sections. *Cancer*. 2001;91:1927-32.
- 133- Stacey SN, Gudbjartsson DF, Sulem P, Bergthorsson JT, Kumar R, Thorleifsson G, et al. Common variants on 1p36 and 1q42 are associated with cutaneous basal cell carcinoma but not with melanoma or pigmentation traits. *Nat Genet*. 2008;40:1313-8.
- 134- Mendes RA, Carvalho JF, Waal I. An overview on the expression of cyclooxygenase-2 in tumors of the head and neck. *Oral Oncol* 2009;45:e124-8.
- 135- Tang JY, Aszterbaum M, Athar M, Barsanti F, Cappola C, Estevez N, et al. Basal cell carcinoma chemoprevention with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in genetically

- predisposed PTCH1+/- humans and mice. *Cancer Prev Res (Phila Pa)*. 2010;3:25-34.
- 136- Grau MV, Baron JA, Langholz B, Karagas M, Greenberg ER, Stukel TA, et al. Effect of NSAIDs on the recurrence of nonmelanoma skin cancer. *Int J Cancer*. 2006;119:682-6.
 - 137- Shamanin V, zur Hausen H, Lavergne D, Proby CM, Leigh IM, Neumann C, et al. Human papillomavirus infections in nonmelanoma skin cancers from renal transplant recipients and nonimmunosuppressed patients. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88:802-11.
 - 138- Karagas MR, Nelson HH, Sehr P, Waterboer T, Stukel TA, Andrew A, et al. Human papillomavirus infection and incidence of squamous cell and basal cell carcinomas of the skin. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:389-95.
 - 139- Acocella A, Sacco R, Bertolai R, Sacco N. Genetic and clinicopathologic aspects
 - 140- of Gorlin-Goltz syndrome (NBCCS): presentation of two case reports and literature review. *Minerva Stomatol*. 2009;58:43-53.
 - 141- Lo Muzio L. Nevroid basal cell carcinoma syndrome (Gorlin syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3:32.
 - 142- Kidd A, Carson L, Gregory DW, de Silva D, Holmes J, Dean JC, et al. A Scottish family with Bazex-Dupre-Christol syndrome: follicular atrophoderma, congenital hypotrichosis, and basal cell carcinoma. *J Med Genet*. 1996;33:493-7.
 - 143- Torrelo A, Sprecher E, Mediero IG, Bergman R, Zambrano A. What syndrome is this? Bazex-Dupre-Christol syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2006;23:286-90.
 - 144- Jih MH. Linear unilateral basal-cell nevus syndrome with comedones. *Dermatol Online J*. 2002;8:12.
 - 145- Kimyai-Asadi A, Jih MH. Linear basal cell nevus. *South Med J*. 2005;98:124-5; author reply 5.
 - 146- Asuquo ME, Ngim O, Ebughe G, Bassey EE. Skin cancers amongst four Nigerian albinos. *Int J Dermatol*. 2009;48:636-8.

- 147- van Steensel MA, Jaspers NG, Steijlen PM. A case of Rombo syndrome. *Br J Dermatol*. 2001;144:1215-8.
- 148- Ashinoff R, Jacobson M, Belsito DV. Rombo syndrome: a second case report and review. *J Am Acad Dermatol*. 1993;28:1011-4.
- 149- Abid K, El Mezni F, Kamoun MR, Fazaa B, Zermani R, Hadouchi C, et al. Xeroderma pigmentosum skin: an immune privilege site for tumor development. *J Cutan Pathol* 2010;37:452-9.
- 150- Malhotra AK, Gupta S, Khaitan BK, Verma KK. Multiple basal cell carcinomas in xeroderma pigmentosum treated with imiquimod 5% cream. *Pediatr Dermatol*. 2008;25: 488-91.
- 151- Magnaldo T, Sarasin A. Xeroderma pigmentosum: from symptoms and genetics to gene-based skin therapy. *Cells Tissues Organs*. 2004;177:189-98.
- 152- Eisen DB, Michael DJ. Sebaceous lesions and their associated syndromes: part I. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:549-60.
- 153- Altaykan A, Ersoy-Evans S, Erkin G, Ozkaya O. Basal cell carcinoma arising in nevus sebaceous during childhood. *Pediatr Dermatol*. 2008;25:616-9.
- 154- Weinstein A, Nouri K, Bassiri-Tehrani S, Flores F, Jimenez G. Muir-Torre syndrome: a case of this uncommon entity. *Int J Dermatol*. 2006;45:311-3.
- 155- Scheper MA, Nikitakis NG, Sarlani E, Sauk JJ, Meiller TF. Cowden syndrome: report of a case with immunohistochemical analysis and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:625-31.
- 156- Kazakov DV, Zelger B, Rutten A, Vazmitel M, Spagnolo DV, Kacerovska D, et al. Morphologic diversity of malignant neoplasms arising in preexisting spiradenoma, cylindroma, and spiradenocylindroma based on the study of 24 cases, sporadic or occurring in the setting of Brooke-Spiegler syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:705-19.

