الجمهورية العربية السورية

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

قسم الأمراض الجلدية

الجراحةُ المجهريةُ البيانيةُ لسرطاناتِ الجلدِ غيرِ الميلانوما.

Micrographic Surgery for Non-Melanoma Skin Cancers.

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدكتوراه

إعداد:

طالب الدكتوراه: علي ابراهيم كحيلة

إشراف

أ.م.د كندة الشوا

أستاذ مساعد

قسم الأمراض الجلدية

رئاسة

أ.م.د نضال حمادي

أستاذ مساعد

رئيس قسم الأمراض الجلدية

2021

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology

Micrographic Surgery for Non-Melanoma Skin Cancers.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Dermatology

By

ALI IBRAHIM KAHILA

Supervisor Dr. ***Kinda alshawa*** Assistant Professor of Dermatology

Chair Dr. ***Nidal hamadi*** Assistant Professor of Dermatology

Program Authorized to Offer Degree:

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Damascus University

2021

1 Table of Contents

1 ..... **SECTION 1: Introduction to Oncology**

1 ..... 1.1 **مقدمة** Introduction

1 ..... 1.2 **التَّسَرْطُن** Carcinogenesis

2 ..... 1.3 **دورة الخلية** The Cell Cycle

3 ..... 1.4 **جينات السَّرطان** Cancer Genes – Oncogenes

3 ..... **1.5 بنائية ووظيفة الجين** Structure and Function of tp53

4 ..... 1.6 **إمراضية السَّرطانة شائكة الخلايا** Pathogenesis of SCC

5 ..... 1.7 **إمراضية السَّرطانة قاعدية الخلايا** Pathogenesis of BCC

6 ..... 1.8 **إمراضية سرطانة خلية ميركل** Pathogenesis of Merkel Cell Carcinoma

8 ..... **SECTION 2: Epidemiological, Clinical, and Histological Features of Nonmelanoma skin cancer**

8 ..... 2.1 **تاريخياً** History

8 ..... 2.2 **وبائياً** Epidemiology

9 ..... 2.3 **عوامل الخطر** Risk Factors

10 ..... 2.4 **السَّرطانة شائكة الخلايا** Squamous Cell Carcinoma

23 ..... 2.5 **السَّرطانة قاعدية الخلايا** Basal Cell Carcinoma

41 ..... 2.6 **سرطانة خلية ميركل** Merkel Cell Carcinoma

45 .... **SECTION 3: Principles of Workup and Approach Considerations for Nonmelanoma skin cancer**

45 ..... **3.1 تقييم الخطورة لسرطانة الجلد غير الميلانية** Risk Stratification

45 ..... **3.2 عوامل الخطورة للنكس الموضعي، وإعطاء النقائل البعيدة في السَّرطانة شائكة الخلايا** Risk factors for local Scc-recurrence and metastasis

51 ..... **3.3 عوامل الخطورة للنكس الموضعي في السَّرطانة قاعدية الخلايا** Bcc-Risk factors for local recurrence

54 ..... 3.4 **نظام تصنيف المرحلة لسرطانة الجلد في الرأس والعنق النسخة الثامنة عام 2017 الصادر عن اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان** American Joint Committee On Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for cutaneous Carcinoma (8th.,2017)

57 ..... 3.5 **مقاربة سرطانة الجلد غير الميلانية البدئية** Workup NCCN:

57 ..... **3.6 توصيات العلاج بحسب** Treatment Recommendation NCCN:

59 ..... **3.7 نظام متابعة مريض سرطانة الجلد اللاميلانية** Follow-Up NMSC Patient:

60 ..... **3.8 الوقاية والكشف المبكر** (Prevention and Early Detection AAD 2017)

62 ..... **SECTION 4: Mohs Micrographic Surgery**

62 ..... 4.1 **مقدمة** Introduction

62 ..... 4.2 **تاريخياً** History

64 ..... 4.3 **تقنية جراحة موس** Mohs Surgery Technique

70 ..... **4.4 الاختلاطات** Complications

70 ..... 4.5 **استخدام جراحة موس** Use Of Mohs Surgery

72 ..... القسم العملي

SECTION 5: Research Design and Methodology 73
5.1 هدف البحث: 73
5.2 أهمية البحث: 73
5.3 **المواد والطرق:** 74
5.4 النتائج المتوقعة: 79
SECTION 6: Descriptive Results and Analytical study 80
6.1 الدراسة الوصفية: 80
Chapter 1: Descriptive Results 80
6.2 الدراسة التحليلية: 109
Chapter 2: Analytical Study 109
SECTION 7: Discussion, Conclusions, Comparison and Recommendations 129
مناقشة وتلخيص 129
Chapter 3: Discussion & Conclusions 129
المقارنة مع الدراسات العالمية 136
Chapter 4: Comparison with International Researches 136
محور النكس الورمي 136
محور تنظير الجلد المساعد للجراحة: 138
محور تأثير نوع الجراحة على مساحة الضياع المادي: 139
التوصيات 140
Chapter 5: Recommendations 140
References 141
Appendices 160

قائمة الجداول List of Tables

جدول 1: تقسيم عوامل الخطر في السَّرطانة شائكة الخلايا للنكس الموضعي والنقائل تبعاً لـــ NCCN..... 50
جدول 2: تقسيم عوامل الخطر في السَّرطانة قاعدية الخلايا للنكس الموضعي والنقائل تبعاً لـــ NCCN 53
جدول 3: نظام TNM. توضح الجداول التالية كلاً من درجة الورم البدئي، ودرجة العقد اللمفية، ودرجة النقائل البعيدة، والتمايز النسيجي، ونظام المرحلة السريرية الموافق لكل احتمال ممكن. 55
جدول 4: توزع العينة الكلية حسب الجنس. 81
جدول 5: توزع العينة حسب العمر. 82
جدول 6: توزع العينة حسب موقع الورم تبعاً لنوع الورم ونوع الجراحة. 84
جدول 7: المقاييس الملمترية لأبعاد أورام العينة. 87
جدول 8: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات التشخيصية. 89
جدول 9: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات التشخيصية. 91
جدول 10: توزع العينة حسب درجة الخطورة الورمية ضمن مجموعات الدراسة. 93
جدول 11: توزع العينة حسب سبب التصنيف عالي الخطورة 96
جدول 12: المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا. 97
جدول 13: المشاهدات التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا. 99
جدول 14: توزع حالات النكس ضمن مجموعات عينة البحث. 101
جدول 15: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة التقليدية. 103
جدول 16: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية. 104
جدول 17 : الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات الاستئصالية. 105
جدول 18: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات الاستئصالية. 107
جدول 19: القيم الاحصائية لاختبار كابلان ماير. 109
جدول 20: معدل النجاة من النكس خلال فترة المتابعة. 110
جدول 21: القيم الاحصائية لاختبار الانحدار للسرطانة قاعدية الخلايا. 113
جدول 22: القيم الاحصائية لاختبار الانحدار للسرطانة شائكة الخلايا. 113
جدول 23: المظاهر التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة نسيجياً. 116
جدول 24: المظاهر التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة نسيجياً. 117
جدول 25: المشعرات التنبؤية للمظاهر التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة نسيجياً في الدراسة الفردية. 118
جدول 26: المشعرات التنبؤية للمظاهر التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة نسيجياً في الدراسة الفردية. 118
جدول 27: نتائج نموذج الانحدار المنطقي الثنائي للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة. 120
جدول 28: نتائج نموذج الانحدار المنطقي الثنائي للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة. 121
جدول 29: المشاهدات التنظيرية للأنماط المختلفة للسرطانة قاعدية الخلايا. 122
جدول 30: المشاهدات التنظيرية للأنماط المختلفة للسرطانة شائكة الخلايا. 123
جدول 31: المساحة تحت المخطط والقيمة الحدية لحواف قطع السَّرطانة قاعدية الخلايا. 124
جدول 32: المساحة تحت المخطط والقيمة الحدية لحواف قطع السَّرطانة شائكة الخلايا. 125
جدول 33: امتداد الحواف التنظيري للسرطانة قاعدية الخلايا وعدد مراحل الجراحة المجهرية البيانية. 126
جدول 34: امتداد الحواف التنظيري للسرطانة شائكة الخلايا وعدد مراحل الجراحة المجهرية البيانية. 127
جدول 35: متوسطات الزيادة في الضياع المادي بعد المداخلة الجراحية. 128
جدول 36: القيم الاحصائية لاختبار الفرق بين متوسطات الضياع المادي بعد المداخلة الجراحية. 128

List of Figures قائمة الصور

صورة 1: سرطانة شائكة الخلايا تظهر كورم عقيدي على الوجنة ويلاحظ التندب المحيطي. Institute of dermatology London UK 11

صورة 2: (a) سرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز سريريا مسطحة ومتقرحة (b) تتميز تنظيرياً بسيطرة اللون الأحمر والعديد من الأوعية الخطية غير المنتظمة صغيرة القياس. British Journal of Dermatology 2015, Lallas et al 12

صورة 3: (a) ورم مفرط التقرن مسطح ومتقرح (b) أظهر منظار الجلد سيطرة اللون الأصفر مع كيراتين وبقع دموية مع كثافة وعائية متوسطة ومناطق بيضاء فاقدة للبنى في المحيط، أثبتت الدراسة التشريحية المرضية أن الورم سرطانة شائكة الخلايا متوسطة التمايز. British Journal of Dermatology 2015, Lallas et al 13

صورة 4: (a) يبدي الفحص السريري للسرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز نموذجياً ورم مرتفع مفرط التقرن (b) يبدي تنظير الجلد سيطرة اللون الأبيض، مع وسوف وكيراتين وبقع دموية ونموذجياً دوائر ما حول الأجربة الشعرية والهالات ما حول الأوعية. British Journal of Dermatology 2015, Lallas et al 13

صورة 5: سرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز. نظرة ماسحة تبدي ورماً كيراتينياً واضحاً يرتشح عميقاً ضمن الأدمة العميقة. (A,B) سرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز، إضافة للتقرن الواضح، تبدي خلايا الورم مستوى منخفض من التعدد الشكلي. يلاحظ فعالية انقسامية في الصورة. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 17

صورة 6: سرطانة شائكة الخلايا متوسطة التمايز، يلاحظ تعددية شكلية أكثر وضوحاً من السَّرطانة الشائكة جيدة التمايز. على رغم ذلك تبقى الطبيعة الشائكة للورم واضحة. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 18

صورة 7: سرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز: التعدد الشكلية النووي ملحوظ، بدون أي تقرن. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 18

صورة 8: سرطانة شائكة الخلايا كشمية: تبدي الخلايا الورمية تلوناً موحداً قوياً بملون MNF116. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 19

صورة 9: سرطانة شائكة الخلايا كشمية: لا يحوي هذا المثال أي دليل على التقرن. يعتمد التشخيص بشكل كامل على المناعيات الكيميائية النسيجية. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 19

صورة 10: سرطانة شائكة مغزلية الخلايا: تبد الخلايا الورمية نوى مغزلية عديدة الشكل مفرطة الكروماتين. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 20

صورة 11: سرطانة شائكة الخلايا: يمثل الانحياز العصبي مشعراً إنذارياً هاماً يترافق مع معدل نكس عال ونمو موضعي عدواني. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 20

صورة 12: (A,B) سرطانة شائكة الخلايا: غزو وعائي لمفاوي الذي ينبئ أيضاً بإنذار سيئ. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 21

صورة 13: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية: يلاحظ توسع الشعريات العابرة لسطح الورم. St George's Hospital, London, UK. 23

صورة 14: سرطانة قاعدية الخلايا سطحية. (A) إنتكالات صغيرة متعددة (السهم الأسود) وتوسع الشعريات القصيرة الدقيقة (السهم الأبيض) واللذان يعتبران ضمن أشيع المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا السطحية غير المصطبغة. (B) مناطق شبيهة بورق الشجر (السهم الأسود)، مناطق شبيهة بعجلة العربة (السهم الأبيض)، والبنى المتراكزة (رأس السهم)، مع غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية، هي المشاهدات التنظيرية النموذجية للسرطانة قاعدية الخلايا السطحية المصطبغة. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014, Lallas et al 30

صورة 15: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية. (A) الأوعية المتشعبة التي تعتبر المشاهدة التنظيرية الرئيسية للنمط العقيدي، في حين تمثل التقرحات الميزة التنظيرية الثانية من حيث الشيوع في الشكل غير المصطبغ. (B) تبدي الأشكال العقيدية المصطبغة أعشاش بيضوية زرقاء رمادية، غالباً مع الأوعية المتشعبة كما هو مشاهد في الصورة. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014, Lallas et al 30

صورة 16: سرطانات قاعدية الخلايا عقيدية وسطحية. يتميز هذين النمطين بأنماط مصطبغة مختلفة. (A) يتميز النمط السطحي بوجود واحد أو أكثر من الميزات التي تترافق مع اصطباغ بشروي أدمي كالبنى ورقية الشكل (السهم الأسود) والبنى الشبيهة بعجلة العربة (السهم الأبيض)، والبنى المتراكزة، مع غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادة. (B) على العكس تشكل تلك الأعشاش المظهر التنظيري الأشيع في الأنماط غير السطحية للسرطانة قاعدية الخلايا. (C,D) يعد غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية هو المشعر التنبؤي الأقوى للنمط السطحي، ووجده (السهم) هو المشعر التنبؤي الأقوى للنمط الارتشاحي. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014, Lallas et al 31

صورة 17: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية: نظرة ماسحة لاندفاع نموذجي من الجفن. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 34
صورة 18: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية كيسية: (A) مسقط ماسح لاندفاع نموذجي. تحتوي الكيسات على موسين سدوي. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 35
صورة 19: سرطانة قاعدية الخلايا صغيرة العقيدات. (A) تكبير ضعيف يبدي عقيدات الورم صغيرة القياس ونسبياً متماثلة الشكل. (B) غياب الانكماش الصنعي نوعي لهذا النمط. يساعد وجود الفعالية الانقسامية والاستماتة الخلوية على تفريق الورم القاعدية عن الظهاروم الشعري. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 36
صورة 20: سرطانة قاعدية الخلايا غدانية: المظهر الغدي الكاذب المميز. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 37
صورة 21: سرطانة قاعدية الخلايا ارتشاحية: (A) تبدو خلايا الورم أشرطة رفيعة محاطة بسدى غني بالموسين. (B) مظهر أقرب للورم. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 37
صورة 22: سرطانة قاعدية الخلايا تصلبية: يتميز هذا النمط بأشرطة ظهارية رفيعة مضغوطة بسدى ليفي كثيف. يغيب هنا الموسين. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 38
صورة 23: سرطانة قاعدية الخلايا تقرنية: يتميز هذا النمط النادر بوجود الكيسات التقرنية. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 38
صورة 24: سرطانة قاعدية الخلايا تحولية: في القسم الأيسر للساحة مظاهر تمايز شائك. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 39
صورة 25: سرطانة قاعدية الخلايا سطحية: تبدو الجذر الورمية منبثقة عن البشرة. يشاهد أيضاً التندب الأدمي والرشاحة الالتهابية المزمنة. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 39
صورة 26: الورم الظهاري الليفي لبينكوس St George's Hospital, London, UK. ساحة بتكبير ضعيف تبدي الأشرطة الظهارية المتشابكة. يعد من الأنماط النادرة للسرطانة قاعدية الخلايا ويتميز باثولوجياً بغياب الميزات المعروفة التي تستبدل بأشرطة مترابطة من خلايا ورمية قاعدية الطبيعة قادمة من البشرة. 40
صورة 27: سرطانة خلية ميركل بدئية عقيدية حمامية على جلد الوجه المعرض بشدة لأذية ضوئية. Courtesy, Lorenzo Cerroni, MD 41
صورة 28: سرطانة خلية ميركل (مظهر عياني A ومظهر تنظيري B) تبدي بمنظار الجلد نماذج وعائية كبيّة مسيطرة. J AM ACAD DERMATOL JUNE 2012, Harting et al 42
صورة 29: سرطانة خلية ميركل تبدي بمنظار الجلد نماذج وعائية خطية غير منتظمة ومتشعبة وكريات حمراء حليبية. J AM ACAD DERMATOL JUNE 2012, Harting et al 42
صورة 30: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة المتوسطة، يلاحظ النوى الورمية الكبيرة شاحبة التلون مع نوية صغيرة، يعد هذا المظهر المائي واصماً باثولوجياً. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 44
صورة 31: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة التربيقية غير الشائع، يلاحظ الأشرطة الرقيقة من خلايا قاعدية صغيرة. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 44
صورة 32: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة صغيرة الخلايا، يصعب تمييزها عن نقائل سرطانة عصبية صماوية غير الجلدية. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 44
صورة 33: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، بشكل وصفي تبدي إيجابية CK20. McKee's Pathology of the Skin 5th Edition 44

List of charts قائمة المخططات

مخطط 1: توزع العينة حسب الجنس ضمن مجموعات الدراسة. 81
مخطط 2: متوسط ووسيط أعمار المرضى في مجموعات العينة الأربعة. 83
مخطط 3: توزع العينة حسب الموقع التشريحي للورم ضمن مجموعات العينة الأربعة. 86
مخطط 4: القياسات الورمية العيانية قبل الجراحة ضمن مجموعات الدراسة الاربعة. 88
مخطط 5: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات التشخيصية. 90
مخطط 6: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات التشخيصية. 92
مخطط 7: توزع السَّرطانة قاعدية الخلايا حسب درجة الخطورة الورمية 94
مخطط 8: توزع السَّرطانة شائكة الخلايا حسب درجة الخطورة الورمية 94
مخطط 9: توزع السَّرطانة قاعدية الخلايا حسب سبب التصنيف عالي الخطورة. 96
مخطط 10: توزع السَّرطانة شائكة الخلايا حسب سبب التصنيف عالي الخطورة. 96
مخطط 11: المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا. 98
مخطط 12: المشاهدات التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا. 100
مخطط 13: توزع حالات نكس السَّرطانة قاعدية الخلايا. 102
مخطط 14: توزع حالات نكس السَّرطانة شائكة الخلايا. 102
مخطط 15: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة التقليدية. 103
مخطط 16: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية. 104
مخطط 17: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات الاستئصالية. 106
مخطط 18: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات الاستئصالية. 108
مخطط 19: معدل خطورة النكس تبعاً للزمن ونمط الجراحة في مجموعات البحث. 111
مخطط 20: الخطر التراكمي للنكس وفقاً للزمن تبعاً لنوع الجراحة في السَّرطانة قاعدية الخلايا. 114
مخطط 21: الخطر التراكمي للنكس وفقاً للزمن تبعاً لنوع الجراحة في السَّرطانة شائكة الخلايا. 114

List of Abbreviations

AAD	**American Academy of Dermatology**
ACC	**American College of Chemosurgery**
AJCC	**American Joint Committee on Cancer**
AUC	**Appropriate Use Criteria**
CAP	**College Of American Pathologists**
CCPDMA	**Complete Circumferential Peripheral and Deep Margin Assessment**
CEA	**Carcinoembryonic Antigen**
CI	**Confidence Interval**
cSCC	**Cutaneous Squamous Cell Carcinoma**
CT	**Computed Tomography**
DFMO	**Difluoromethylornithine**
EMA	**Epithelial membrane antigen**
Exp(B)	**Exponentiation of the B coefficient**
H&E	**Haematoxylin And Eosin**
HMB-45	**Human Melanoma Black-45**
HR	**Hazard ratio**
IHC	**Immunohistochemical**
MART-1	**Melanoma Antigen Recognized by T Cell 1**
MASH-1	**Mammalian achaete-scute homolog 1**
MCC	**Merkel cell carcinoma**
MIS	**Melanoma In Situ**
MITF	**Microphthalmia Transcription Factor**
MMS	**Mohs Micrographic Surgery**
MMS-Bcc	**Micrographic Surgery Group: Basal Cell Carcinoma**
MMS-Scc	**Micrographic Surgery Group: Squamous Cell Carcinoma**
MRI	**Magnetic Resonance Imaging**
NCCN	**National Comprehensive Cancer Network**
NMSCs	**Nonmelanoma Skin Cancers**
OR	**Odds ratio**
PAS	**Periodic acid–Schiff**
PET	**Positron Emission Tomography**
RCT	**Randomized Controlled Trial**
ROC	**Receiver Operating Characteristic**
SE-Bcc	**Classical Surgical Excision Group: Basal Cell Carcinoma**
SE-Scc	**Classical Surgical Excision Group: Squamous Cell Carcinoma**
TTF-1	**Thyroid transcription factor 1**

Statement of Original Authorship

The work contained in this thesis has not been previously submitted to meet requirements for an award at this or any other higher education institution. To the best of my knowledge and belief, the thesis contains no material previously published or written by another person except where due reference is made.

Signature: _____

Date: _____

Acknowledgements

1 لمحة عن علم الأورام

SECTION 1: Introduction to Oncology

1.1 مقدمة Introduction

السَّرطان مرض خلوي، تكتسب فيه الخلايا نمواً وتكاثراً مستقلاً وسلوكاً عدائياً وقدرة على الانتقال. يبقى التقييم المجهري للمقاطع النسيجية المعيار الذهبي للتشخيص، ويضيف التحليل الجزيئي للحمض النووي الجيني، لمعرفة الجينات المنسوخة، وما أفضت له من تعبير بروتيني، معلومات مهمة إلى السمات النسيجية المكتشفة بواسطة الفحص المجهري. من المرجح في المستقبل القريب أن يستند التشخيص والإنذار وكذلك اختيار العلاج على تقييم شامل لمِعْمَارِيَّةُ النسيج الورمي Tissue architecture بالتزامن مع تحليل الخصائص الجزيئية. حتى اليوم، إنّ المعرفة المبنية على تسلسل الجينوم البشري والسُبُل الكِيْميائيّة الحَيَوِيّة، تمكّننا فقط من شرح بعض الآليات التي تكمن وراء الورم واختلاف أنماطه الظاهرية.