- 157- Szepietowski JC, Wasik F, Szybejko-Machaj G, Bieniek A, Schwartz RA. Brooke-Spiegler syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15:346-9.
- 158- Salhi A, Bornholdt D, Oeffner F, Malik S, Heid E, Happle R, et al. Multiple familial trichoepithelioma caused by mutations in the cylindromatosis tumor suppressor gene. *Cancer Res*. 2004;64:5113-7.
- 159- Pincus LB, McCalmont TH, Neuhaus IM, Kasper R, Oh DH. Basal cell carcinomas arising within multiple trichoepitheliomas. *J Cutan Pathol*. 2008;35Suppl1:59-64.
- 160- Toyoda M, Morohashi M. Infundibulocystic basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 1998;8:51-3.
- 161- Kirkup ME, De Berker DA. Clinical measurement of dimensions of basal cell carcinoma: effect of waiting for elective surgery. *Br J Dermatol*. 1999;141: 876-9.
- 162- Rieger KE, Linos E, Egbert BM, Swetter SM. Recurrence rates associated with incompletely excised low-risk nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Pathol* 2009 [Epub ahead of print]. Bogelund FS, Philipsen PA, Gniadecki R. Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma. *Acta Derm Venereol*. 2007;87:330-4.
- 163- Nagore E, Grau C, Molinero J, Fortea JM. Positive margins in basal cell carcinoma: relationship to clinical features and recurrence risk. A retrospective study of 248 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17:167-70.
- 164- Goh BK, Ang P, Wu YJ, Goh CL. Characteristics of basal cell carcinoma amongst Asians in Singapore and a comparison between completely and incompletely excised tumors. *Int J Dermatol*. 2006;45:561-4.
- 165- Robinson JK, Fisher SG. Recurrent basal cell carcinoma after incomplete resection. *Arch Dermatol*. 2000;136:1318-24.
- 166- Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM. Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence. *Cancer*. 2000;88:1365-9.

- 167- Bumpous JM, Padhya TA, Barnett SN. Basal cell carcinoma of the head and neck: identification of predictors of recurrence. *Ear Nose Throat J.* 2000;79:200-2, 4.
- 168- Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Do basal cell carcinomas recur after complete conventional surgical excision? *Br J Plast Surg.* 2005;58:795-805.
- 169- Griffiths RW, Suvarna SK, Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60:41-7.
- 170- Staub G, Revol M, May P, Bayol JC, Verola O, Servant JM. Excision skin margin and recurrence rate of skin cancer: a prospective study of 844 cases. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53:389-98.
- 171- Farhi D, Dupin N, Palangie A, Carlotti A, Avril MF. Incomplete excision of basal cell carcinoma: rate and associated factors among 362 consecutive cases. *Dermatol Surg.* 2007;33:1207-14.
- 172- Rodriguez-Vigil T, Vazquez-Lopez F, Perez-Oliva N. Recurrence rates of primary basal cell carcinoma in facial risk areas treated with curettage and electrodesiccation. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:91-5.
- 173- Von Hoff DD, LoRusso PM, Rudin CM, Reddy JC, Yauch RL, Tibes R, et al. Inhibition of the hedgehog pathway in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2009;361:1164-72.
- 174- Wadhera A, Fazio M, Bricca G, Stanton O. Metastatic basal cell carcinoma: a case report and literature review. How accurate is our incidence data? *Dermatol Online J.* 2006;12: 7.
- 175- Autier P. Sunscreen abuse for intentional sun exposure. *Br J Dermatol.* 2009;161Suppl 3: 40-5.
- 176- van der Pols JC, Williams GM, Pandeya N, Logan V, Green AC. Prolonged prevention of squamous cell carcinoma of the skin by regular sunscreen use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:2546-8.

- 177- Vainio H, Bianchini F. Cancer-preventive effects of sunscreens are uncertain. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26:529-31.
- 178- King SC, Chen S. Analyzing the cost of preventing nonmelanoma skin cancer. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2745-6.
- 179- Schalka S, dos Reis VM, Cuce LC. The influence of the amount of sunscreen Epidemiology of basal cell carcinoma 305 applied and its sun protection factor (SPF): evaluation of two sunscreens including the same ingredients at different concentrations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2009;25:175-80.
- 180- Rigel DS. Cutaneous ultraviolet exposure and its relationship to the development of skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58:S129-32.
- 181- Ulrich C, Jurgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, et al. Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol*. 2009;161 Suppl 3:78-84.
- 182- Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer*. 2000;88:838-42.
- 183- Gordon LG, Scuffham PA, van der Pols JC, McBride P, Williams GM, Green AC. Regular sunscreen use is a cost-effective approach to skin cancer prevention in subtropical settings. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2766-71.
- 184- Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Somchand N, Webster A, Delitt J, Perkins W. Interventions for preventing non-melanoma skin cancers in high-risk groups. *Cochrane Database Syst Ver*. 2007:CD005414.
- 185- Kopera D, Cerroni L, Fink-Puches R, Kerl H. Different treatment modalities for the management of a patient with the nevoid basal cell carcinoma syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:937-9.

- 186- Campbell RM, DiGiovanna JJ. Skin cancer chemoprevention with systemic retinoids: an adjunct in the management of selected high-risk patients. *Dermatol Ther.* 2006;19:306-14.
- 187- Goldberg LH, Hsu SH, Alcalay J. Effectiveness of isotretinoin in preventing the appearance of basal cell carcinomas in basal cell nevus syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:144-5.
- 188- Cristofolini M, Zumiani G, Scappini P, Piscioli F. Aromatic retinoid in the chemoprevention of the progression of nevoid basal-cell carcinoma syndrome. *J Dermatol Surg Oncol.* 1984;10:778-81.
- 189- Gerber B, Mathys P, Moser M, Bressoud D, Braun-Fahrlander C. Ultraviolet emission spectra of sunbeds. *Photochem Photobiol.* 2002;76:664-8.
- 190- Junkins-Hopkins JM. Tanning and skin cancer. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:854-6.
- 191- Robinson JK, Kim J, Rosenbaum S, Ortiz S. Indoor tanning knowledge, attitudes, and behavior among young adults from 1988-2007. *Arch Dermatol.* 2008;144:484-8.
- 192- International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer.* 2007;120:1116-22.
- 193- Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer.* 1996;73:1612-4.
- 194- Boyd AS, Shyr Y, King LE Jr. Basal cell carcinoma in young women: an evaluation of the association of tanning bed use and smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:706-9.
- 195- Aubry F, MacGibbon B. Risk factors of squamous cell carcinoma of the skin. A case-control study in the Montreal region. *Cancer.* 1985;55:907-11.

- 196- Schulman JM, Fisher DE. Indoor ultraviolet tanning and skin cancer: health risks and opportunities. *Curr Opin Oncol.* 2009;21:144-9.
- 197- Westerdahl J, Ingvar C, Masback A, Jonsson N, Olsson H. Risk of cutaneous malignant melanoma in relation to use of sunbeds: further evidence for UV-A carcinogenicity. *Br J Cancer.* 2000;82:1593-9.
- 198- Ting W, Schultz K, Cac NN, Peterson M, Walling HW. Tanning bed exposure increases the risk of malignant melanoma. *Int J Dermatol.* 2007;46:1253-7.
- 199- WHO. Artificial tanning sunbeds - risks and guidance. 1st ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.
- 200- Sociedade Brasileira de Dermatologia. Analise de dados das campanhas de prevencao ao cancer da pele promovidas pela Sociedade Brasileira de Dermatologia de 1999 a 2005. *An Bras Dermatol.* 2006;81: 533-9.
- 201- An Epidemiologic Study on Basal Cell Carcinoma and its Related Risk Factors in Patients Referred to Razi Hospital Tumor Clinic in Autumn 2005-2006
Mostafa Mirshams Shahshahani, MD1
Nafiseh Esmaily, MD1
Zahra Hallaji, MD1
- 202- Epidemiological study of basal cell carcinoma in a community hospital Virginia Mariana Gonzalez, Santiago Pablo Busso, Rita Leitner, Gabriel Casas, Margarita Larralde.
- 203- Epidemiology of basal cell carcinoma * Epidemiologia do carcinoma basocelular.
- 204- د. هنادي الخطيب: السرطانة القاعدية. رسالة جامعية أعدت لنيل شهادة الدراسات العليا في الأمراض الجلدية والزهرية، جامعة دمشق، إشراف الأستاذ المساعد الدكتور نضال حمادي 2004 م.