1.2 التَّسَرْطُن Carcinogenesis

يستند التحول الخبيث إلى التراكم التدريجي للتغييرات الجينية. على الرغم من عدم إثباته رسمياً، إلا أن التحول الخبيث يحدث في خلية واحدة ينشأ منها الورم بما يدعى بـــعقيدة قَابِلِيَّةُ التَّنْسِيْل Cancer clonality. تتضمن التغييرات التدريجية تراكماً للطفرات في المسارات التي تتحكم في انقسام الخلية واسْتِماتَة وموت وشيخوخة الخلية وتفاعلات الخلايا فيما بينها، وبين تلك الخلايا والمطرق الخلوي. توفر هذه التغييرات ميزة نمو انتقائية مقارنة بالخلايا المحيطة، مما يؤدي إلى نمو صافي لمجموع خلايا الورم. من المحتمل وجود درجة معينة من عدم الاستقرار الجينومي يسمح بتراكم عدد كاف من تلك الطفرات، حيث أن معدل الطفرات العفوي ليس عالياً بما يكفي لشرح السرعة التي يتطور بها السَّرطان. تظهر الخلايا السَّرطانية "نمطاً ظاهرياً طفرياً Mutator phenotype" مع معدل طفرات أعلى مقارنة بالخلايا الطبيعية المجاورة. قد يعود الأمر إلى الكفاءة المنخفضة في أنظمة إصلاح الحمض النووي وهي إحدى الآليات المهمة التي تؤدي إلى "النمط الظاهري الطفري " [1]. يعزى التَقَدُّمٌ Progression نحو الورم إلى أحداث متوالية. تم وصفها عملياً لأول مرة في الحمض النووي لسرطان الكولون والمستقيم [2]. يوضح هذا الوصف، التبدلات الوراثية المتميزة التي حدثت أثناء الانتقال من الظهارة العادية إلى السَّرطان النقيلي، مما يوفر دعمًا لفرضية التسرطن متعددة الضربات The multi-hit carcinogenesis hypothesis.

وصفت السّمات المميزة للسرطان من منظور وظيفي، واقترحت ست سمات خلوية هي الاكتفاء الذاتي فيما يتعلق بإشارات النمو، وعدم الحساسية للإشارات المضادة للنمو، والتهرب من موت الخلايا المبرمج حديثاً يدعى الاستماتة الخلوية، والقدرة التكرارية غير المحدودة، وتولد الأوعية المستمر، وغزو الأنسجة والنقائل [3]. الترتيب الذي يتم من خلاله اكتساب هذه القدرات ليس ثابتاً ويختلف بين أشكال السَّرطان المختلفة. يمكن تحقيق العديد من السّمات من خلال تغيير جيني واحد، في حين أن سمة معينة قد تتطلب العديد من التغييرات الجينية. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي تعطيل جين tp53 إلى فقدان الحساسية للإشارات المضادة للنمو، ومقاومة الاستماتة، وزيادة تولد الأوعية. بالإضافة إلى ذلك، فإن ضعف التحكم في دورة الخلية والمسارات الاستماتية يساهم في "النمط الظاهري الطفري".

1.3 دورة الخلية The Cell Cycle

غالبية خلايا جسم الإنسان خارج الدورة الخلوية، وعدد قليل فقط منها يقوم بدورة التكاثر، كتلك الخلايا الموجود في منظومات تجديد النسج الذاتي من مخازن الخلايا الجذعية، مثل تجدد الظهارات ونقي العظم. على النقيض انسحبت معظم الخلايا الوظيفية من دورة الخلية إما بشكل نهائي كالعصبونات عموماً، أو بشكل عكوس إلى حالة هدوء كخلايا الجريبات الدرقية والخلايا الدبقية. تضم دورة الخلية أربعة مراحل متتالية أهمها المرحلة S حيث تتضاعف المادة الوراثية والمرحلة M حيث تنقسم الخلية إلى خليتين بنتين، يفصل بين هذين الطورين مرحلتين هما G1 و G2. تتبع المرحلة G1 المرحلة M وفيها تكون الخلية حساسة للإشارات السلبية والإيجابية للنمو تحضيراً للدخول في المرحلة S. بينما G2 تتبع المرحلة S وفيها تتحضر الخلية للدخول في الانقسام الفتيلي. يمكن للخلية الدخول في المرحلة G0 لتخرج مؤقتاً من دورة الخلية وقد تنسحب الخلية بشكل نهائي من دورة التكاثر .[4] تنظم المحطات G1. G2. M بثلاث مجموعات بروتينية رئيسية: السيكلينات cyclins وكينازات تعتمد على السيكلين cyclin-dependent kinases (CDKs) ومثبطات كيناز تعتمد على السيكلين cyclin-dependent kinase inhibitors (CKIs) وتلك المجموعة الأخيرة هي المسؤولة عن إيقاف دورة الخلية في حال تم تفعيل إحدى نقاط ضبط دورة الخلية نتيجة خلل ما، خاصة في المادة الوراثية. تعد مرحلة الانتقال G1 مرحلة بالغة الأهمية. والعامل الرئيسي فيها هو درجة فسفرة بروتين الورم الأرومي الشبكي Rb retinoblastoma. في حال كانت فسفرة Rb أقل من المطلوب، يتم حظر تكاثر الخلية، ويتم حجز الخلية في G1. في حين يمكن عكس عملية الكبح تلك عن طريق الفسفرة المعتمدة على معقد CDK-cyclin. هناك عائلتان رئيسيتان من CKIs، وكلاهما يشارك في نقطة الفحص G1. تتكون عائلة مثبطات CDK4، المشار إليها أيضًا باسم INK4،

من p15 وp16 و p18 و p19. يرمز الجين *CDKN2A (INK4A)*، لاثنين من mRNAs ونتيجة لذلك، فإن له منتجين بروتينين هما p16 & [ARF]p14. يؤدي تنشيط كل من p16 & [ARF]p14 إلى توقف دورة الخلية ويمكن أن يؤدي خللهما إلى تكاثر الخلايا. في الأورام السَّرطانية، تعد تغييرات cyclin وCKI شائعة، في حين أن طفرات التنشيط في CDKs أمر نادر الحدوث. أخيراً تعد التبدلات في الجين tp53 وRb أيضًا من الأحداث الشائعة في سرطان البشر.

1.4 جينات السَّرطان Cancer Genes – Oncogenes

مع التقدم التقني، أمكن تصنيف التغييرات الجينية على مستوى الحمض النووي بدقة. ففي سرطان الثدي والكولون مثلاً، تم كشف 50 إلى 100 طفرة جسدية في جينات السَّرطان [5]. السؤال هنا هل كلها مهمة؟ والجواب على الأرجح لا. تسمى التغيرات في الحمض النووي للورم إما طفرات قائدة driver mutations تمنح ميزة النمو الانتقائي للخلايا السَّرطانية أو طفرات عابرة passenger mutations ليس لها تأثير على تكوين الورم. تسمى الجينات الورمية عادة كاختصارات من ثلاثة أحرف (مثل Ras، Myc، Src، Fos). تم تحديد ما يفوق الـ 400 من جينات السَّرطان التي تشارك في مسارات متنوعة تتحكم في مصير الخلية. يذكر تسجل أعلى معدل طفرات من بين كل الأورام في السَّرطانة قاعدية الخلايا، وشائكة الخلايا بمعدل 74.3mutations/Mb و45.2 mutations/Mb .[6, 7]

1.5 بنائية ووظيفة الجين Structure and Function of tp53

وصف الجين الكابح للورم tp53 tumor suppressor gene لأول مرة عام 1979. يرمز هذا الجين للبروتين p53 الذي يدعى حارس المجين، حيث يصون سلامة المادة الوراثية عند التعرض لشدة تأكسدية لأي سبب بما فيها التعرض للأشعة، عبر تنظيمه للدورة الخلوية، وإصلاح المادة الوراثية، والاستماتة الخلوية. يمكن تثبيط عمله عبر الارتباط مع بروتينات أخرى مثل بروتين الفيروسات الغدية E1B والفيروسات الحليمومية البشرية E6 و SV40 T–antigen وبروتينات تنظيمية طبيعية مثل MDM2. يتوضع الجين على الذراع الطويل للصبغي 17 ويتألف من exons11 . يعد p53 حساس عام للشدة التأكسدية ويفعل بعدة أنماط من أذية المادة الوراثية، مثل cyclobutane pyrimidine dimers and photoproducts 4–6 الناتجة عن التعرض للأشعة المؤينة، والأشعة فوق البنفسجية، وبعض المواد الكيميائية. يرتفع تركيز بروتين p53 نتيجة أذية المادة الوراثية، مما يفتح المجال لوظائف متعددة لضمان سلامة المادة الوراثية والخلية.[8] حيث تُوقف دورة الخلية في النقطة G1 لتسهيل عملية إصلاح المادة

الوراثية والتي في حال تعذرها تدخل الخلية في عملية الاستماتة. يمكن مشاهدة العديد من خلايا الكيراتين الخاضعة للاستماتة في مناطق الحرق الشمسي.

يعد جين tp53 الأكثر تعرضاً للطفرات في سرطان البشر. والنظرة الحديثة أن طفراته المحدثة ضوئياً متحملة بشكل جيد، وليست بالخطورة المعتقدة سابقاً، قدر بعض الباحثين نشوء 35 ألف طفرة فيه سنوياً لدى الشخص الواحد في الجلد المعرض للضوء.

1.6 إمراضية السَّرطانة شائكة الخلايا Pathogenesis of SCC

تعتبر أشعة الشمس العامل الأهم في نشوء السَّرطانة شائكة الخلايا. مع العلم توجد نماذج لإحداث السَّرطانة بالمركبات الكيميائية المسرطنة التي تسبب طفرة منشطة غير عكوسه في جين H–ras في خلايا الطبقة القاعدية في البشرة كخطوة أولى نحو التحول الخبيث. من غير الشائع مصادفة طفرات H–ras في سرطانات الجلد شائكة الخلايا الفرادية. يعتمد النموذج الأساسي لتشكل السَّرطانة شائكة الخلايا على الاشعة فوق البنفسجية وفيه تشيع طفرت tp53 مع عدد قليل من طفرات Ras.

تتباين السَّرطانة شائكة الخلايا الغازية في درجة التمايز. تبدو المتمايزة جيداً عالية التقرن مع حدود واضحة نسبياً مدورة مع الأدمة المجاورة. تتشكل امتدادات حليميه، وأشرطة من الخلايا الورمية من الظهارة الشائكة غير النموذجية نحو الأدمة. تبدي السَّرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز لا نمطية خلوية أعلى وأحياناً لا يمكن تحديد طبيعتها إلا باستخدام المناعة الكيميائية النسيجية باستخدام أضداد الكيراتين. لا يمكن دوماً الحكم على السلوك البيولوجي من خلال درجة التمايز. تعتمد السَّرطانة شائكة الخلايا على سدى مرافق ككل السَّرطانات الصلبة، ونمو الورم يحتاج لبناء أوعية دموية جديدة. على خلاف السَّرطانة قاعدية الخلايا، سدى السَّرطانة شائكة الخلايا غير نوعي، والعلاقات بين الخلايا، والسدى غير مميزة، مما يسمح بنمو نقيلي بعيد.

التبدل الجيني الأكثر شيوعاً في التقران السفعي، والسَّرطانة الشائكة اللابدة، والغازية يقع في جين tp53، ويحدث باكراً في سياق التطور ويحمل توقيع الأشعة فوق البنفسجية، ويكون على علاقة مباشرة بنشوء الورم. تسبب تلك الطفرات مقاومة الاستماتة، والتوسع النسيلي على حساب الظهارة السليمة المجاورة. التبدلات الجينية الشائعة الأخرى تحدث في موضع CDKN2A. نسبة الطفرات المفعلة في جين Ras من 10–50%. ونسبة الجين الورمي c–Myc حتى 50% عند المثبطين مناعياً.[9]

على خلاف السَّرطانة قاعدية الخلايا حيث Loss of heterozygosity LOH تقتصر على الصبغي التاسع. تتميز السَّرطانة شائكة الخلايا، وحتى التقران السفعي بتبدلات واسعة في المادة الوراثية على

المستوى الصبغي. معظم حالات LOH سجلت في الصبغي الثالث 65% والصبغي التاسع 75% وتحمل السَّرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز تبدلات صبغية أكثر من جيدة التمايز .[10]

أخيراً سجلت طفرات فاقدة للوظيفة NOTCH1 or NOTCH2 في 75% من الSCCs .[11] و20% من SCCs حملت طفرة نقطية في KNSTRN.[12]

عند استخدام مثبطات BRAF الانتقائية بشكل مفرد دون مشاركة مثبطات MEK لمعالجة الأورام المتقدمة، يطور حتى 30% من المعالجين سرطانة شائكة الخلايا أو شوكوم قرني، وهنا 60% من هذه الأورام المحرضة دوائياً تحمل طفرة RAS.[13]

1.7 إمراضية السَّرطانة قاعدية الخلايا Pathogenesis of BCC

تتميز السَّرطانة قاعدية الخلايا بصفة فريدة وهي الاعتماد المطلق على السدى النسيجي الضام المرافق لها للنمو. تفسر هذه الصفة حسب بعض النظريات عدم القدرة على إعطاء النقائل.[14] يتألف السدى الضام المرافق من صانعات ليف أدمية، وألياف كلاجين رفيعة. يحوي سدى النمط القشيعي، والارتشاحي من السَّرطانة قاعدية الخلايا عدداً كبيراً من صانعات الليف العضلية التي تساعد الخلايا الورمية على الغزو عبر انتاج عامل نمو الخلية الكبدية hepatocyte growth factor (HGF). تفسر القدرة على الغزو جزئياً في السَّرطانة قاعدية الخلايا بالقدرة على حل البروتين. يزداد التعبير عن metalloproteinases and collagenases التي تخرب الادمة الطبيعية، وتسهل غزو الورم. تبدو السَّرطانة قاعدية الخلايا تحت المجهر كبؤر متراكزة. أكدت الدراسات الحديثة أن السَّرطانة قاعدية الخلايا وحيدة النسيلة، وتنشأ من خلية واحدة. لكن مع وجود تحت سلالات ضمن تلك السلالة في نفس الورم حسب تحت نوع الطفرات. تبعاً لدراسة طفرات جين tp53 كواسم للنسيلة المشتركة، ظهر تشارك مناطق مختلفة من الورم مع طفرات محددة مختلفة في tp53.[15]

لا تراعي السَّرطانة قاعدية الخلايا الثباتية الصبغية، ويشاهد عدد كبير من اختلال الصيغة الصبغية aneuploid .أكثر الجينات تبدلاً في السَّرطانة قاعدية الخلايا هو PTCH1 الذي يقع في الصبغي التاسع، وهو الصبغي الذي يطرأ عليه أكبر قدر من التبدل الجيني في السَّرطانة قاعدية الخلايا.[16] في الأورام التي يكون فيها PTCH1 سليماً، تظهر طفرات في مواقع أخرى مثل طفرات منشطة لـ SMO التي تشاهد في 20% من الحالات.

التبدل الثاني الجيني الأشيع في السَّرطانة قاعدية الخلايا يحدث في جين tp53. تحدث طفراته باكراً خلال تطور السَّرطان ويشاهد بنسبة 50% من السَّرطانات قاعدية الخلايا. معظم طفرات tp53 من نوع missense mutations والتي تحمل توقيع الأشعة فوق البنفسجية.[17]

طفرات CDKN2A (INK4A) التي ترمز ل p16 and p14[ARF] تشاهد بنسبة قليلة في السَّرطانة قاعدية الخلايا، وتشارك بنسبة قليلة في تطورها. تشاهد طفرات الجين الورمي المعروف ب Ras بنسبة 0–30% من السَّرطانة قاعدية الخلايا.

القدرة الذاتية غير المحدودة على التضاعف إحدى أهم الصفات في النمط الظاهري للخلية الخبيثة. تشاهد تبدلات في تعامل الخلية مع القسيم الطرفي telomere في السَّرطانة قاعدية الخلايا، حيث يلاحظ فعالية عالية له. ومن المثير أن السَّرطانة قاعدية الخلايا تملك معدل نشاط مساو أو حتى أعلى للقسيم الطرفي في الخباثات عالية الدرجة. الجاهزية العالية لأنظمة إصلاح المادة الوراثية أمر مهم جداً يتضح أثره عند مرضى جفاف الجلد المصطبغ الذين يطورون عدد كبير من سرطانات الجلد بعمر باكر بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية عموماً الطبيعية.

1.8 إمراضية سرطانة خلية ميركل Pathogenesis of Merkel Cell Carcinoma

ما يزال التكون النسيجي الدقيق للأورام العصبية الصماوية في الجلد غير مؤكد. يحتمل نشوء تلك الأورام من خلايا ميركل في البشرة أو من الخلايا العصبية الصماوية الأدمية أو من الخلايا الجذعية متعددة القدرات في البشرة. علماً أن الدراسة الخلوية المناعية الكيميائية تدعم فرضية خلية ميركل في البشرة.[18]

تعود النظرية الإنتانية في نشوء الأورام إلى الواجهة مع تسجيل دلائل الإصابة بفيروس خلية ميركل من عائلة الفَيرُوسَة التَّوْرَامِيَّة Merkel cell polyomavirus (MCV or MCPyV) في 90% من الحالات، واثبات اندخال المادة الوراثية للفيروس في الخلية الورمية مما يؤدي إلى خلل في تنظيم دورة الخلية. الآلية الثانية لخلل تنظيم دورة الخلية هي طفرات TP53 المحدثة ضوئياً ومن المعروف جيداً ارتباط سرطانة خلية ميركل مع التعرض المزمن لأشعة الشمس. تسبب كلا الآليتين خللاً في بروتين الورم الأرومي الشبكي وفقدان السطيرة على دورة الخلية.[19, 20]

يحمل مرضى سرطانة خلية ميركل خطراً لتطور خباثة أخرى بنسبة 25% وتشمل الخباثات الدموية والثدي والمبيض والسرطانة شائكة الخلايا في الجلد.[21] عوامل الخطر الأخرى لتطور سرطانة عصبية صماوية

في الجلد تشمل تبدل الحالة المناعية بعد زرع الأعضاء والتثبيط المناعي العلاجي للأمراض المناعية الذاتية ونقص المناعة المكتسب والتعرض للزرنيخ.[22, 23]

تشاهد العديد من الاضطرابات الصبغية في خلايا سرطانة خلية ميركل ويشمل ذلك الحذف على الذراع القصير للصبغي الأول وتثلث الصبغي السادس وفقدان تَغَايُرُ الزَّيْجُوت loss of heterozygosity على الصبغي 13 موقع جين الورم الأرومي الشبكي.[24]

2 لمحة وبائية وسريرية وهيستولوجيّة عن سرطانات الجلد غير الميلانية

SECTION 2: Epidemiological, Clinical, and Histological Features of Nonmelanoma skin cancer

2.1 تاريخياً History

سجلت أقدم العلامات الشعاعية لمتلازمة سرطانة الخلية القاعدية الوحمية basal cell nevus syndrome (BCNS) في مومياءات مصرية قبل 4000 عام. لاحظ السير بوت Sir Percivall Pott عام 1775 العلاقة بين السَّرطانة شائكة الخلايا، والتعرض للمداخن[25]، ومع تقدم الثورة الصناعية ظهر ارتباط تلك الأورام مع التعرض للزرنيخ، وقطران الفحم. أوضح باول أونا Paul Unna أحد روّاد التشريح المرضي الجلدي في أواخر القرن التاسع عشر العلاقة مع أشعة الشمس حين وصف تلك الأورام عند البحارة المعرضين لأشعة الشمس بشدة.[26]

استخدم ليبرت Lebert 1850s لأول مرة مصطلح القرحة القارضة "rodent ulcer" لوصف السَّرطانة قاعدية الخلايا المتقدمة غير المعالجة.[27] نشر بعد سنوات الغني عن التعريف السير هتشنسون[28] Sir Jonathan Hutchinson مراجعة لـ42 حالة سرطانة قاعدية الخلايا، معرفاً الورم كمرض مستقل بصفات سريرية وتشريحية مرضية متغايرة. اقترح Krompecher علاقة السَّرطانة قاعدية الخلايا مع الخلية القاعدية للبشرة.[29] في نفس الفترة وتحديداً عام 1870 أثبت هايدنهاين Heidenhain وجود مجموعات خلوية إيجابية الكروم في المخاطية المعدية للأرانب والكلاب واقترح احتمالية وجود عمل غدي صماوي لها، الأمر الذي مهد الطريق لاكتشاف الجهاز العصبي الصماوي المنتشر في مختلف أعضاء الجسم و ما يطرأ عليه من تبدلات ورمية كسرطانة خلية ميركل العصبية الصماوية.[30]

2.2 وبائياً Epidemiology

إن معدل وقوع كل أنماط خباثات الجلد في ارتفاع مستمر، وأشيعها السَّرطانات الجلدية غير الميلانوما non–melanoma skin cancers (NMSCs)، والتي تشمل بشكل رئيسي السَّرطانة قاعدية الخلايا Basal cell carcinoma (BCC)، الخباثة الأكثر شيوعاً لدى البشر، والسَّرطانة شائكة الخلايا (cSCC)

squamous cell carcinoma، وسرطانة خلية ميركل Merkel cell carcinoma (MCC). أكثر من 80% من هذه الأورام تنشأ على الرأس والعنق. ولا يوجد حتى الآن أية دراسة عشوائية مضبوطة تقدمية كبيرة كفاية لمقارنة الطرق المختلفة لعلاج NMSCs. من الناحية الوبائية حتى في البلدان المتطورة لا يوجد معدلات وقوع واضحة بسبب النقص في جمع البيانات. عدد الحالات الجديدة المسجلة من NMSCs حول العالم عام 2017 قدر بـ 7.7 مليون ما يشكل حوالي 30% من السَّرطانات الكلية المشخصة.[31] علماً أن الولايات المتحدة الأمريكية تسجل سنوياً 3.3 مليون حالة سنويا من BCC [32]، و200.000 إلى 400.000 حالة جديدة من cSCC مع حوالي 3000 حالة وفاة مرتبطة مباشرة بها، مع خطورة تطوير cSCC خلال الحياة عند الرجال من 9 إلى 14 % و عند النساء من 4 إلى 9% [33, 34]. سجلت الدراسات زيادة وقوع cSCC بـ 200% بين عامي 1960 و2000 عند الرجال والنساء وزيادة وقوع NMSCs بنسبة 33% خلال عشر سنوات من 2007 إلى 2017.[31, 35] يزداد معدل وقوع تلك الأورام مع التقدم بالعمر، مع زيادة حادة في الوقوع لدى الذكور بعد سن 60. علماً بأن معظم المرضى بعمر أقل 40 من الإناث، لكن مع الوصول لعمر 80 تصبح النسبة 2–3 مقابل 1 لصالح الذكور. معدل الوفيات في NMSCs منخفض عموماً، وسجلت 65000 حالة في عام 2017 عالمياً.[31] تشكل هذه المجموعة الورمية عبئاً اقتصادياً كبيراً حيث قدرت تكلفة تلك الأورام في الولايات المتحدة الامريكية بين عامي 2007 و2011 ب 5 مليار دولار متجاوزة تكلفة الميلانوما في نفس الفترة.[36]

2.3 عوامل الخطر Risk Factors

تعتبر أشعة الشمس المسرطن البيئي الأهم، والأكثر دراسة. يرتبط تطور سرطانة الجلد الشائكة بقوة مع التعرض المزمن لأشعة الشمس أي الجرعة التراكمية، والتعرض المسبق لحرق شمسي في أعمار صغيرة، بينما العلاقة بين الشمس والسَّرطانة قاعدية الخلايا معقدة والعامل الأهم التعرض المتقطع الشديد بما فيها حرق شمسي بأي عمر.[37–40] وتبعاً لهذا الارتباط تسجل السَّرطانة شائكة الخلايا وقاعدية الخلايا عند العاملين في العراء بمعدل عال.[41–43] تفرض أهمية التعرض التراكمي لأشعة الشمس حقيقة زيادة معدل الوقوع مع العمر.[44, 45]

التعرض الصنعي للأشعة فوق البنفسجية يترافق مع تطور السَّرطانة شائكة الخلايا، وفقاً لتحليل تلوي كبير ضم 80661 مشاركاً، فإن أي تعرض صنعي للأشعة فوق البنفسجية والذي غالباً ما يكون بقصد التسمير، رفع خطر وقوع السَّرطانة شائكة الخلايا بنسبة 67% عن النسبة الطبيعية.[46] ترتبط السَّرطانة قاعدية

الخلايا بشكل خاص مع التعرض للأشعة المؤينة التي غالباً ما تكون علاجية وخاصة عند التعرض لها بأعمار صغيرة.[47]

يملك أصحاب البشرة الفاتحة، والشعر الفاتح، والعينين الفاتحتين ممن تعرضوا للشمس بكمية كبيرة، أكبر خطر لتطور السَّرطانة شائكة الخلايا، وقاعدية الخلايا بسبب التأهب العالي لديهم لحدوث تخرب جيني محدث بالأشعة فوق البنفسجية.[39, 48]

تتطور معظم تلك الأورام في مناطق التعرض للشمس في الرأس، والعنق.[49] تحدث كذلك السَّرطانة شائكة الخلايا على الندب، والقرحات المزمنة.[50, 51] وتميل السَّرطانات شائكة الخلايا التي تحدث على الندب، والقرحات المزمنة لأن تكون سيئة الإنذار، وصعبة العلاج.[52] يصنف التقران السفعي على مناطق التعرض المزمن لأشعة الشمس كآفة قبل ورمية، ويصنف داء بوفن كسرطانة شائكة الخلايا لابدة، يمكن لكلا الآفتين في حال عدم علاجهما أن تتطورا إلى سرطانة غازية.[53–55]

تترافق بعض المتلازمات الوراثية لنشوء السَّرطانة شائكة الخلايا وقاعدية الخلايا، مثل اللمع وجفاف الجلد المصطبغ.[56, 57] يؤهب أيضاً التثبيط المناعي لدى زارعي الأعضاء، ومرضى الأورام الدموية، ونقص المناعة المكتسب لظهور السَّرطانة شائكة الخلايا.[58, 59] يحمل مرضى زرع الأعضاء زيادة 5–113 مرة في خطر تطور سرطانة شائكة الخلايا عن الجمهرة العامة.[59, 60]

2.4 السَّرطانة شائكة الخلايا Squamous Cell Carcinoma

2.4.1 المظاهر السريرية [26] Clinical Features

تنشأ الآفة الأولية عادة على أرضية تأذي ضيائي شديد، بشكل شائع على الفروة، والوجه، والعنق، والسطح الباسط للساعد، وظهر اليد، والساق. يتباين اللون عادة من الأحمر إلى لون الجلد ونادراً ما يكون مصطبغاً. الاندفاع الأولي يكون حطاطة أو عقيدة عادة، ومن الممكن رؤية الأشكل اللويحية، والحليمية، والمتنبتة. يرافق الاندفاع الأولي وسوف بكمية متفاوتة، تبدي بعضها تقرناً شديداً بينما يبدي الأخر تقرحاً وجلبات. تنمو بعض الآفات ببطء بينما بعضها الآخر يتبع معدل تطور سريع. تكون الآفة ممضه وقد يكون الألم شديداً. علماً أن وجود الأعراض العصبية أمر في غاية الأهمية، ويحدد الإنذار بسبب الاشتمال حول العصبي الذي يرافقها. تترافق بعض المناطق التشريحية مع خطورة عالية وسلوك عدواني، وهي المخاطيات، والفرج والقضيب، والأذن، والشفاه. يجب أن تفحص العقد اللمفية دوماً عند مقاربة آفة مشتبهة بسرطانة شائكة الخلايا.



صورة 1: سرطانة شانكة الخلايا تظهر كورم عقيدي على الوجنة ويلاحظ التندب المحيطي. **Institute of dermatology London UK**

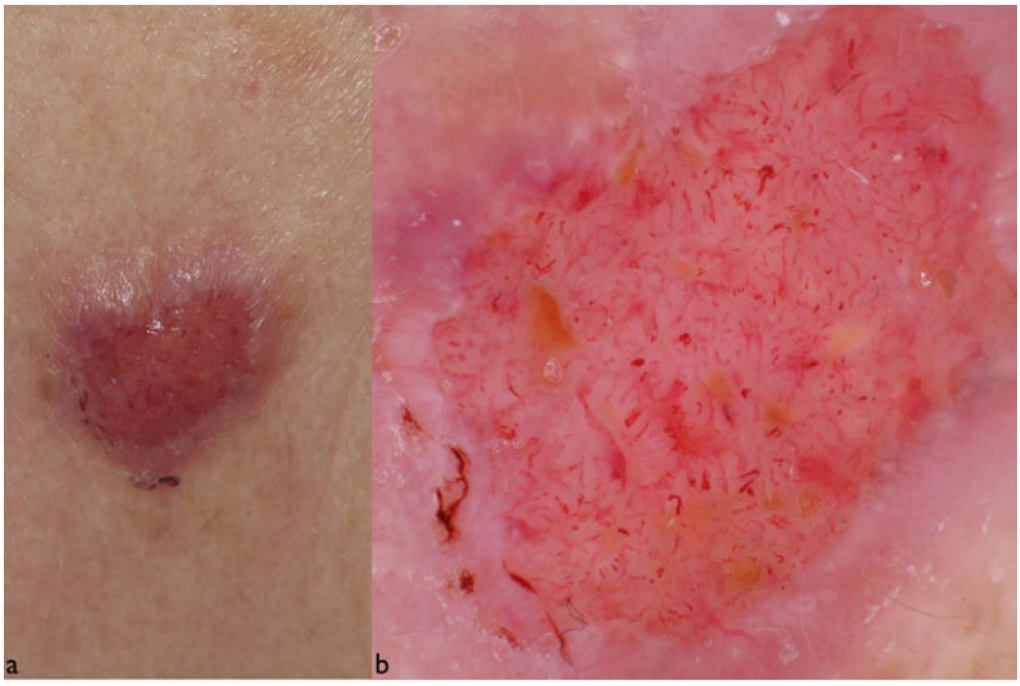
2.4.2 تقنيات التصوير الحيوية In vivo Imaging Methods

منظار الجلد Dermoscopy

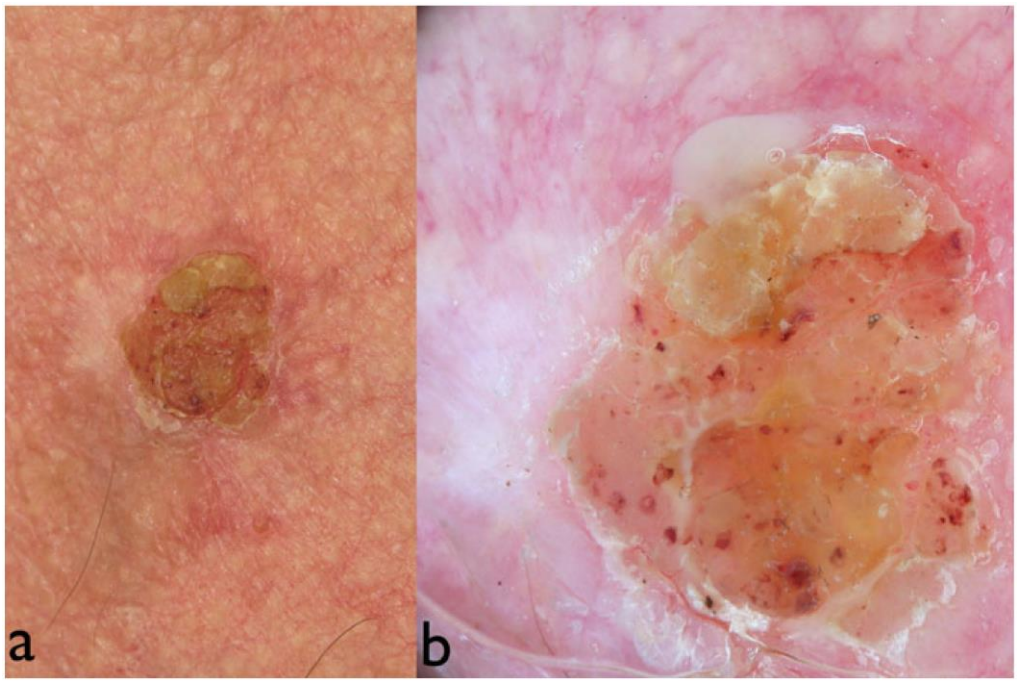
يلاحظ ارتباط السَّرطانة شائكة الخلايا في جميع مراحل الاشتباه، والتشخيص، والعلاج بدرجة التمايز التي تتبع درجة التقرن، ولا يختلف الوضع عند الفحص بمنظار الجلد. ففي السَّرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز نلاحظ سيطرة البنى المتقرنة التي تتراجع في النمط سيء التمايز على حساب سيطرة البنى الوعائية المختلفة. يبدي الشكل النموذجي بمنظار الجلد عموماً مركز تقرني بلون أصفر غالباً مع بنى وعائية محيطية نمط دبوس الشعر محاطة بهالة حليبية إضافة إلى أوعية متشعبة مركزية.[61]

تتفق معظم المراجع على البنى المتقرنة المركزية الصفراء، وأوعية دبوس الشعر المحيطية، ويضاف إلى تلك المعايير الأساسية أجربة شعرية هدفية تدعى بالدوائر البيضاء مع مناطق بيضاء عديمة البنى. بشكل متكرر تبدي السَّرطانة الغازية أنماط وعائية متعددة مثل دبوس الشعر، والنقطي، والكبي، والخطي غير المنتظم، وغالباً على خلفية هالة بيضاء، كما أسلفنا. إن مجموع هذه البنى يعطي ما يدعى بالنمط عديد الشكل. يظهر التقرح والجلبات الدموية كشوائب بتوزع غير منتظم على سطح الورم، وبلون أحمر برتقالي إلى بني مسود. من الشائع ترافق السَّرطانة شائكة الخلايا مع التقران الضيائي، ولذلك من غير المفاجئ رؤية النمط المميز الشبيه بالفريز.[62]

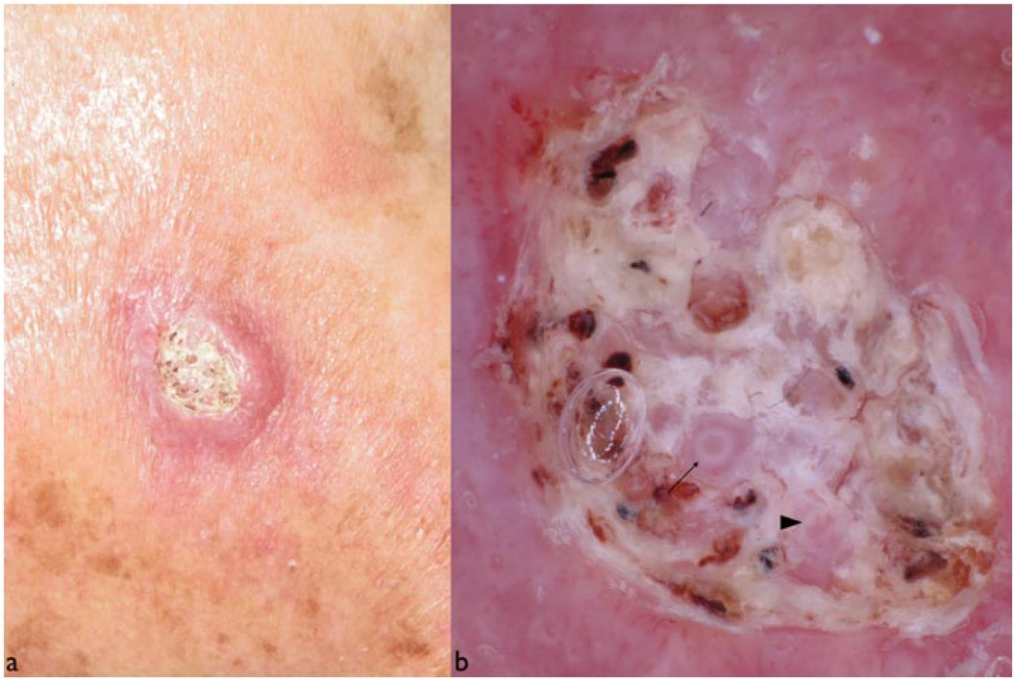
يمكن تفسير تلك الموجودات جزئياً بمقابلاتها الباثولوجية، حيث الكيراتين، والوسوف التي تبدو كبنى متجانسة صفراء إلى بنية غير شفافة تتماشى مع فرط التقرن وخطل التقرن.[63, 64] تمثل الدوائر البيضاء بنى دائرية لامعة حول قمع الجريب المتوسع، وتتماشى مع الشواك، وفرط الحبيبية لبشرة القمع.[64] تمثل المناطق البيضاء عديمة البنى التي تغطي مساحة كبيرة من الورم، جريبات أشعار هدفية.[65, 66] ومن المعايير المذكورة فإن الكيراتين، والدوائر البيضاء تملك حساسية 79% ونوعية87% لتشخيص السَّرطانة شائكة الخلايا.[63] إن ظهور الأوعية في أكثر من نصف سطح الورم مع نمط منتشر للتوزع مع النزف يزيد احتمالية أن تكون السَّرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز. على النقيض الكيراتين والوسوف مؤشر قوي على أنها ذات تمايز جيد إلى متوسط.[67] وعلى كل ذكر PYNE وزملاؤه أن السَّرطانة ذات التمايز المتوسط إلى السيء تبدي عدد أكبر من الأوعية مقارنة مع التمايز الجيد.[68] وفيما يخص السَّرطانة شائكة الخلايا في الشفة وجد BENATI وزملاؤه مؤخراً أن نسب الوسوف 100% و المناطق عديمة البنى91% والهالات البيضاء86% في تلك الحالات. [69]



صورة 2: (a) سرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز سريريا مسطحة ومتقرحة (b) تتميز تنظيرياً بسيطرة اللون الأحمر والعديد من الأوعية الخطية غير المنتظمة صغيرة القياس. **British Journal of Dermatology 2015, *Lallas et al***



صورة 3: **(a) ورم مفرط التقرن مسطح ومتقرح (b) أظهر منظار الجلد سيطرة اللون الأصفر مع كيراتين وبقع دموية مع كثافة وعائية متوسطة ومناطق بيضاء فاقدة للبنى في المحيط، أثبتت الدراسة التشريحية المرضية أن الورم سرطانة شائكة الخلايا متوسطة التمايز.** **British Journal of Dermatology 2015, *Lallas et al***



صورة 4: **(a) يبدي الفحص السريري للسرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز نموذجياً ورم مرتفع مفرط التقرن (b) يبدي تنظير الجلد سيطرة اللون الأبيض، مع وسوف وكيراتين وبقع دموية ونموذجياً دوائر ما حول الأجربة الشعرية والهالات ما حول الأوعية.** **British Journal of Dermatology 2015, *Lallas et al***

2.4.3 المجهر الضوئي والكيمياء النسيجية: Light Microscopy and Histochemistry

ليس من الصعب تمييز الخلايا الشائكة المتمايزة في المقاطع الروتينية الملونة بالهيماتوكسيلين–أيوزين H&E. لهذه الخلايا شكل مضلع، وسيتوبلاسما وافرة ايوزينية، ونواة حويصلية، مع نوية واضحة. ينشأ الورم غالباً لكن ليس دائماً من ظهارة عسيرة التصنع، ويظهر كصفائح وجزر ارتشاحية من ظهارة شائكة متبدلة التمايز، مع فعالية انقسامية متباينة.[70]

يتبع التمايز درجة التقرن لذلك من المناسب تصنيف هذه الأورام إلى جيدة ومتوسطة وسيئة التمايز. بدلاً من ذلك يوجد نظام حدي للتصنيف يحوي أربع درجات للتمايز هي:

- الدرجة الأولى – 75% أو أكثر من الآفة جيد التمايز
- الدرجة الثانية – 50% أو أكثر من الآفة جيد التمايز
- الدرجة الثالثة – 25%- 50% من الآفة جيد التمايز
- الدرجة الرابعة – أقل من 25% من الآفة جيد التمايز

على الرغم من استخدام هذا التصنيف الرقمي بشكل واسع النطاق في الماضي إلا أنه صعب، ومعقد، وشخصي جداً خصوصاً في المجموعتين المتوسطتين، ومن المهم تذكر أنه يجب تصنيف الورم تبعاً لأكثر المناطق سوءاً بالتمايز. في المستقبل ستحل البرامج الحاسوبية الرقمية الماسحة مكان الفحص العياني، وعندها يمكن العودة إلى الأنظمة الرقمية، حتى ذلك الوقت سنستخدم نظام التصنيف الثلاثي التالي.[70]

- تتسم الأورام جيدة التمايز بظهارة شائكة تبدي بشكل واضح، وسهل التمييز تقرناً غزيراً غالباً. الظهارة بشكل جلي شائكة والجسور بين الخلوية المعروفة باسم الأشواك مرئية بوضوح. يبدي الورم تعدداً شكلياً، وأشكال انقسامية بالحدود الدنيا وتتوضع خاصة في المنطقة القاعدية.
- تبدي الأورام متوسطة التمايز اختلالاً بنيوياً حيث يصبح الأصل الشائك للظهارة أقل وضوحاً. ويظهر التعدد الشكلي في النواة، والسيتوبلاسما بشكل أكثر، وترى الأشكال الانقسامية بما فيها الانقسامات الشاذة بشكل أكثر شيوعاً. يصبح تشكل الكيراتين عادة أقل، ويقتصر غالباً على تشكيل لآلئ الكيراتين والكيسات القرنية مع خلايا كيراتينية مفردة مبعثرة.
- في الأورام سيئة التمايز من الصعب تحديد الطبيعة الحقيقية للآفة مالم تبدي جسوراً بين خلوية أو بؤرأ صغيرة من التقرن.

يكون الورم أحياناً نادرة كشميأ بشكل كامل، وهنا فالمنشأ من البشرة عسيرة التصنع التي تعلوه قد يكون الدليل الوحيد للتشخيص. في مثل تلك المواقف، من الضروري فحص مقاطع عديدة للوصول إلى

التشخيص الصحيح. يقدم التلوين المناعي الكيميائي النسيجي للكيراتين فائدة قيّمة غالباً. تستخدم أضداد الكيراتين عالي الوزن الجزيئي، والأضداد واسعة النوعية، والتي تعطي نتائج أفضل من أضداد الخيوط منخفضة الوزن الجزيئي (e.g., CAM 5.2) والتي غالياً ما تكون سلبية. [71] تتماشى زيادة التعبير الكيميائية المناعية النسيجية لجين tp53 مع مرحلة ورمية متقدمة، كما أن تعبيرية tp53, MIB−1 تتماشى بشكل عكسي مع تمايز الورم. [72, 73] ضف إلى ذلك إن التعبير عن CD44v6 & MMP−1 يتماشى مع عمق الغزو.[73] من غير المفيد استخدام تلوين الفيمنتين Vimentin كمساعد لوضع التشخيص التفريقي حيث الكثير من السَّرطانات الشائكة سيئة التمايز تعبر عن هذا الخيط الوسيط، خاصة في الأشكال منحلة الأشواك أو مغزلية الخلايا.[74] هنا في حال توفر المجهر الإلكتروني فإن البحث عن أجسام الوصل والخيوط الموترة يكون مفيداً. من النادر مشاهدة الشكل العصوي للخلايا، والذي ينبئ عادة بسلوك عدواني أكثر للورم.[75, 76] من المظاهر النادرة الأخرى يمكن مشاهدة بلعمة الكريات البيض لخلايا الورم كتلك المشاهدة في الورم القتاميني.[77]من المهم دوماً تقييم درجة التمايز الورمي تبعاً لأقل العناصر تمايزاً حتى لو شكل جزءاً صغيراً من الورم.

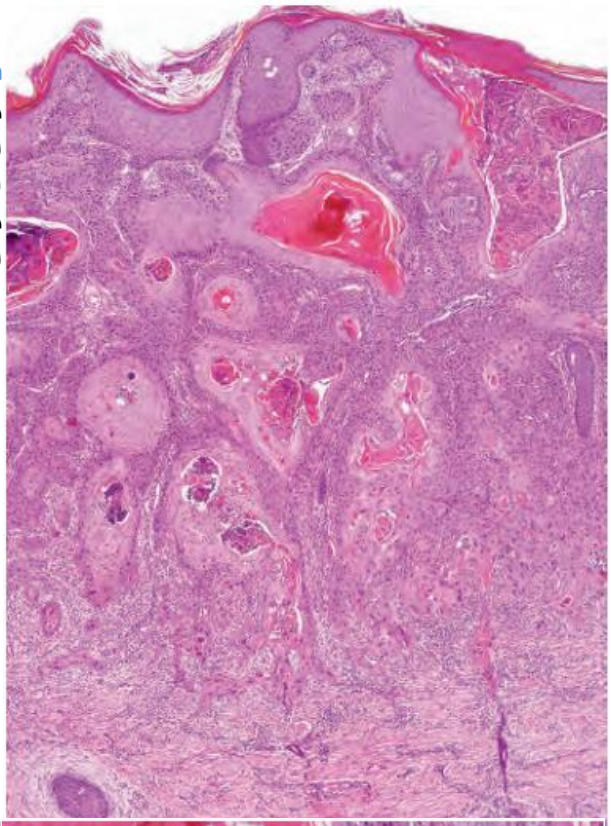
يرافق الورم غالباً رشاحة خلايا التهابية غزيرة تسيطر فيها اللمفاويات التائية. تشاهد إضافة إلى اللمفاويات التائية الخلايا القاتلة الطبيعية، والخلايا البدينة، واللمفاويات البائية، والبلازميات، والبالعات، وخلايا لانغرهانس، وفي بعض الحالات تكون الحمضات واضحة.[78, 79] هذه الرشاحة الالتهابية تقلد الآفات الظهارية اللمفاوية لكن بدون أي دليل على تكاثر نسيلي للمفاويات التائية، أو البائية، أو دليل على وجود فيروس ابشتاين بار. تفسر هذه الظاهرة كاستجابة مناعية موضعية للورم، [80] وهنا نرى أن الرشاحة في الأورام عميقة الغزو تكون أقل بكثير.[79]

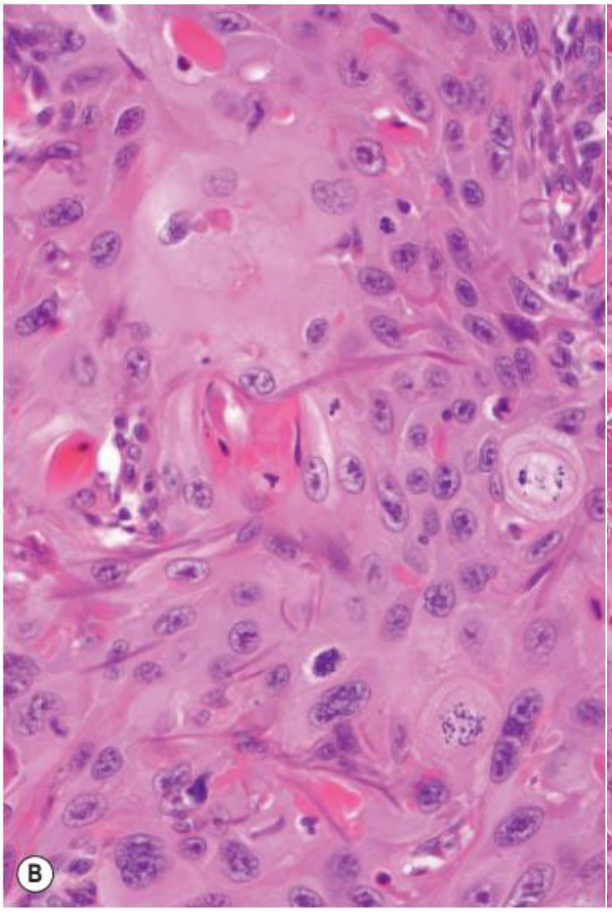
تبدي الأدمة المجاورة مراناً شمسياً غالباً. يبدي الورم أحيانا نادرة رشاحة ناسجات تتألف من خلايا ناسجة ظهارانية، وخلايا عملاقة عديدة النواة شبيهة بكاسرات العظم. [81, 82] هذه الخلايا عديدة النواة هي بالأصل ناسجات عديدة نواة إيجابية CD68 أكثر من أن تكون خلايا ورمية عديدة نواة كالمشاهدة في التحول الغرني. تبدي السَّرطانة شائكة الخلايا نادراً نمواً خارجي التنبت مع نموذج معماري حليمي يرافقه سويقة وعائية ليفية،[83−86] هذه الأورام لها ميل أقل للغزو، وإنذار أفضل، ويذكر عدم ترافقها مع إنتانات الفيروس الحليمومي البشري.

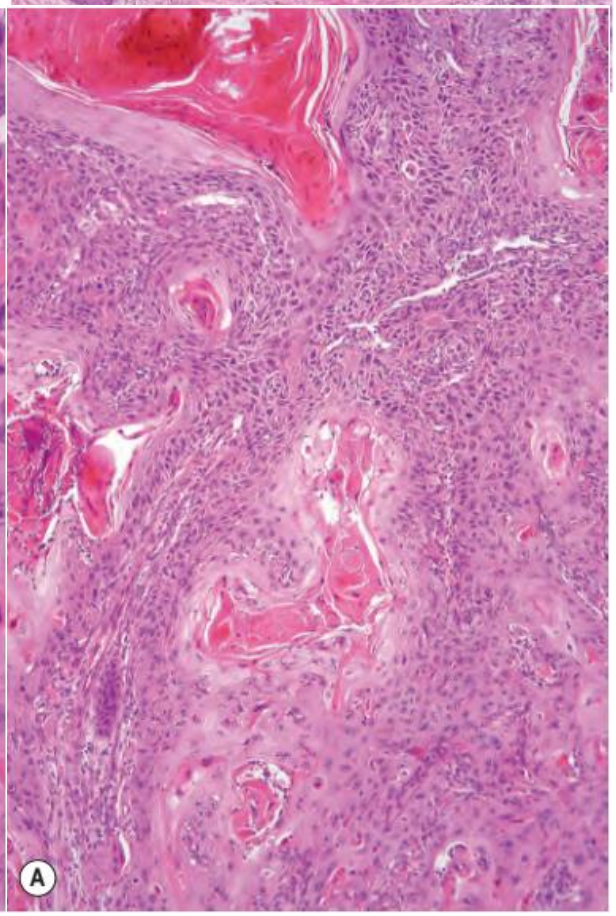
يجب أن يقدم تقرير التشريح المرضي إضافة إلى تحت النمط النسجي، ودرجة التمايز، القطر الأعظمي للورم، وعمق الغزو الأكبر الذي يقدر من أعلى الطبقة الحبيبية إن وجدت. هذه التوصية ترجع إلى أهمية أن يكون تقرير المشرح المرضي أحد أدلة العلاج وناظماً لسيره، وليس فقط لوضع التشخيص، حيث وجد أن الأورام التي تزيد عن 2 سم بالقطر الأعظمي تملك معدل نكس إلى مثلين، ومعدل انتقال ثلاث أمثال الأورام التي تقل عن 2 سم (15.7% مقارنة ب 5.8% و23.4% مقارنة ب 7.6% على التتالي).[52, 79, 87–89] تعتبر سماكة الورم مشعراً إنذارياً هاماً أيضاً،[90] حيث لم تسجل نقائل في الأورام التي تقل سماكتها عن 2 ملم في دراستين كبيرتين، [91–93] ويمكن القول أن معدل النقائل يزداد مع زيادة سماكة الورم ليصل إلى 4% في الأورام التي تبلغ سماكتها بين 2.1 و 6 ملم و 16% في لأورام التي تجاوزت سماكتها 6 ملم.[92–94] في نفس السياق الخاص بسماكة الورم فإن مستوى الغزو يؤثر على الإنذار، تزداد أرجحية النكس، والانتقال مع تجاوز الغزو للأدمة الشبكية. [79]

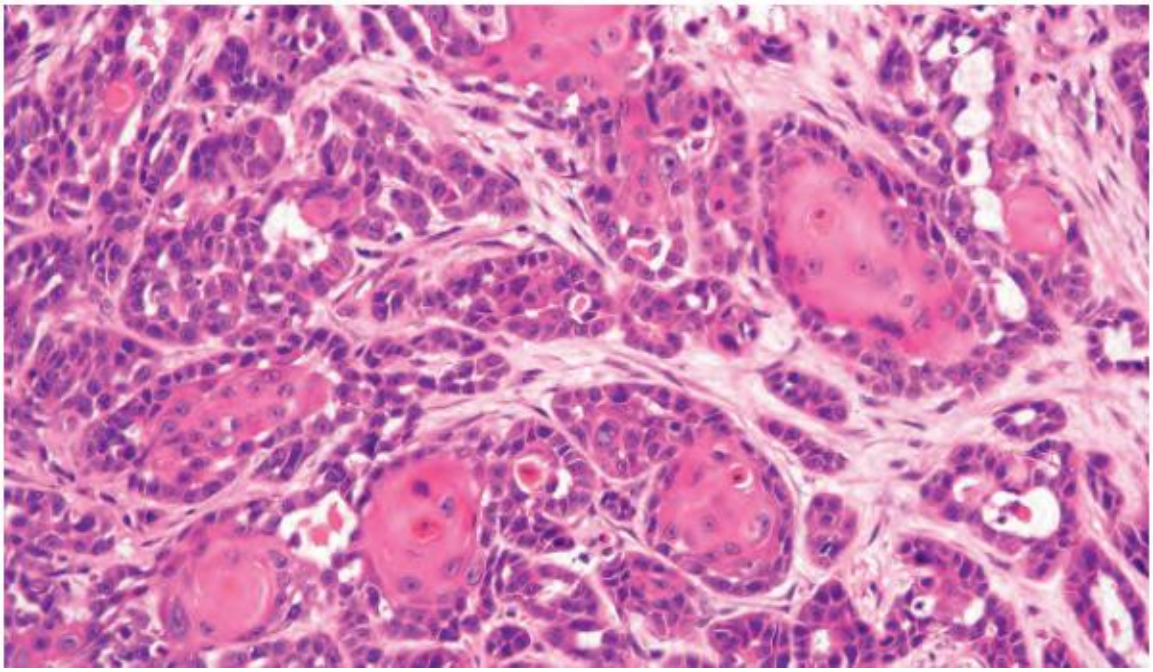
ثبت أن الأورام سيئة التمايز لها معدل نكس، ونقائل أعلى من جيدة التمايز. إن وجود تكون نسيج ليفي سدوي يعتبر عاملاً منذراً بالنقائل، [90, 92, 93] يترافق الانحياز العصبي مع معدل نكس، ونقائل عال أيضاً. يشيع في أورام الرأس، والعنق الانتشار حول العصبي، وخاصة في مركز الوجه، والشفة، حيث بلغت النسبة في إحدى الدراسات 14%، وخاصة في الأنماط منحلة الأشواك، ومغزلية الخلايا.[95] أخيراً يجب أن يحتوي التقرير على توثيق واضح لغياب، أو وجود الغزو الوعائي، واللمفاوي. يعد النكس من مشعرات سوء الإنذار إذ يترافق مع النقائل في 25% إلى 40% من الحالات تبعاً لموقع الورم.[52] إن تقرير التشريح المرضي مرحلة مهمة جداً في وضع المرحلة السريرية، وفقاً لمعايير وضع المرحلة للسرطانة شائكة الخلايا البدئية في الجلد في الرأس، والعنق في نسخته الثامنة لعام 2017 الصادرة عن *AJCC* [96] والذي بدأ العمل به بشكل فعلي في عام 2018 ، وفيما يخص تصنيف الكتلة الورمية T (tumor) فإن المقاييس الاساسية هي القطر الأعظمي العياني، وخصوصاً عند حدود 2 و 4 سم و هنا يأتي دور تقرير التشريح المرضي الذي يمكننا من رفع الدرجة T (tumor) بغض النظر عن القطر العياني في حال وجود غزو عميق إلى النسج تحت الجلد، أو تجاوز 6 ملم حسب تقييم بريسلو المعتاد للميلانوما أو وجود غزو حول عصبي.

صورة 5: سرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز. نظرة ماسحة تبدي ورماً كيراتينياً واضحاً يرتشح عميقاً ضمن الأدمة العميقة. (A,B) سرطانة شائكة الخلايا جيدة التمايز، إضافة للتقرن الواضح، تبدي خلايا الورم مستوى منخفض من التعدد الشكلي. يلاحظ فعالية انقسامية في الصورة. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***

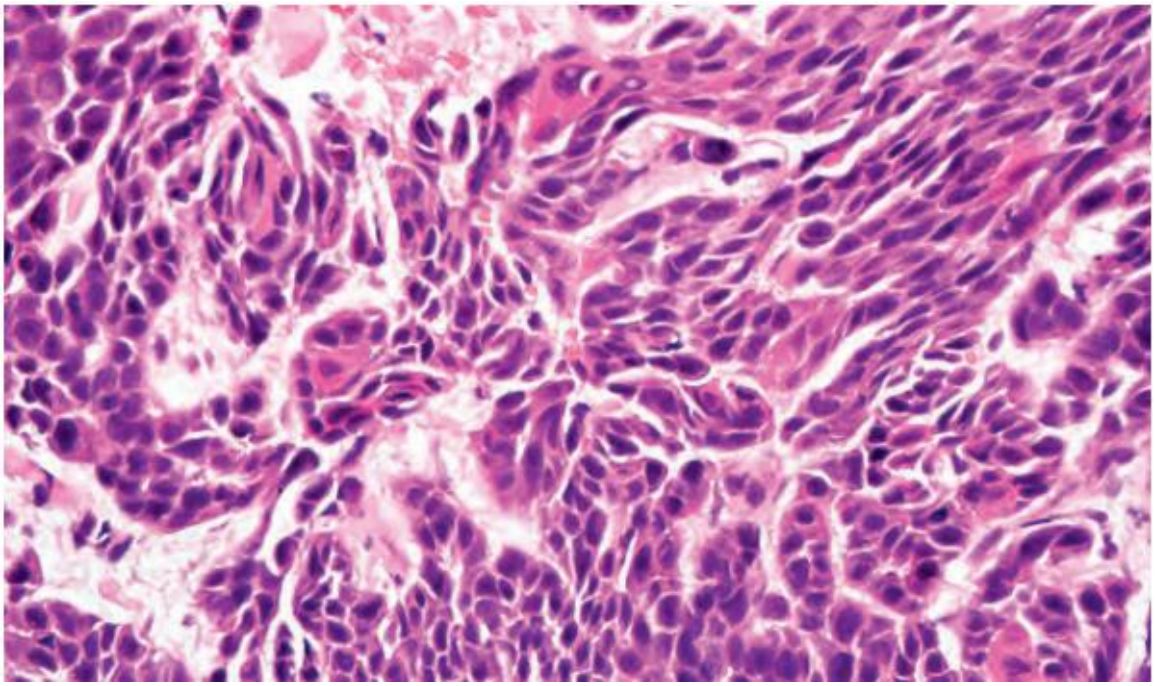




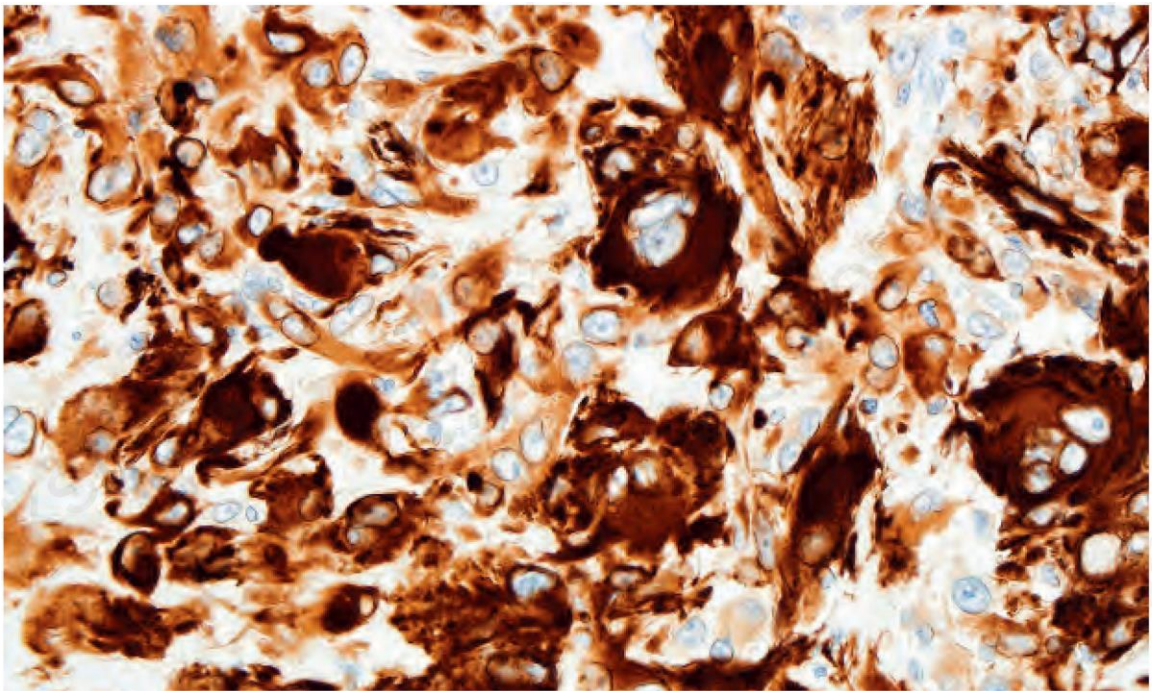




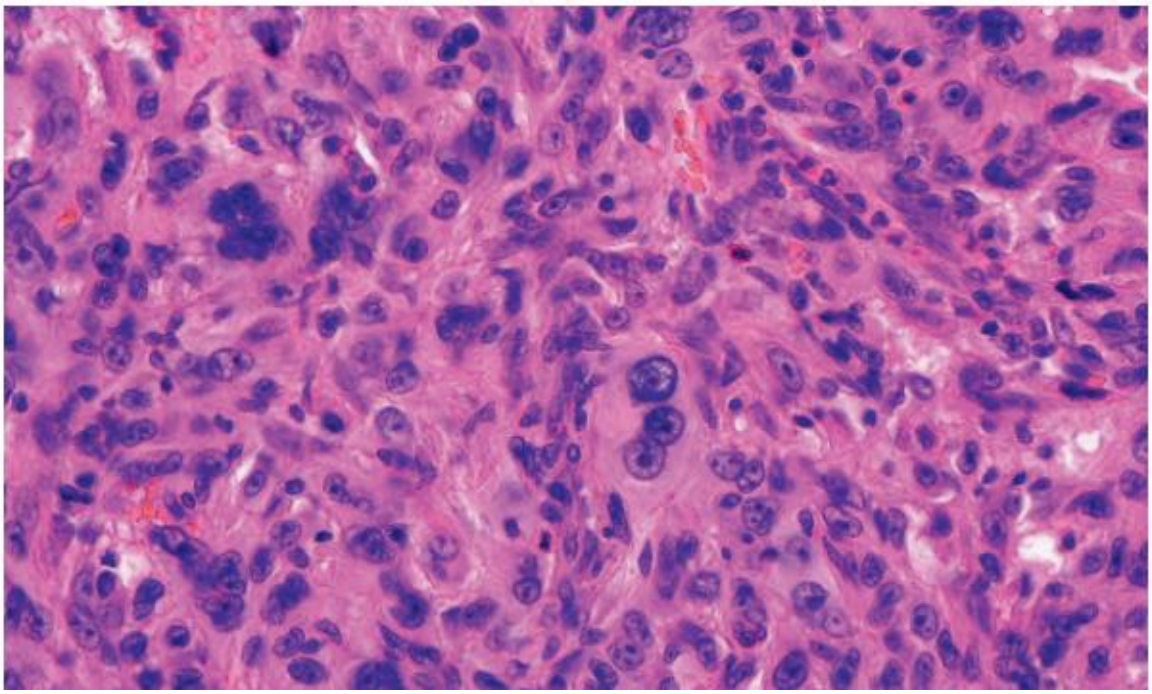
صورة 6: سرطانة شائكة الخلايا متوسطة التمايز، يلاحظ تعددية شكلية أكثر وضوحاً من السَّرطانة الشائكة جيدة التمايز. على رغم ذلك تبقى الطبيعة الشائكة للورم واضحة. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



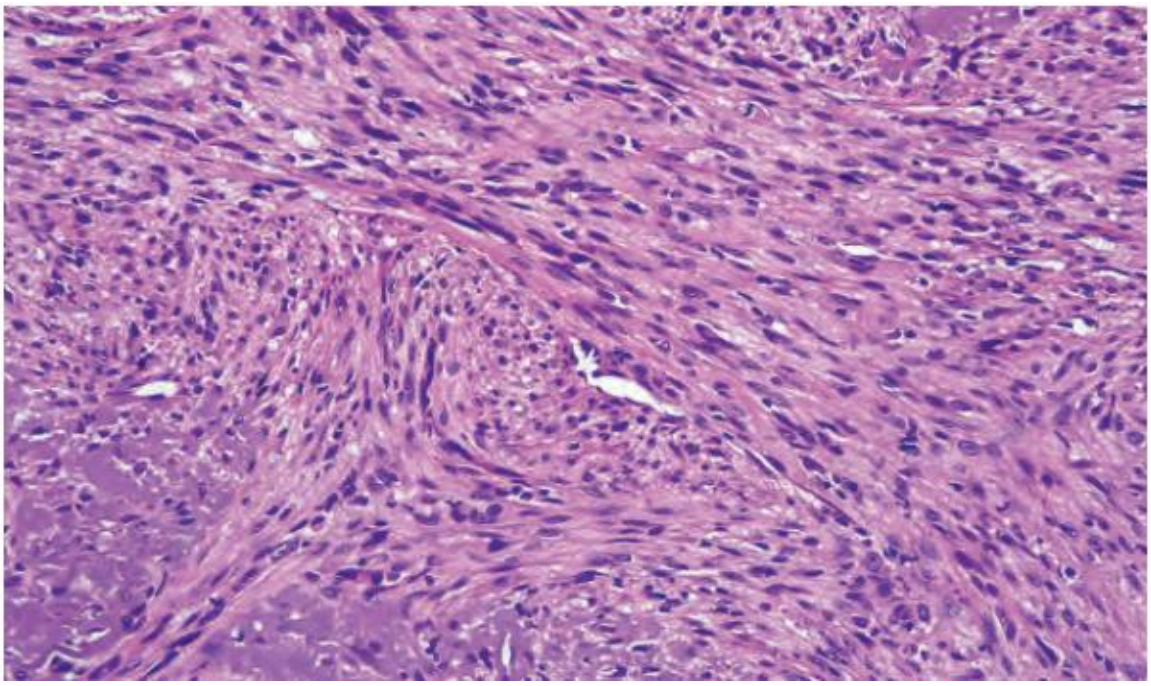
صورة 7: سرطانة شائكة الخلايا سيئة التمايز: التعدد الشكلية النووي ملحوظ، بدون أي تقرن. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



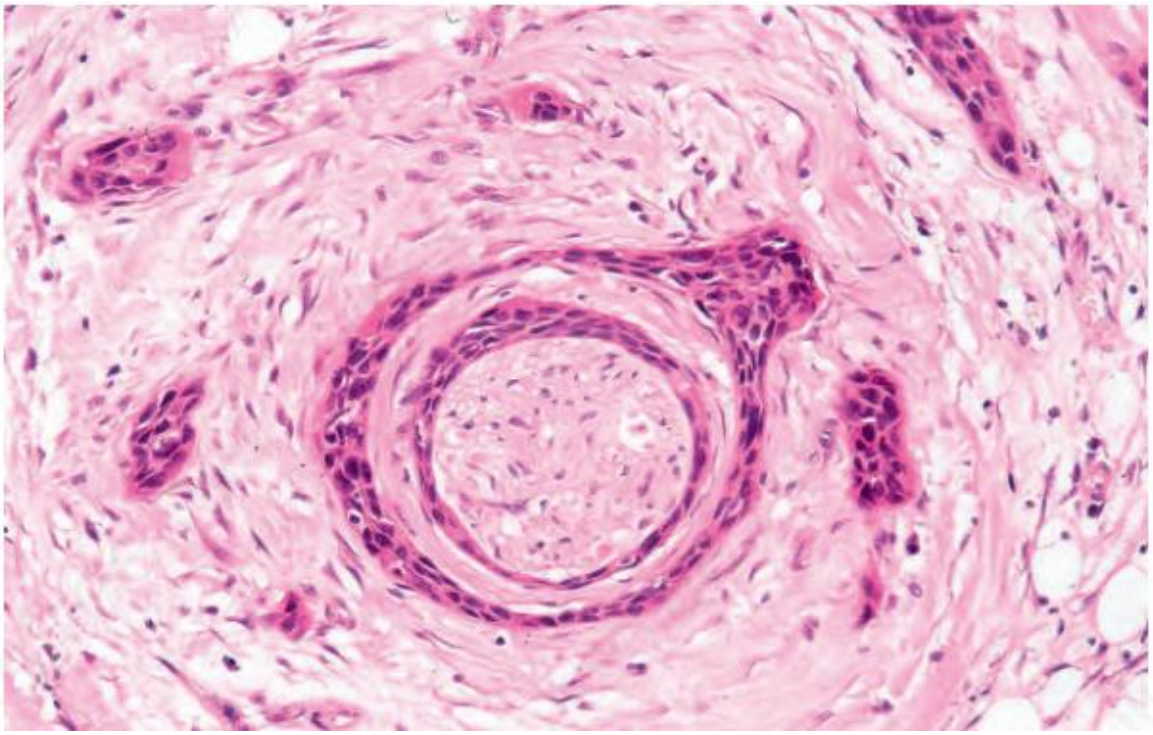
صورة 8: سرطانة شائكة الخلايا كشمية: تبدي الخلايا الورمية تلوناً موحداً قوياً بملون MNF116. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



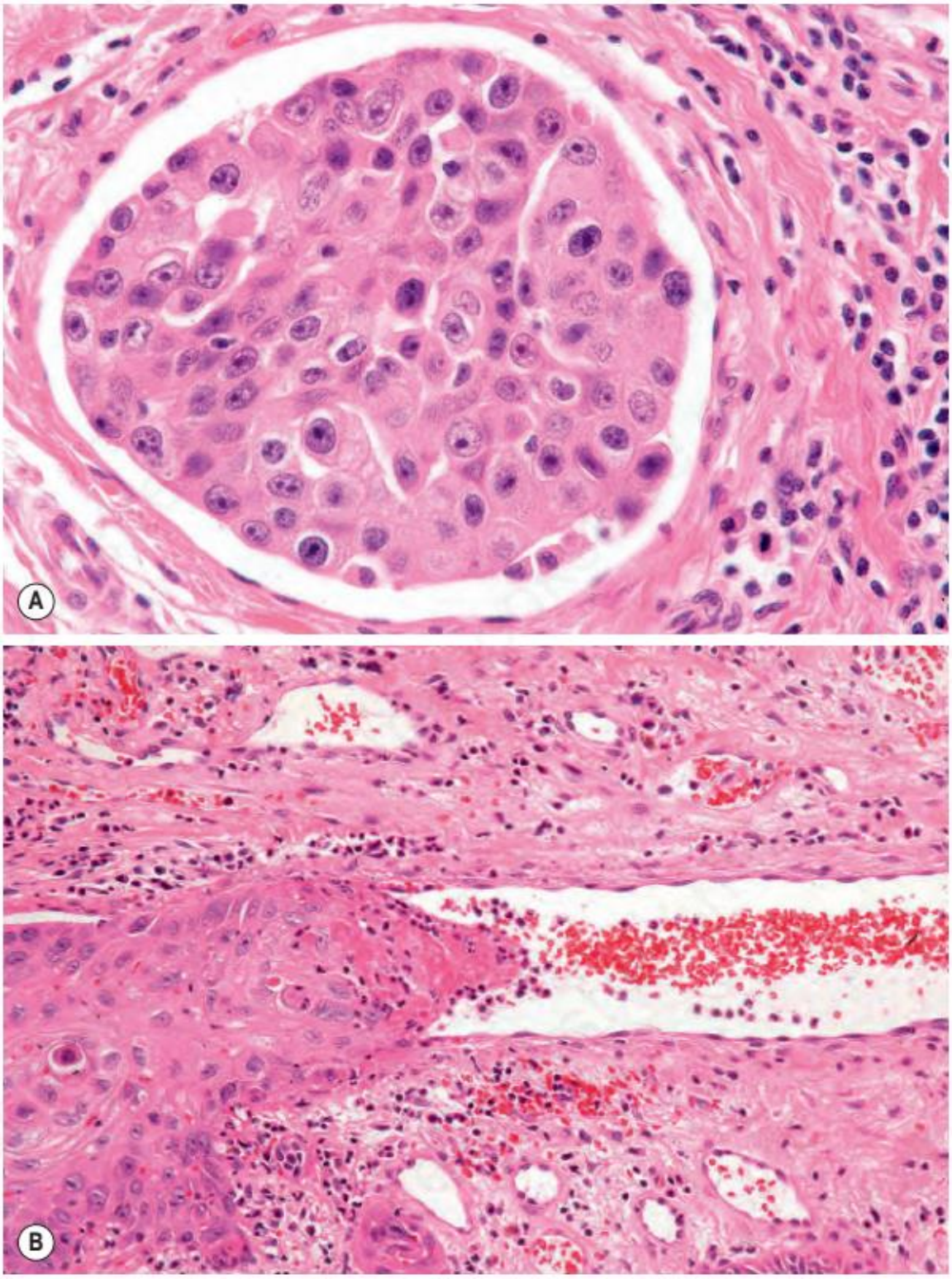
صورة 9: سرطانة شائكة الخلايا كشمية: لا يحوي هذا المثال أي دليل على التقرن. يعتمد التشخيص بشكل كامل على المناعيات الكيميائية النسيجية. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



صورة 10: سرطانة شائكة مغزلية الخلايا: تبد الخلايا الورمية نوى مغزلية عديدة الشكل مفرطة الكروماتين. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***



صورة 11: سرطانة شائكة الخلايا: يمثل الانحياز العصبي مشعراً إنذارياً هاماً يترافق مع معدل نكس عال ونمو موضعي عدواني. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***



صورة 12: (A,B) سرطانة شائكة الخلايا: غزو وعائي لمفاوي الذي ينبئ أيضاً بإنذار سيئ. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***

التشخيص التفريقي Differential diagnosis

يوجد تشخيص تفريق تشريحي مرضي واسع للسرطانة شائكة الخلايا، لكن ذلك لا يمنع من وضع التشخيص الصحيح في معظم الحالات. كما هو الحال في معظم الأورام فإن وضع التشخيص الدقيق يكون أحياناً صعباً، أو حتى مستحيلاً، وخاصة عند عدم وجود تاريخ سريري للمريض.

تمييز السَّرطانة شائكة الخلايا من أفاتها قبل الورمية يحتاج إلى فحص عدد كاف من المقاطع النسيجية لإثبات التشخيص. قد يبدي الورام الظهاري الكاذب مظاهر السَّرطانة شائكة الخلايا، وهنا يوضع التشخيص بعد دراسة متأنية للنسيج المحيط بالورم. قد يختلط أيضاً التشخيص مع السَّرطانة القنوية الناتحة Eccrine porocarcinoma حيث يبدي هذا الاخير مظاهر بوفينية، وهنا إثبات التمايز القنوي، أو اللمعة داخل السيتوبلاسمية باستخدام تلوين Periodic acid–Schiff (diastase− PAS)، أو التلوينات المناعية النسيجية الكيميائية، عادة يحل المعضلة باستخدام المستضد السَّرطاني الجنيني Carcinoembryonic Antigen (CEA) أو المستضد الغشائي الظهاري Epithelial membrane antigen (EMA).

أخيراً سرطانة الملحقات صغيرة الكيسات Microcystic adnexal carcinoma (MAC) قد تشخص خطأ على أنها سرطانة شائكة الخلايا غزيرة التقرن خاصة إن كان التمايز القنوي غير واضح، أو كانت الخزعة غير كافية.

الأنماط المتغايرة للسرطانة شائكة الخلايا:

- Clear cell and signet ring cell squamous carcinoma
- Spindle cell squamous carcinoma
- Desmoplastic squamous cell carcinoma
- Acantholytic squamous cell carcinoma
- Pseudovascular squamous cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma/mucoepidermoid carcinoma of skin
- Verrucous carcinoma
- Keratoacanthoma (histologic similarities to squamous cell carcinoma)
- Metaplastic carcinoma of the skin (carcinosarcoma, carcinoma with heterologous differentiation)
- Squamous cell carcinoma with chronic lymphocytic leukemia

2.5 السَّرطانة قاعدية الخلايا Basal Cell Carcinoma

2.5.1 المظاهر السريرية Clinical Features [26]

وصف أكثر من 26 نمط من السَّرطانة قاعدية الخلايا، والأنماط الهامة المتمايزة سريرياً وتشريحياً تشمل أربعة أنماط هي العقيدي، والسطحي، والقشيعي، والورم الظهاري الليفي لبينكوس Fibroepithelioma of Pinkus.

السَّرطانة قاعدية الخلايا العقيدية Nodular basal cell carcinoma

تشكل النمط الأشيع من السَّرطانات قاعدية الخلايا بمعدل يقارب 50%. تبدو الآفة النموذجية كحطاطة، أو عقيدة براقة لؤلؤية مع سطح أملس، وأوعية متشعبة. يكبر الورم ويتقرح لاحقاً مع الوقت، لكن مع المحافظة على الحافة المرتفعة اللامعة التي تبقى مفتاح التشخيص السريري. تظهر على أي منطقة مشعرة وخاصة الوجه. نادراً ما تظهر على المناطق غير المشعرة كالمخاطية التناسلية.



صورة 13: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية: يلاحظ توسع الشعريات العابرة لسطح الورم. St George's Hospital, London, UK.

السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية Superficial basal cell carcinoma

تظهر نموذجياً كبقعة، أو لطخة، أو حطاطة، أو لويحة حمامية جيدة التحديد، تقيس من بضع مليمترات إلى عدة سنتمترات. تشمل باقي الصفات الثانوية الوسوف، والقشور، والميلانين نادراً. تبدي الآفات الكبيرة أحياناً مناطق من التراجع العفوي تظهر كضمور ناقص الصبغ. متوسط عمر المرضى أقل من النمط العقيدي، ويقدر بـ 57 سنة. يفضل النمط السطحي الجذع، والأطراف، وبشكل أقل شيوعاً على الرأس، والعنق، تظهر أحياناً كاندفاعات متعددة.

السَّرطانة قاعدية الخلايا القشيعية Morpheaform basal cell carcinoma

النمط الأقل شيوعاً، يظهر كمنطقة مرتفعة قليلاً، أو منخفضة. وردية فاتحة إلى بيضاء، وبحدود غير واضحة. تقلد القشيعة، أو الندبة. سطح الآفة أملس، وقد يبدي جلبات تغطي ائتكالات، وقرحات. يغيب هنا المحيط اللؤلؤي النموذجي لكن يشاهد توسع الأوعية. يميل هذا النمط للنمو العدواني المخرب.

السَّرطانة قاعدية الخلايا الظهارية الظهارية الليفية Fibroepithelial basal cell carcinoma

يعد نمط نادر من السَّرطانة قاعدية الخلايا. يظهر كلويحة، أو حطاطة عقيدية معنقة مع سطح أملس. يفضل الجذع خاصة أسفل الظهر. كثيراً ما يظهر لدى مرضى لديهم سرطانات قاعدية الخلايا سطحية متعددة. يصنفه بعض الباحثون كنمط من الورم الأرومي الشعري Trichoblastoma.

2.5.2 تقنيات التصوير الحيوية In vivo Imaging Methods

منظار الجلد Dermoscopy

تتضمن الميزات الأساسية للسرطانة قاعدية الخلايا بتنظير الجلد، البنى المصطبغة التي تعود إلى الميلانين، والميزات الوعائية بما فيها الحمامى، والتقرح.[61]

تبدي السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية القليل من الميزات التشخيصية بمنظار الجلد مقارنة بالعقيدية. يتضمن طيف الموجودات بمنظار الجلد البقعة الحمامية المعزولة، والتي تشترك فيها السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية مع العديد من الأمراض الأخرى مثل داء بوفن، والتقران السفعي، والتقران المثي غير المصطبغ، ولمفوما الجلد التائية، وداء باجت خارج الثدي. عند تطبيق الضغط بمنظار الجلد التماسي لإخفاء الأوعية المحيطية، يظهر معطف متجانس وردي محيطي عند الحافة اللؤلؤية سريرياً. تتوضع ضمن هذا المعطف بشكل شائع أوعية خطية مجهرية أو شكل دبوس الشعر.[61]

في السَّرطانة قاعدية الخلايا العقيدية، يساعد منظار الجلد على كشف امتداد الورم وذلك بكشف تبدل الأوعية بين الورم، والجلد السليم. تتضمن الميزات التنظيرية الأساسية التوسعات الشعرية المتشعبة، والأوعية المتشعبة، والكيسات الشبيهة بالدخنية، والنقط الزرقاء الرمادية، والأعشاش البيضوية، والتصبغ الحبيبي البني.[61]

تفتقر السَّرطانة قاعدية الخلايا القشيعية بشكل شائع للميزات التشريحية، والتنظيرية، وللبنى المصطبغة أحياناً. ويكون الانتقال من الورم إلى الجلد السليم غير واضح.[61]

يمكن للسرطانة قاعدية الخلايا أن تطور مناطق مصطبغة بؤرية أو واسعة، ويضاف لها التبدل اللوني الذي تحدثه الأوعية سريرياً وتنظيرياً، لنرى الطيف اللوني من البني إلى الأسود مروراً بالأزرق والبنفسجي. تأخذ البنى المصطبغة أشكل عديدة كورق الشجر، أو شكل العجلة، أو الأعشاش البيضوية، أو النقط والكريات الزرقاء الرمادية، والتصبغ الحبيبي. وهنا ننوه إلى الخلط مع التقران المثي، والآفات الميلانية في حال غياب الأنماط الوعائية المميزة.[61]

يمكن تقسيم السَّرطانة قاعدية الخلايا من الناحية التنظيرية إلى فرعين كبيرين، مصطبغة، وغير مصطبغة.

السَّرطانات قاعدية الخلايا المصطبغة:

يجب ألّا تحوي شبكة مصطبغة، أو أشرطة مصطبغة التي تدعى أحيانا بالأرجل الكاذبة، حيث تشاهد الشبكة، والأشرطة المصطبغة في الأورام ميلانية المنشأ كالوحمة الميلانية، والميلانوما. إضافة لهذا المعيار الأساسي فإن التشخيص يبنى على وجود واحد أو أكثر من البنى التالية:

أعشاش بيضوية زرقاء رمادية كبيرة *Large blue-gray ovoid nests*

يعرف كمنطقة مصطبغة، متمادية بيضوية، أو متطاولة جيدة التحديد، ولا تتصل مع جسم الورم المصطبغ بقوة، وهي أكبر من الكريات.[97]

كريات زرقاء رمادية متعددة *Multiple blue-gray globules*

بنى دائرية، أو بيضوية جيدة التحديد، وهي أكبر من النقط المصطبغة، وأصغر من الأعشاش البيضوية. لا تتجمع كما هو الحال في الآفات الميلانية. غالبا تظهر بلون أزرق رمادي، لكن تبعاً لموقعها ودرجة الإصطباغ في تلك الجزيرة الورمية، قد تظهر الكريات بلون بني إلى وردي.[97]

البنـى الشبيهة بورق الشجر *Leaf-like structures*

تمثل هذه البنى امتدادات بصلية متلاقية في قاعدة مشتركة، غالبا بلون بني، أو رمادي أزرق. تعد نوعية جداً للسرطانة قاعدية الخلايا. تختلط أحيانا تلك الامتدادات البصلية مع الأشرطة المصطبغة المشاهدة في الآفات الميلانية كالميلانوما، ووحمة سبيتز. تميل الأشرطة المصطبغة في الآفات الميلانية لأن تكون منفصلة، ومحددة جيداً، وتشاهد بنموذج خطي في محيط الآفة وتتصل بشكل مباشر مع كتلة الورم الرئيسية. تتشعع تلك الأشرطة في الأورام الميلانية من كتلة الورم الأساسية تجاه الجلد السليم، وتبدي تقارباً نحو مركز الورم الذي غاليا ما يكون مصطبغاً ويحوي علامة الوشاح الأبيض المزرق. على النقيض البنى الشبيهة بالورق تميل لأن تكون أعرض وضبابية قليلاً، وليس من الثابت وجودها في محيط الورم ولا تتشعع دائماً من كتلة الورم الاساسية باتجاه الجلد السليم. إضافة لذلك إن الامتدادات في السَّرطانة قاعدية الخلايا تميل للتقارب في القاعدة المصطبغة، هذه القاعدة مع الامتدادات ترى بؤرياً وغالبا في محيط الورم لتشكل البنى ورقية الشكل. إن المركز الورمي في السَّرطانة قاعدية الخلايا يبدي أشرطة ضبابية كمناطق شبيهة بالورقة غالبا ناقصة التصبغ، ونسبياً فاقدة للبنى.[62]

البنـى الشبيهة بعجلة العربة *Spoke-wheel-like structure*

تمثل بروزات شعاعية حول مركز نقطي أكثر اصطباغاً. لتلك البروزات لون أزرق، أو رمادي، والمحور المركزي عادة بني داكن، أو أسود. في بعض الحالات تكون البروزات الشعاعية غير واضحة، وتبدو البنية ككرية بنية اللون سيئة التحديد مع محور مركزي داكن، بما يدعى بالبنية المتراكزة، أو الكرية المتراكزة.[97]

التوسعات الشعرية المتشعبة *Arborizing telangiectasia.*

تتكون من أوعية دموية متشعبة كالشجرة، ذات أهمية خاصة في الأنماط غير المصطبغة للسرطانة قاعدية الخلايا. ومن النادر مشاهدتها في الوحمات، والآفات الميلانية السليمة.[62]

التقرح *Ulceration*

يمثل ائتكالاً ضحلاً، مغطى عادة بالنزف. يبدي أحياناً لوناً مائلاً للبرتقالي في حال علاه قشور مصلية. ومن الضروري نفي أي سبب آخر للتقرح كالرض قبل أخذ هذه الميزة بالاعتبار.[62]

إن المعرفة الجيدة بالميزات التشريحية المرضية للسرطانات قاعدية الخلايا المصطبغة يساعد في ربط تلك الميزات مع المظاهر التنظيرية بمنظار الجلد. الفحص الروتيني بالمجهر الضوئي للسرطانة قاعدية الخلايا يبدي توزع الورم كعناقيد، أو جزر خلوية قاعدانية في الأدمة، أو الوصل البشروي الأدمي، وينتشر الميلانين إما بشكل حر، أو ضمن الخلايا القاعدانية، أو ضمن بالعات الصباغ الأمر الذي ينعكس على البنى المصطبغة التي تشاهد بمنظار لجلد. إن تعدد البنى المشاهدة بمنظار الجلد يرتبط من جهة بشكل، وحجم الجزر الورمية، ومن جهة أخرى بتوزع، وكمية صباغ الميلانين. يظهر الصباغ المتوضع في الجزر الورمية الصغيرة ككريات زرقاء رمادية متعددة في منظار الجلد. الكمية الكبيرة من الصباغ المتوضعة في قطاع كبير من الورم تظهر في تنظير الجلد كعش بيضوي أزرق رمادي كبير. الجزر الورمية بحد ذاتها تظهر بلون ازرق رمادي وأحيانا تظهر بلون بني بحسب مدى اختراق الضوء للبشرة. تبعاً لشكل، وتنظيم الجزر الورمية، فإن الصدى التنظيري لها يأخذ أشالاً بيضوية، أو ورقية، أو بنى كعجلة العربة.[62]

درست حساسية ونوعية كل من هذه البنى الستة. حيث فحصت 426 سرطانة قاعدية الخلايا مصطبغة ومسحت 45 بنية تنظيرية، والغاية من الدراسة تحديد البنى التنظيرية التي تساعد في تمييز السَّرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة عن الآفات الميلانية. تم الوصول إلى نهج تشخيصي بحساسية 93% ونوعية 92%.[97] مؤخراً تمت إضافة العديد من الميزات التنظيرية التي سجلت غالباً في الانماط غير الكلاسيكية للسرطانة قاعدية الخلايا.[98]

تتضمن هذه المميزات التوسعات الشعرية القصيرة الدقيقة short fine telangiectasias، والائتكالات الضحلة shallow erosions، والكريات المتراكزة concentric structures/globules، والنقط المتعددة البنية، أو الزرقاء الرمادية في بؤرة وحيدة multiple in-focus dots، والمناطق البيضاء اللامعة، أو ما يدعى بالبنى الكريستالية shiny white areas/crystalline structures. الميزات المذكورة آنفاً تشاهد جميعها في كلا نوعي منظار الجلد المستقطب، وغير المستقطب عدا البنى الكريستالية التي تشاهد فقط في منظار الجلد المستقطب.[62]

السَّرطانات قاعدية الخلايا غير المصطبغة:

تأخرت الميزات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا غير المصطبغة حتى ظهور منظار الجلد المستقطب، الذي يسمح بدراسة البنى التي لا تظهر بشكل جيد بمنظار الجلد غير المستقطب كالأوعية صغيرة القياس والتبدلات السدوية، التي تظهر كمناطق بيضاء لامعة في المنظار المستقطب. إن هذه الميزات رغم ظهورها

في السَّرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة إلا أن وجودها يكتسب أهمية تشخيصية خاصة في النمط غير المصطبغ.

إضافة إلى الأوعية المتفرعة، والتقرح تتضمن الميزات التنظيرية الأخرى للسرطانة قاعدية الخلايا غير المصطبغة:

النمط الوعائي الشامل المنتشر Scattered vascular global pattern

حيث يفتقد توزع الأوعية لأي تنظيم، سجل هذا النمط في 97% من حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية.

مناطق فاقدة للبنى لامعة بيضاء إلى حمراء، ووردية حليبية Shiny white to red structureless and milky pink areas

غالبا تشاهد في السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية.[99] تظهر هذه الميزة كمنطقة فاقدة للبنى بيضاء بمنظار الجلد غير المستقطب. بينما تبدو في منظار الجلد المستقطب كمنطقة لامعة بيضاء وردية مع أو بدون بنى شبيهة بالخادرة chrysalis-like structures [100]

توسع الشعريات الصغيرة الدقيقة *Small fine telangiectasia (SFT)*

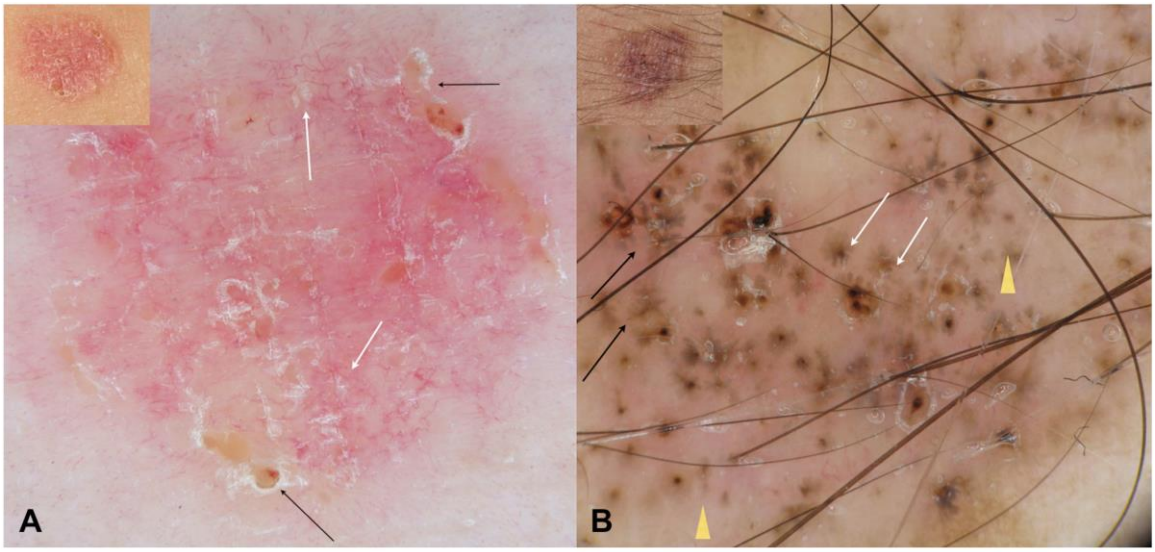
تشاهد في السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية، أوعية صغير القطر وبطول أقل من 1 ملم، على خلاف الأوعية المتشعبة التي تشاهد في السَّرطانة قاعدية الخلايا الغازية بشكل أكبر، لتلك التوسعات الشعرية الدقيقة القليل من التفرعات، وتتوزع بشكل غير منتظم ضمن مناطق بيضاء. وتدعي أحيانا بالأوعية المجهرية المتشعبة arborizing microvessels ، وبالأوعية الحمراء اللانمطية الصغيرة small atypical red vessels التي تمثل بنى خطية، ودائرية غير منتظمة، ولا تتبع أي نمط محدد في شكلها.[62]

أوعية نازعة الفلين *Corkscrew vessels*

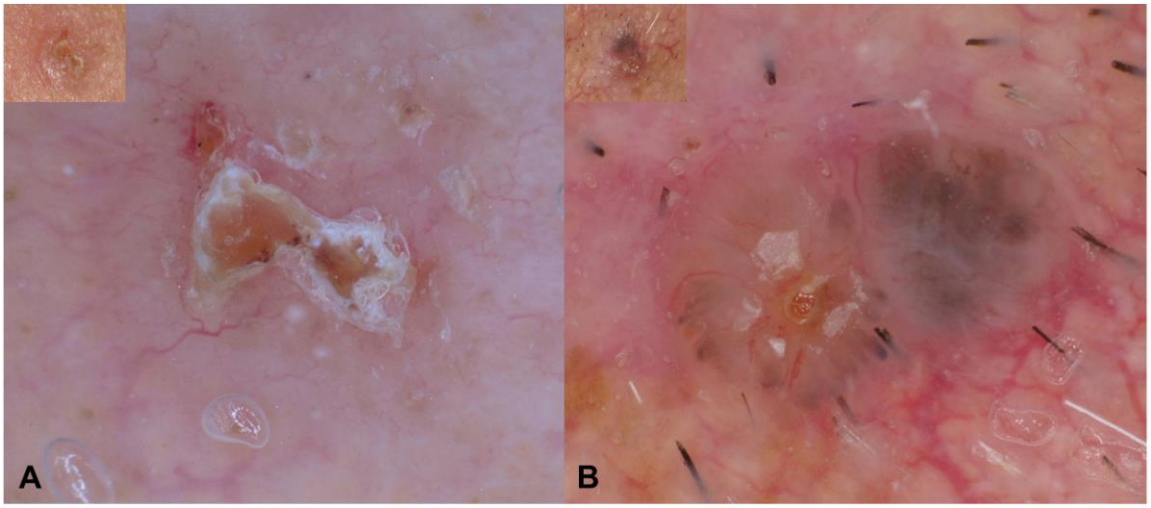
تشاهد في 52% من السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية، وهنا نذكر نفس التسمية لنمط وعائي مشابه يشاهد في الميلانوما الجلدية، وخاصة النقيلية.[62]

وضح Menzies وزملاؤه أن حساسية التشخيص للسرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة 97% باستخدام منظار الجلد.[97] وتشمل هذه المعايير غياب الشبكة المصطبغة، وحضور ميزات أساسية مثل الأوعية المتشعبة، والأعشاش البيضوية الكبيرة الزرقاء الرمادية، والكريات المتعددة الزرقاء الرمادية، والبنى الورقية،

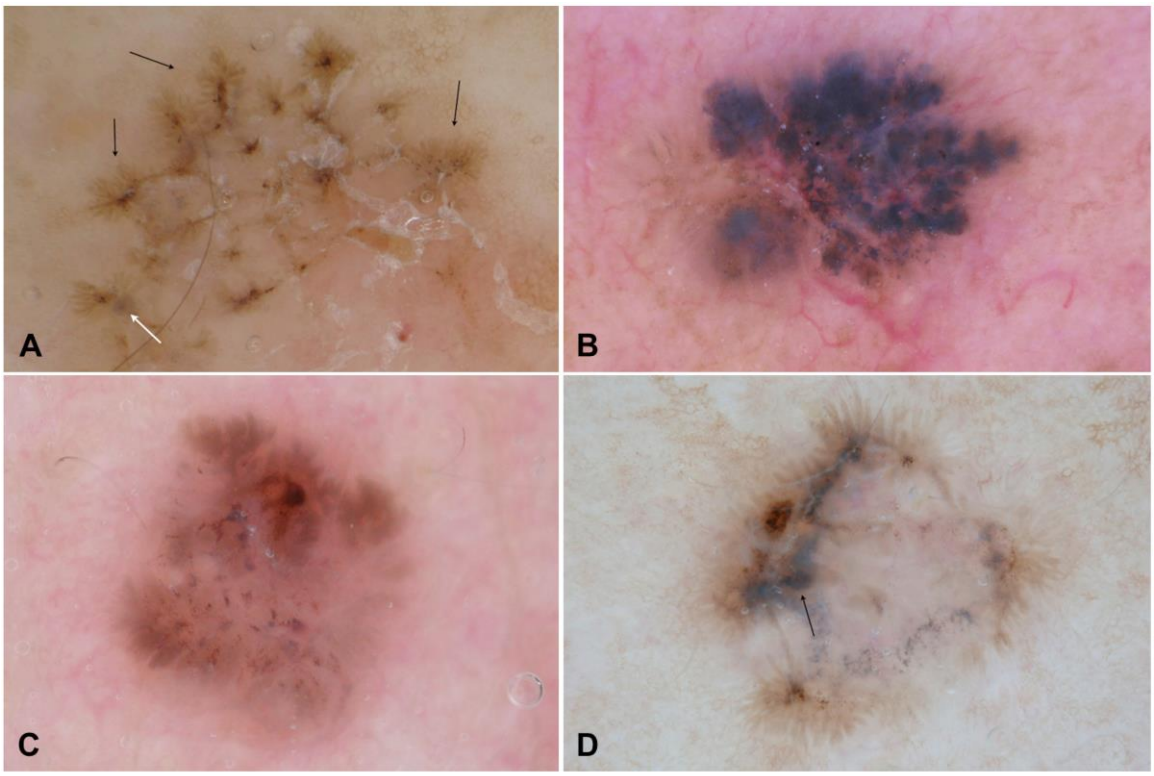
والبنى الشبيهة بالعجلة، والتقرح. سجلت في تقرير Altamura et al & Menzies et al الأوعية المتشعبة (52% Menzies و 48.5% Altamura)، والأعشاش (55%–60.8%)، والكريات (27%–38.5%)، والبنى الورقية (17%–22.7%)، والبنى الشبيهة بالعجلة (10%–13.1%)، والتقرح (27%–34.6%) عند مسح السَّرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة.[97, 98] البنى حديثة الوصف هي الإئتكالات الصغيرة المتعددة، والأشرطة البيضاء اللامعة، والبنى المتراكزة.[100–104] سجل Altamura وزملاؤه الإئتكالات الصغيرة المتعددة في 14.1% من السَّرطانات قاعدية الخلايا غير المصطبغة،[98] في حين الأشرطة البيضاء اللامعة ترى فقط بالمنظار المستقطب[100, 105]. سجلت أيضاً أنماط وعائية جديدة هي التوسعات الشعرية القصيرة الدقيقة، والأوعية المجهرية المتشعبة، والخلفية الحليبية الوردية، هنا نذكر من جديد أهمية هذه البنى في تشخيص الحالات غير المصطبغة. سجل Micantonio et al [102] و Emiroglu et al [106] الأوعية القصيرة الدقيقة كثاني أشيع نمط وعائي في السَّرطانة قاعدية الخلايا. وهي أكثر شيوعاً في النمط السطحي. وجد Pan et al أن الأوعية المجهرية المتشعبة في 62%من النمط السطحي.[107] تبدي السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية بشكل متكرر بنى ورقية، وشبيهة بالعجلة، وأوعية قصيرة دقيقة، وائتكالات صغيرة متعددة ، وبنى متراكزة.[97] لخص Ahnlide et al [104] الميزات التنظيرية الأساسية لتحت أنماط السَّرطانة قاعدية الخلايا الرئيسية، وهي السطحية، والعقيدية، والمرتشحة، وتبعاً لتصنيفهم فإن أشيع ميزة في النمط العقيدي، والمرتشح هي الاوعية المتشعبة أما التقرح فجاء في المرتبة الثانية. وضح Lallas et al أن وجود الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية مشعر تنبؤي بأن الحالة ليس سطحية، وتبعاً لنتائجهم فإن الأوعية المتشعبة، والتقرح تستبعد النمط السطحي.[101]



صورة 14: سرطانة قاعدية الخلايا سطحية. (A) إنتكالات صغيرة متعددة (السهم الأسود) وتوسع الشعريات القصيرة الدقيقة (السهم الأبيض) واللذان يعتبران ضمن أشيع المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا السطحية غير المصطبغة. (B) مناطق شبيهة بورق الشجر (السهم الأسود)، مناطق شبيهة بعجلة العربة (السهم الأبيض)، والبنى المتراكزة (رأس السهم)، مع غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية، هي المشاهدات التنظيرية النموذجية للسرطانة قاعدية الخلايا السطحية المصطبغة. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014, *Lallas et al*



صورة 15: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية. (A) الأوعية المتشعبة التي تعتبر المشاهدة التنظيرية الرئيسية للنمط العقيدي، في حين تمثل التقرحات الميزة التنظيرية الثانية من حيث الشيوع في الشكل غير المصطبغ. (B) تبدي الأشكال العقيدية المصطبغة أعشاش بيضوية زرقاء رمادية، غالباً مع الأوعية المتشعبة كما هو مشاهد في الصورة. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014, *Lallas et al*



صورة 16: سرطانات قاعدية الخلايا عقيدية وسطحية. يتميز هذين النمطين بأنماط مصطبغة مختلفة. (A) يتميز النمط السطحي بوجود واحد أو أكثر من الميزات التي تترافق مع اصطباغ بشروي أدمي كالبنى ورقية الشكل (السهم الأسود) والبنى الشبيهة بعجلة العربة (السهم الأبيض)، والبنى المتراكزة، مع غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادة. (B) على العكس تشكل تلك الأعشاش المظهر التنظيري الأشيع في الأنماط غير السطحية للسرطانة قاعدية الخلايا. (C,D) يعد غياب الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية هو المشعر التنبؤي الأقوى للنمط السطحي، ووجده (السهم) هو المشعر التنبؤي الأقوى للنمط الارتشاحي. ***Lallas et al*** **. J AM ACAD DERMATOL FEBRUARY 2014,**

نقاط أساسية يجب استذكارها عند مقاربة آفة يشتبه انها سرطانة قاعدية الخلايا:[62]

- لا تملك السَّرطانة قاعدية الخلايا شبكة، أو أقدام كاذبة، أو كريات متجمعة.
- الميزات الإيجابية للنمط المصطبغ للسرطانة هي الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية الكبيرة، والكريات غير المتجمعة، والبنى الورقية، والاوعية المتشعبة، والبنى بشكل عجلة العربة، والتقرح.
- ميزات أخرى قد تدعم التشخيص هي الإئتكالات المتعددة المغطاة بقشور مصلية، والنقط المتعددة البنية المتجمعة في بؤرة، وتوسع الشعريات القصيرة الدقيقة، والبنى الكريستالية.
- الميزات الاساسية للنمط غير المصطبغ توسع الشعريات المتشعبة، أو القصيرة الدقيقة، والإئتكالات الضحلة، والمناطق البيضاء اللامعة.
- الحالات التي يكون فيها تفريق السَّرطانة قاعية الخلايا من الميلانوما صعباً، هي التي تختلط فيها البنى الورقية من السَّرطانة قاعدية الخلايا مع الأشرطة المحيطية في الميلانوما، أو عندما تأخذ الكريات الزرقاء الرمادية في السَّرطانة لوناً بنياً ككتل الكريات في الميلانوما.

2.5.3 المجهر الضوئي والكيمياء النسيجية: Light Microscopy and Histochemistry

ليس من الصعب تمييز الخلايا القاعدية المتمايزة في المقاطع الروتينية الملونة بالهيماتوكسيلين–أيوزين H&E. لهذه الخلايا شكل مكعب أو عمودي ونواة كبيرة تحوي بشكل نموذجي نوية واضحة. تتألف السَّرطانة قاعدية الخلايا من جمهرة مزدوجة حيث يحيط سدى ليفي بجزر من خلايا معتمدة عليه مشابهة لتلك الخلايا في الطبقة القاعدية من البشرة وجريب الشعرة. يعتقد أن الورم يشتق من خلية منتشة ظهارية مُتَعَدِّدُ القُدْرَات غير متمايزة. تنشأ تلك الخلية من الخلايا القاعدية بين الجريبات أو الخلايا المنتشة في الجريبات أو الغدد الزهمية، وتتشارك بالعديد من الميزات الكيميائية المناعية النسيجية، والبنية المستدقة مع خلايا مطرق الجريب.[108, 109] بسبب الاعتماد على السدى، والقدرة على التمايز نحو أيٍّ من ملحقات الجلد، قد تمثل الآلية الإمراضية لهذه الأورام تكراراً معيباً للتمايز الجنيني. أظهرت الدراسات لإعادة تركيب البشرة، والأدمة الدور الكبير الذي تلعبه الأدمة، حيث تكون الأدمة من الموقع المعطي هي المسؤولة عن تشكل أو غياب تطور الملحقات في البشرة مُغايِرُ التَّوَضُّع **التي** وضعت مع تلك الأدمة. يمكن ان تقدم تلك النتائج تفسيراً جزئياً لظهور السَّرطانة قاعدية الخلايا على التليف المرافق للركود الوريدي. ويبدو من المحتمل، على الرغم من أنه لم يثبت، أن التخرب الأدمي مع تحريض ثانوي لتبدلات بشروية قاعدانية هي آلية تطور العديد من السَّرطانات قاعدية الخلايا. تنشأ السَّرطانة قاعدية الخلايا بشكل متكرر من البشرة التي تعلو الورم. تتألف من خلايا صغيرة مع نواة دائرية أو بيضوية موحدة الشكل قاتمة التلون مع القليل من السيتوبلاسما. لا تشاهد جسور بين خلوية. لكن تشاهد الانقسامات، والاسْتِمَاتَة الخلوية بشكل شائع. تم التعرف على العديد من تحت الأنماط النسيجية.[110]

السَّرطانة قاعدية الخلايا الكيسية العقيدية Nodulocystic basal cell carcinoma

تشكل 75% من مجمل الحالات، تبدي فصيصات كبيرة بأشكال وقياسات مختلفة، لتكون كتلة مُتَحَدِّدَةُ نسبياً. يظهر التسيّج المحيطي بشكل نموذجي في محيط الفصيص، الذي بدوره يكون مصمتاً أو يبدي توسعاً كيسياً مركزياً. يتبدل السدى المحيط بتلك الفصيصات كماً ونوعاً، وعادة ما يكون مُقَلْقَلاً وغنياً بالميوسين، وبشكل خاص حمض الهيالورونيك. يسبب التثبيت عند تحضير المقاطع النسيجية انكماش الميوسين مما يؤدي إلى انفصال الفصيص عن السدى المحيط، ميزة الانكماش Retraction، الهامة لهذه الأورام. لا يفسر التحضير بشكل كامل ميزة الانكماش حيث أظهرت الدراسات عيوباً في الالتصاق، تتضمن نقصاً في التعبير عن مستضد الفقاعاني الفقاعي، ونقصاً في عدد أنصاف أجسام الوصل، وألياف الإرساء. [111–113] تظهر المادة النشوانية في 66–75% من حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا، وخاصة عند

الحافة المتقدمة.[114] يمكن أن تشاهد في جميع تحت الأنماط، ومن المحتمل أنها تنشأ من الكيراتين الناجم عن عملية الاستماتة.[115] يلاحظ نادراً حؤول عظمي.[116, 117]

السَّرطانة قاعدية الخلايا الغُدَّانِيّة Adenoid

يندمج نمط شبكي من الخلايا القاعدانية مع سدى موسيني صاف تقريبا ليشكلان النمط الغداني والذي في بعض الأحيان يقلد التشكل الغدي glandular.

السَّرطانة قاعدية الخلايا صغيرة العقيدات Micronodular

يتميز النمط صغير العقيدات بتكاثر خلوي قاعداني ينتظم في أعشاش صغيرة. يصبح التسيُّج المحيطي أقل وضوحاً، وغالبا ما يغيب الانكماش الصنعي. كثيراً ما يرتشح هذا النمط بشكل منتشر ضمن الأدمة، ويمتد إلى النسيج تحت الجلد، ولذلك يترافق مع معدل نكس موضعي أعلى.[118–120]

السَّرطانة قاعدية الخلايا الارتشاحية Infiltrative

يتميز هذا النمط بلزن صغيرة غير منتظمة ذات حواف مسننة، وتسيج محيطي محدود من الخلايا القاعدانية. [121–123] على نقيض النمط التصلبي فالسدى هنا نوعاً ما مقلقل، والميوسين حاضر بقوة عادة. يبدي هذا النمط عادة انتشاراً واسعاً، ومن الشائع التوزع حول العصبي.[124] أخيراً يمكن أن نشاهد مركباً ارتشاحياً في الانماط العقيدية التقرحية.

السَّرطانة قاعدية الخلايا قشيعية الشكل (التصلبية Morpheaform (sclerosing

بشكل مشابه للنمط الارتشاحي، يتألف هذا النمط من أشرطة رقيقة، وأعشاش خلايا قاعدانية تبدي تسيج محيطي محدود. يكون السدى المحيط غزيراً، وتصلبياً مما يؤدي إلى الصدى السريري الشبيه بالقشيعة. [125, 126] يشاهد بشكل شائع الانتشار الواسع، والانتشار حول العصبي. [127]

السَّرطانة قاعدية الخلايا التقرانية Keratotic

يبدي هذا النمط كيسات قرنية، ويصعب تمييزه عن الظهاروم الشعري العائلي. [128, 129] وعندما يكون الشك قائماً خاصة لدى كبار العمر، من الحكمة معاملة الاندفاع كسرطانة قاعدية الخلايا.

السَّرطانة قاعدية الخلايا مُتَبَدِّلَة النَّمَط القاعدية الشائكة Basosquamous (metatypical)

يوضع تشخيص هذا النمط بناء على وجود بؤر من تمايز شائك تنشؤي، يتميز هذا الورم بنمط نمو ارتشاحي مع انذار اسوأ بسبب اكتسابه القدرة على إعطاء النقائل البعيدة. [130–136]

السَّرطانة قاعدية الخلايا المصطبغة Pigmented

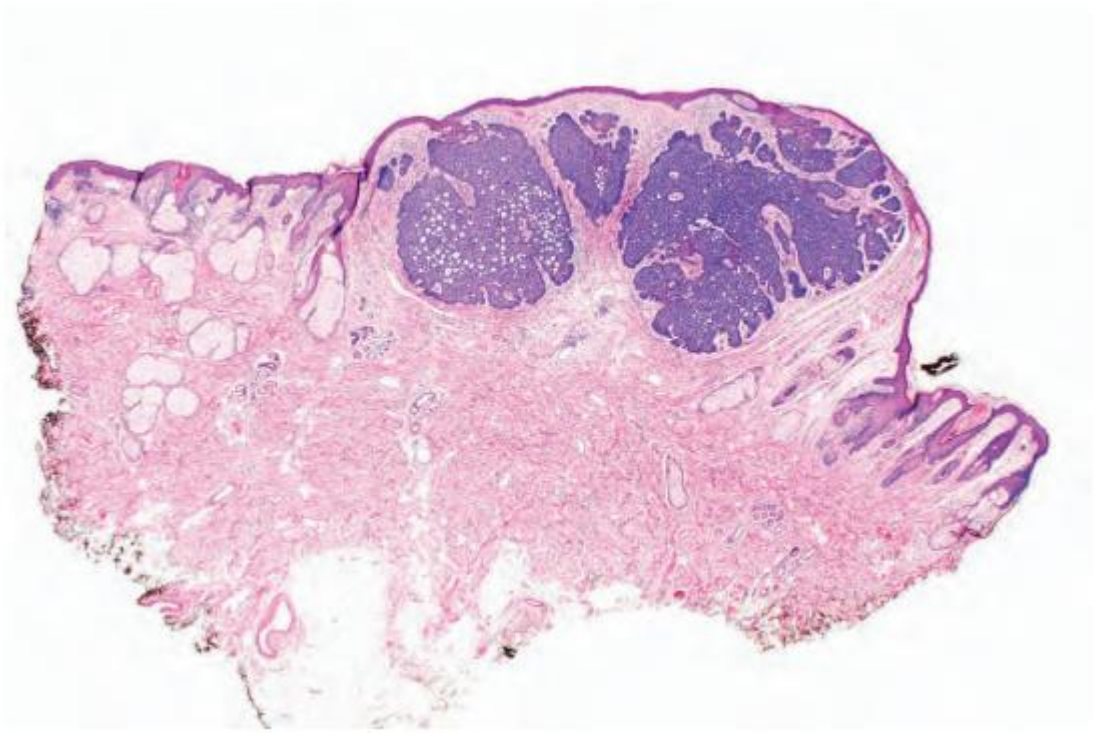
يظهر التصبغ في السَّرطانة قاعدية الخلايا في الخلايا الميلانية بطبيعة الحال، وفي بالعات الصباغ السدوية.[137] تتبع أهمية الصباغ فقط في التداخل السريري مع الميلانوما. يشاهد أحياناً الهيموسدرين أيضاً. لا تزال آلية زيادة الصباغ غير واضحة تماماً لكنها تتداخل مع سبيل الاندوتيلين وخاصة مع زيادة التعبير عن الإنْدُوثِيْلين من النمط الأول Endothelin-1.[138]

السَّرطانة قاعدية الخلايا السطحية Superficial

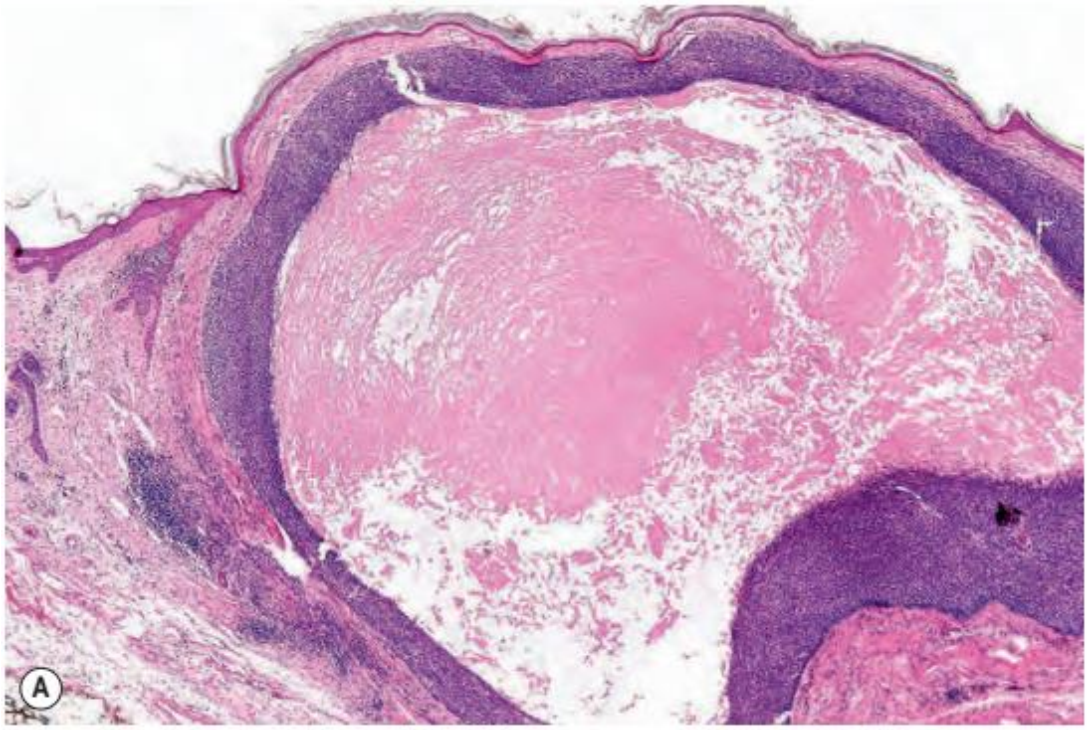
والتي يشار اليها خطأ على أنها سرطانة قاعدية الخلايا عديدة البؤر، حيث تبدو بشكل ظاهري كفصيصات قاعدانية معزولة عن بعضها، تبرز من الحافة السفلية للبشرة. ترتبط هذه الفصيصات في الحقيقة فيما بينها، وليست منفصلة، وعادة تكون غير متمايزة، لكن مع ذلك قد تكون غازية. معدلات النكس عالية في هذا النمط، ويعود ذلك إلى الصعوبة الكبيرة في تحديد الحواف الجانبية لورم.

السَّرطانة قاعدية الخلايا التقرحية Ulcerative

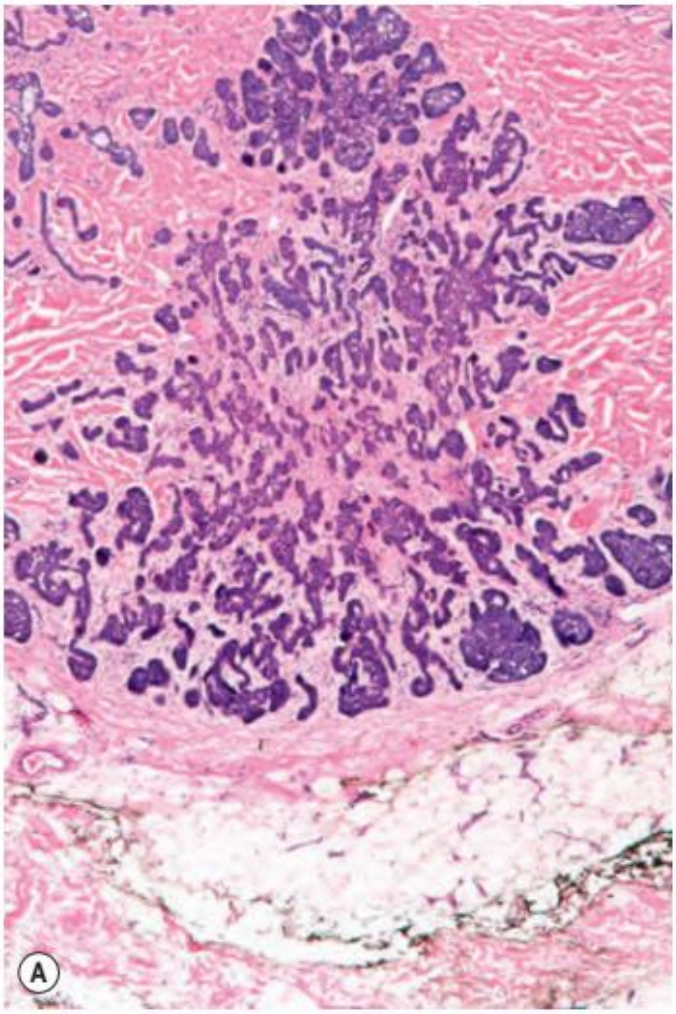
يبدي هذا الورم نمطاً ارتشاحياً شديداً بالنمو.



صورة 17: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية: نظرة ماسحة لاندفاع نموذجي من الجفن. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***

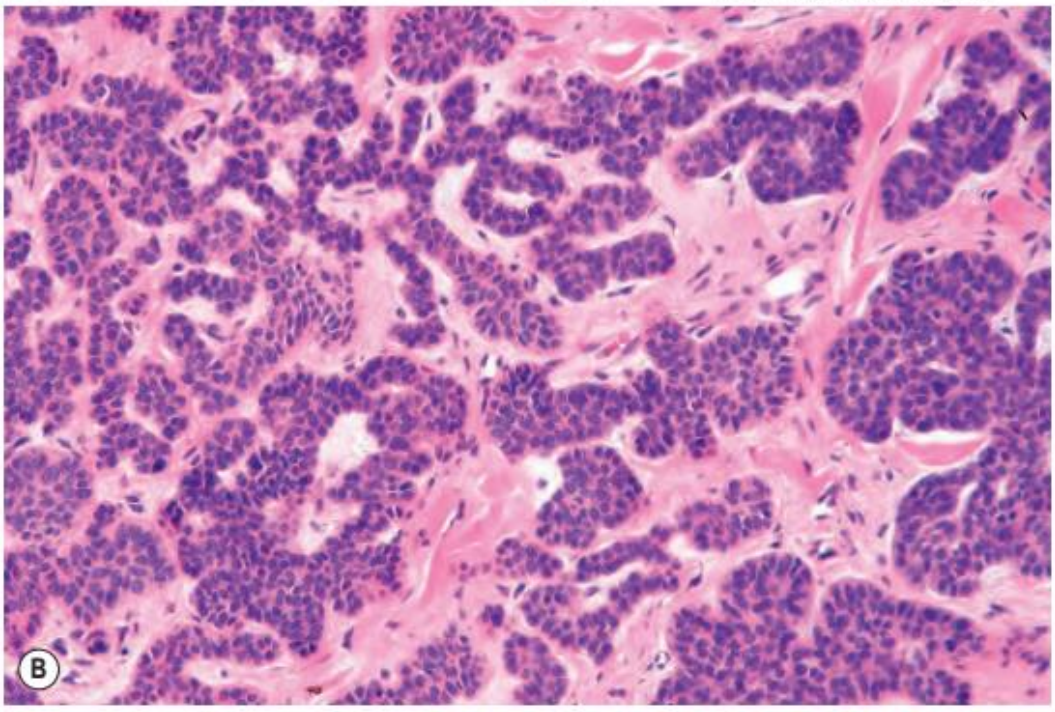


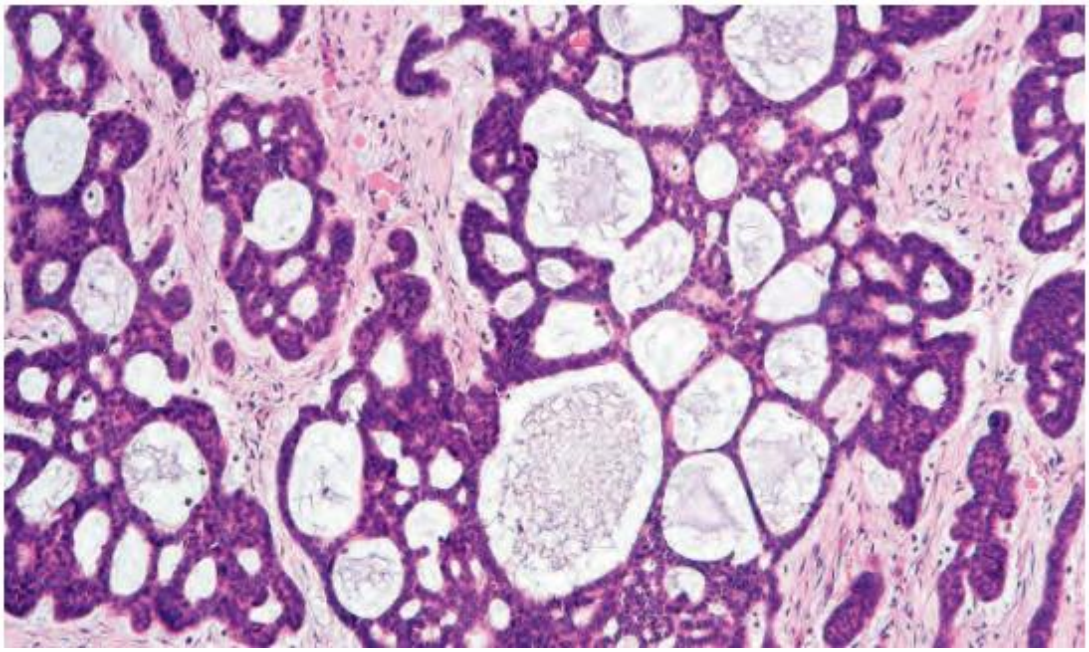
صورة 18: سرطانة قاعدية الخلايا عقيدية كيسية: (A) مسقط ماسح لاندفاع نموذجي. تحتوي الكيسات على موسين سدوي. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***



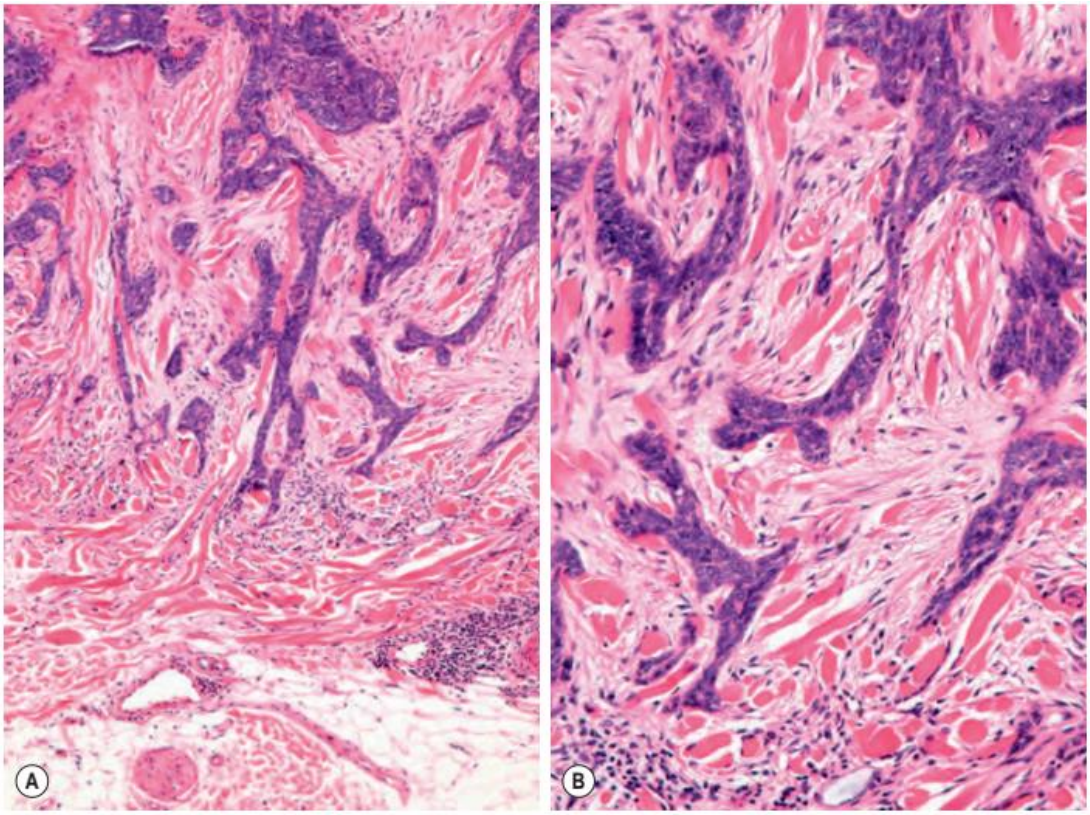
صورة 19: سرطانة قاعدية الخلايا صغيرة العقيدات. (A) تكبير ضعيف يبدي عقيدات الورم صغيرة القياس ونسبياً متماثلة الشكل. (B) غياب الانكماش الصنعي نوعي لهذا النمط. يساعد وجود الفعالية الانقسامية والاستماتة الخلوية على تفريق الورم القاعدية عن الظهاروم الشعري.

McKee's Pathology of the Skin 5th Edition

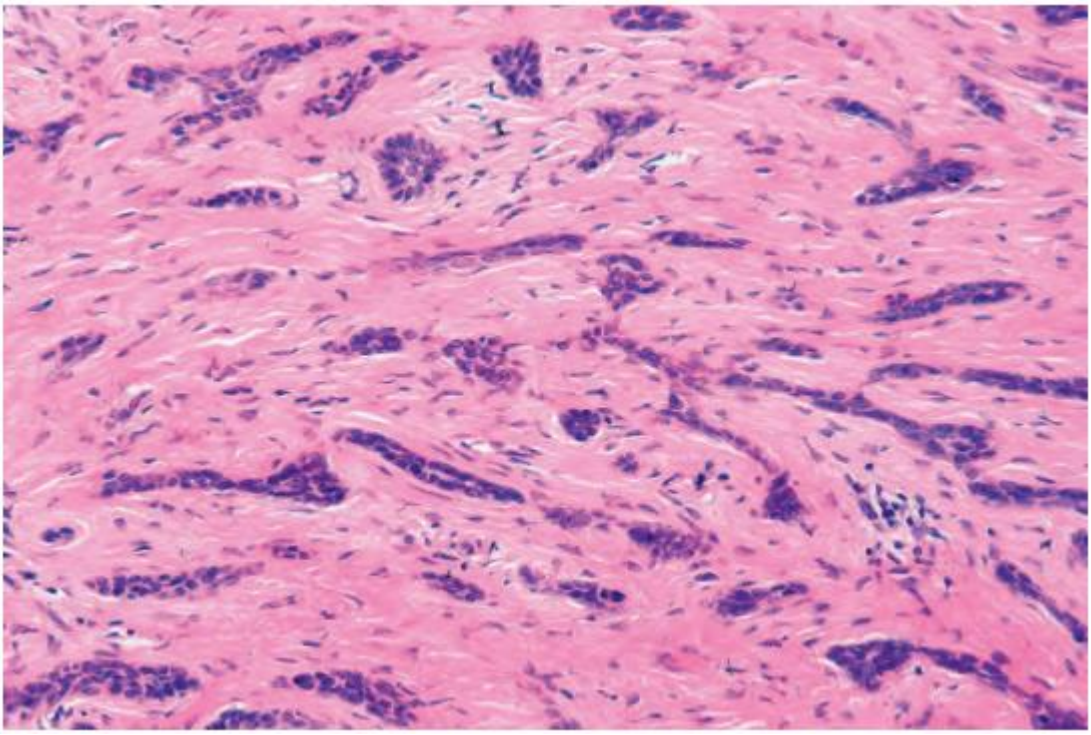




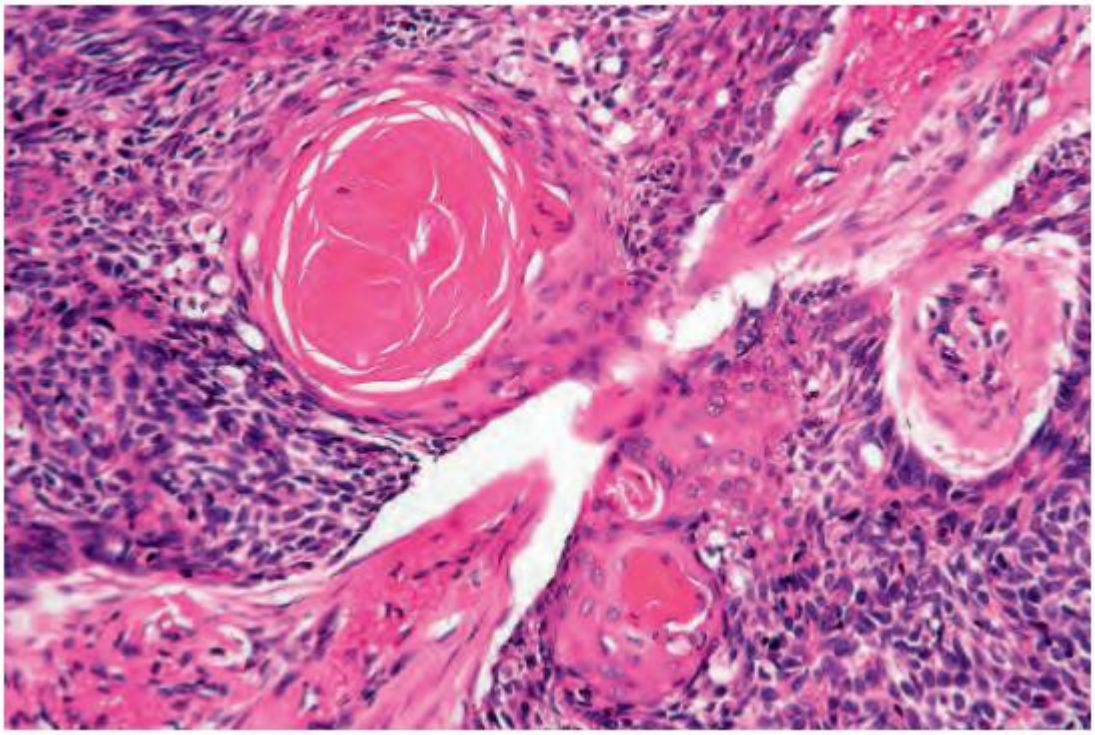
صورة 20: سرطانة قاعدية الخلايا غدانية: المظهر الغدي الكاذب المميز. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



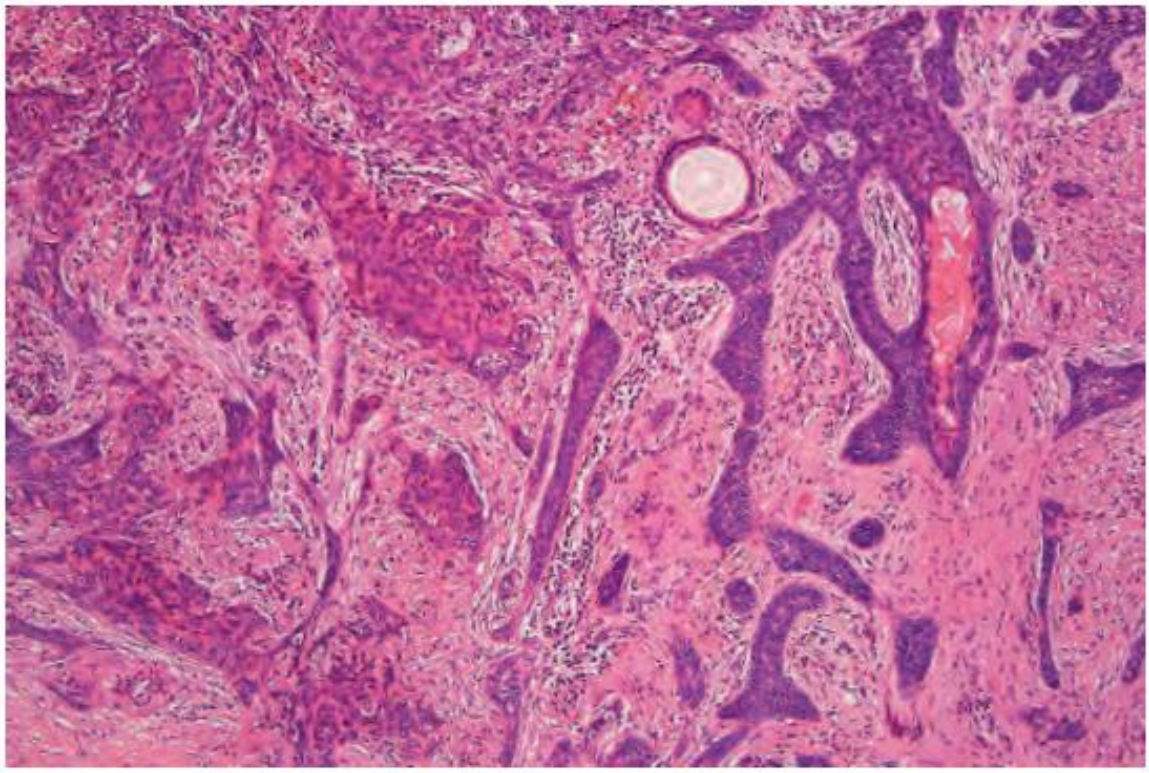
صورة 21: سرطانة قاعدية الخلايا ارتشاحية: (A) تبدو خلايا الورم أشرطة رفيعة محاطة بسدى غني بالموسين. (B) مظهر أقرب للورم. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



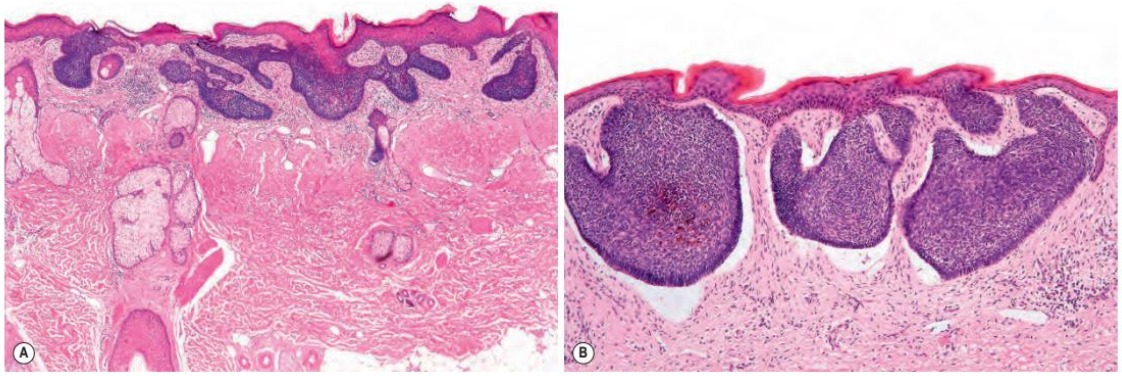
صورة 22: سرطانة قاعدية الخلايا تصلبية: يتميز هذا النمط بأشرطة ظهارية رفيعة مضغوطة بسدى ليفي كثيف. يغيب هنا الموسين. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***



صورة 23: سرطانة قاعدية الخلايا تقرنية: يتميز هذا النمط النادر بوجود الكيسات التقرنية. ***McKee's Pathology of the Skin 5th Edition***

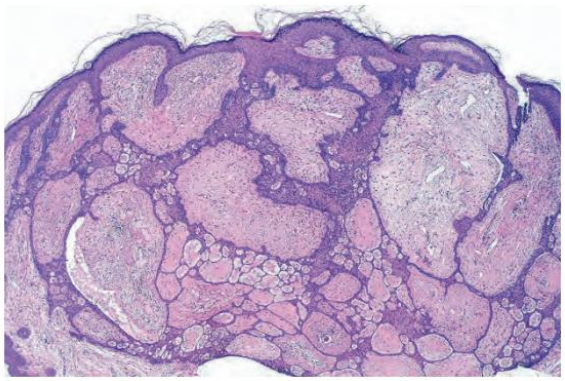


صورة 24: سرطانة قاعدية الخلايا تحولية: في القسم الأيسر للساحة مظاهر تمايز شائك. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



صورة 25: سرطانة قاعدية الخلايا سطحية: تبدو الجذر الورمية منبثقة عن البشرة. يشاهد أيضاً التندب الأدمي والرشاحة الالتهابية المزمنة. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*





صورة 26: الورم الظهاري الليفي لبينكوس St George's Hospital, London, UK. ساحة بتكبير ضعيف تبدي الأشرطة الظهارية المتشابكة. يعد من الأنماط النادرة للسرطانة قاعدية الخلايا ويتميز باثولوجياً بغياب الميزات المعروفة التي تستبدل بأشرطة مترابطة من خلايا ورمية قاعدية الطبيعة قادمة من البشرة.

الأنماط المتغايرة للسرطانة قاعدية الخلايا بأنماطها النادرة

- Pleomorphic (giant cell, with monster cells) basal cell carcinoma
- Clear cell basal cell carcinoma
- Signet ring cell basal cell carcinoma
- Granular basal cell carcinoma
- Basal cell carcinoma with differentiation towards
- adnexal structures
- Infundibulocystic basal cell carcinoma
- Metaplastic basal cell carcinoma
- Basal cell carcinoma with matrical differentiation (shadow cell basal cell carcinoma)
- Keloidal basal cell carcinoma
- Basal cell carcinoma with thickened basement membrane
- Basal cell carcinoma with neuroid-type nuclear palisading

2.6 سرطانة خلية ميركل Merkel Cell Carcinoma

2.6.1 المظاهر السريرية Clinical Features [26]

تفضل سرطانة خلية ميركل الرأس والعنق ثم الأطراف. تظهر عادة كعقيدة صلبة حمراء وردية إلى بنفسجية، مقببة الشكل سريعة النمو قد تتقرح. تتصف بسلوك عدواني وميل كبير للنكس بعد الاستئصال. يعد قياس الورم عند التشخيص عامل إنذاري هام، حيث تجاوز قطر الاندفاع 2سم يحمل احتمالية بقيا لخمسة سنوات 41% مقابل 56% عند مرضى الاندفاعات بقياس أقل من 2سم أو تساويه. كباقي السرطانات العصبية الصماوية قد يترافق الورم مع متلازمات مواكبة للورم مثل متلازمة لامبرت إيتون **Lambert–Eaton myasthenic syndrome** ونقص صوديوم الدم **malignancy-associated hyponatremia**.

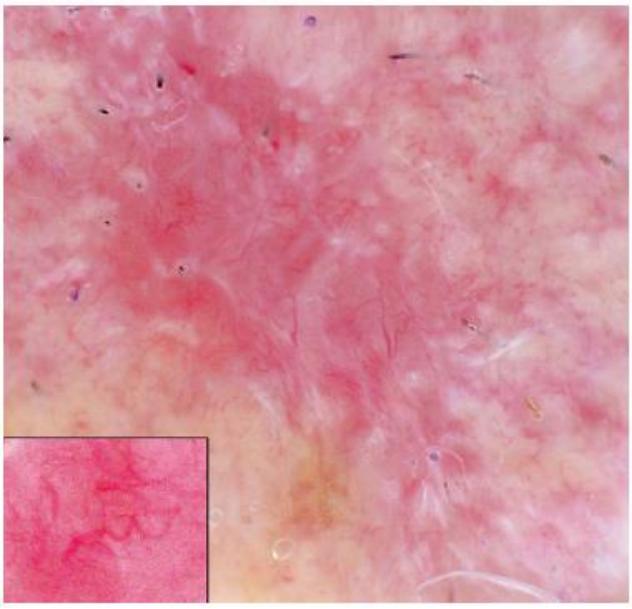
2.6.2 تقنيات التصوير الحيوية In vivo Imaging Methods



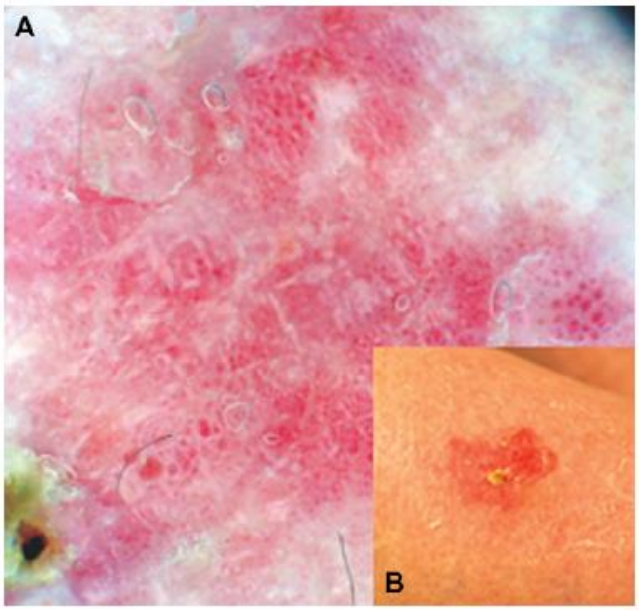
صورة 27: سرطانة خلية ميركل بدئية عقيدية حمامية على جلد الوجه المعرض بشدة لأذية ضوئية. Courtesy, ***Lorenzo Cerroni, MD***.

منظار الجلدDermoscopy

وثقت بضع دراسات صغيرة فقط المظاهر التنظيرية لسرطانة خلية ميركل. تبدي سرطانة خلية ميركل بمنظار الجلد مظاهر وعائية متغايرة. تضم مناطق وعائية حليبية حمراء وأوعية عديدة الشكل وأوعية خطية غير منتظمة، دون وجود نمط تنظيري نوعي مشخص. تختلط المظاهر التنظيري لسرطانة خلية ميركل مع الميلانوما اللاميلانية. يلاحظ عادة غياب البنى المصطبغة تنظيرياً.[139–141]



صورة 29: سرطانة خلية ميركل تبدي بمنظار الجلد نماذج وعائية خطية غير منتظمة ومتشعبة وكريات حمراء حليبية. J AM ACAD DERMATOL JUNE 2012, *Harting et al*



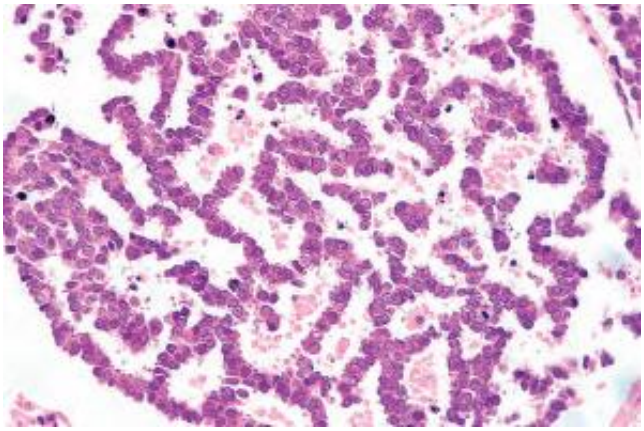
صورة 28: سرطانة خلية ميركل (مظهر عياني A ومظهر تنظيري B) تبدي بمنظار الجلد نماذج وعائية كبيّة مسيطرة. J AM ACAD DERMATOL JUNE 2012, *Harting et al*

2.6.3 المجهر الضوئي والكيمياء النسيجية: Light Microscopy and Histochemistry

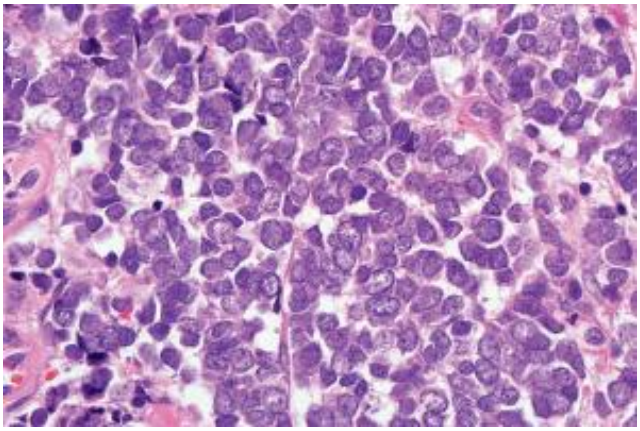
يتوضع الورم في الأدمة وغالباً ما يمتد إلى النسيج الشحمي تحت الجلد. يبدي الورم انتشاراً إلى البشرة مشكلاً ما يشبة خراجات بوتريبه الدقيقة **Pautrier-like microabscess** لذلك يدخل في التشخيص التفريقي لمفومة الجلد التائية البدئية والميلانوما ذات الانتشار السطحي. وقد سجلت حالات بشروية معزولة نادرة. يشاهد أحياناً بجوار الورم تقران سفعي أو سرطانة شائكة الخلايا لابدة أو حتى سرطانة قاعدية أو شائكة الخلايا أو ورم ليفي أصفر لا نموذجي **atypical fibroxanthoma**. [70]

تم التعرف على عدة تحت أنماط باثولوجية هي التربيقية والمتوسطة وصغيرة الخلايا **trabecular intermediate, small cell variants**. النمط التربيقي هو الأقل شيوعاً ويتكون من أشرطة رقيقة من خلايا قاعدية متماثلة بالشكل. بينما النمط الأشيع هو المتوسط والذي يظهر كعقيدات أو صفائح منتشرة لخلايا قاعدية مع نواة حويصلية بمظهر مائي تحوي نوية صغيرة، وسيتوبلازما الخلية غير واضحة. تشاهد بؤر نخرية بشكل واسع واستمامتة خلوية منتشرة. أما النمط الثالث صغير الخلايا فتسيطر الخلايا مفرطة الكروماتين الشبيهة بالشوفان **oat cell–like**. يشاهد الغزو الوعائي واللمفاوي بشكل شائع ويعتبر عامل إنذاري هام.[70]

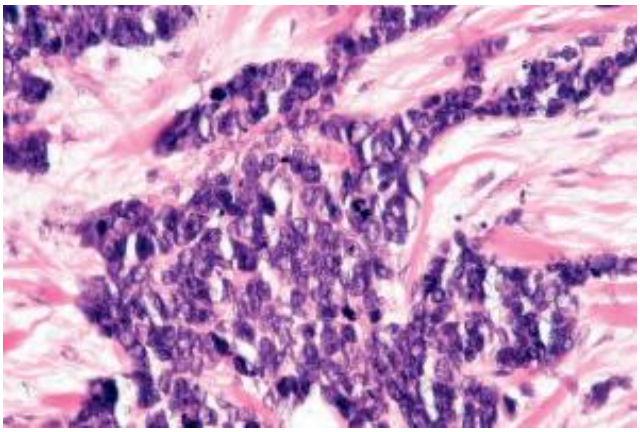
تظهر الدراسة الكيميائية المناعية النسيجية أن الخلايا تعبر عن مستضدات الخلايا الظهارية إضافة للميزات الصماوية العصبية. الواسم الأكثر تميزاً للسرطانة الصماوية العصبية في الجلد هو الكيراتين منخفض الوزن الجزيئي **CAM 5.2** والأكثر نوعية هو **Cytokeratin 20** والذي يبدو غالبا ككريات مجاورة للنواة. تفيد سلبية كل من **(Cytokeratin 7, MASH-1, TTF-1)** في تمييز السرطانة العصبية الصماوية البدئية في الجلد عن نقائل السرطانة صغيرة الخلايا الرئوية القصبية. مع العلم أن بعض الحالات النادرة قد تبدي إيجابية **(Cytokeratin 7, TTF-1)**، وحالات نادرة قد تبدي إيجابية **Cytokeratin 7** وسلبية **Cytokeratin 20**. تعرض الخلايا الورمية أيضاً بشكل شائع كل من: الإينولاز العصبي النوعي **(Neuron Specific Enolase (NSE**، الكرُومُوغْرانين **chromogranin A**، السينابتوفيزين **synaptophysin**، المستضد الغشائي الظهاري **Epithelial Membrane Antigen (EMA)**، **عناقيد التمايز Cluster of Differentiation (CD) CD56،CD57** ، لكنها سلبية كل من الفيمنتين **vimentin** والبروتين **S100**.[70]



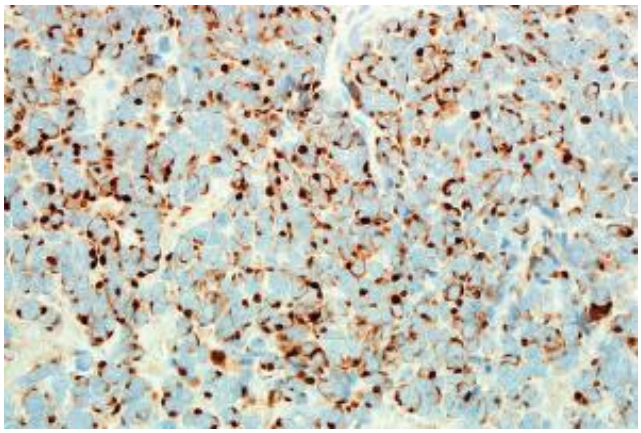
صورة 31: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة التربيقية غير الشائع، يلاحظ الأشرطة الرقيقة من خلايا قاعدية صغيرة. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



صورة 30: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة المتوسطة، يلاحظ النوى الورمية الكبيرة شاحبة التلون مع نوية صغيرة، يعد هذا المظهر المائي واصماً باثولوجياً. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



صورة 32: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، نمط السرطانة صغيرة الخلايا، يصعب تمييزها عن نقائل سرطانة عصبية صماوية غير الجلدية. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*



صورة 33: سرطانة عصبية صماوية في الجلد، بشكل وصفي تبدي إيجابية CK20. *McKee's Pathology of the Skin 5th Edition*

3 دليل المقاربة للشبكة الوطنية الشاملة للسرطان لعام 2020:

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version1.2020

SECTION 3: Principles of Workup and Approach Considerations for Nonmelanoma skin cancer

3.1 تقييم الخطورة لسرطانة الجلد غير الميلانية Risk Stratification

تعد من المراحل الهامة جداً لاختيار العلاج المناسب، ونظام المتابعة للمريض، الإصدار السابع لتحديد مرحلة الورم للسرطانة شائكة الخلايا الصادر عن AJCC American Joint Committee On Cancer استخدم الكثير من العوامل لتحديد المرحلة الورمية لكن ليس كل عوامل الخطورة، [142] مما استدعى، وبعد العدد الكبير من دراسات عومل الخطر، تغييراً كبيراً في نظام تحديد المرحلة ليخرج إلينا الاصدار الثامن من AJCC. [96]

3.2 عوامل الخطورة للنكس الموضعي، وإعطاء النقائل البعيدة في السَّرطانة شائكة الخلايا Scc-Risk factors for local recurrence and metastasis

3.2.1 الموقع و الحجم location and Size:

يعتبر الموقع التشريحي للورم عمل خطر للنكس الموضعي، والنقائل [52, 92, 143, 144]، وبالمجمل فإن الأورام التي تتطور في الرأس، والعنق أكثر ميلاً للنكس منها في الجذع، والأطراف، وتلك التي تنشأ على المنطقة التناسلية، والمخاطيات أكثر ميلاً لإعطاء النقائل. [52, 90, 144–146] يعود استخدام مفهوم المنطقة عالية الخطورة في الوجه المدعوة بمنطقة القناع على الأقل إلى عام 1983. [147, 148] بالنسبة للسرطانة شائكة الخلايا التي تقل عن 2 سم فإن تصنيف الخطورة تبعاً للحجم، والموقع يستند إلى بيانات السَّرطانة قاعدية الخلايا. [149, 150] توضح مراجعة لـ 5755 حالة سرطانة قاعدية الخلايا أن الخطورة العالية تترابط بشكل كبير مع منطقة قناع الوجه، وأن معدل النكس بشكل ملحوظ أكثر شيوعاً في الأورام عالية الخطورة طبوغرافياً التي تجاوز قياسها 6ملم، والأورام متوسطة الخطورة طبوغرافياً التي تجاوز قياسها 10ملم. تستخدم هذه البيانات لتحديد من هي الأورام التي يجب أن تستأصل بطرق الجراحة المجهرية

البيانية، وباقي تقنيات التقييم الشامل لحواف القطع Complete Circumferential Peripheral And Deep Margin Assessment CCPDMA. وهي أي ورم في منطقة منخفضة الخطورة ≤20ملم، أو متوسطة الخطورة ≤10ملم، أو أي ورم بأي قياس في منطقة عالية الخطورة. تستخدم نفس القياسات في معايير الاستخدام النموذجية Appropriate Use Criteria (AUC) للجراحة المجهرية البيانية الموضوعة من الأكاديمية الأمريكية لطب الجلد American Academy Of Dermatology (AAD) بالتعاون مع الكلية الأمريكية لجراحة موس American College of Mohs Surgery، والجمعية الأمريكية لجراحة الجلد American Society of Dermatologic Surgery Association، والجمعية الأمريكية لجراحة موس American Society For Mohs Surgery. [151] يعتبر القياس عامل خطورة لتطوير النقائل للسرطانة شائكة الخلايا. [52, 92, 93, 152–154] تتفق معظم الدلائل على أن تجاوز الورم لـ 2سم يضع الحالة في خطورة عالية لتطوير النقائل، وبقيا أسوأ متعلقة بالمرض. [52, 87, 90, 92, 145, 155–158]

3.2.2 الورم الأولي والورم الناكس Primary Versus Recurrence Disease:

من المعلومات الموثقة بشكل كبير في الأدب الطبي أن الورم الناكس له معدل نكس، ونقائل أعلى من الورم البدئي. [52, 157, 159–161]

3.2.3 التثبيط المناعي Immunosuppression:

يزداد معدل تطوير السَّرطانة شائكة الخلايا لدى المثبطين مناعياً، كما أظهرت الدراسات أن النتائج النهائية للمرض أيضاً تكون أسوأ في تحليل تلوي كبير. [52, 90] وفي دراسات تقدمية [92] وراجعة [155, 162–172]، كل من هذه الدراسات أظهرت أن التثبيط المناعي يترافق مع واحد على الأقل من المشعرات الكبرى لسوء النتيجة (النكس، والنقائل، والوفاة)، و ذلك بغض النظر عن المقاربة العلاجية، أو المرحلة السريرية للورم مما يؤكد الوزن الكبير للتثبيط المناعي بشكل مستقل في تأثيره على سوء الإنذار. قيّمت دراسات قليلة في الأدب الطبي عوامل الخطورة الأخرى المرتبطة بزيادة معدلات النكس، والنقائل عند زارعي الأعضاء. [171, 173–175] أظهرت مراجعة لـ 307 مريضاً طوروا سرطانة شائكة الخلايا في الجلد، أن سلوك الورم كان أكثر عدائية مع احتمالية أكبر للانتشار في النسج العميقة، وحول الأعصاب، والغزو اللمفاوي عند التشخيص. [171] أظهرت دراسات أخرى دلائل على مظاهر خلوية مغزلية منتشرة أو بؤرية، ودلائل على إصابة بالفيروس الحليمومي البشري ودلائل على امتداد عدواني تحت سريري لدى أورام زارعي الأعضاء مقارنة بغير الزارعين. [174, 176] وأكدت دراسات أخرى معدلات النكس، والنقائل العالية لدى

زارعي الأعضاء على الرغم من معظم الأورام كانت في المرحلة السريرية I–II. [173, 175] كما أن وجود أورام متعددة أولية ينبئ بداء عالي الدرجة. [177] يجب دوماً أن نتذكر الانحياز في تفسير البيانات حيث زارعي الاعضاء يصنفون كأورام عالية الخطورة، ومرضى عاليي الخطورة، وحتى الآن لا يمكن اثبات السلوك العدواني للورم على المستوى البيولوجي.

3.2.4 التعرض المسبق للعلاج الشعاعي أو لالتهاب مزمن في منطقة الورم Site of Prior Radiotherapy or Chronic Inflammatory Process

كل الأورام الناكسة بغض النظر عن نوع المعالجة السابقة تعرف بأنها أورام عالية الخطورة. أثبت الدراسات أن التعرض المسبق للعلاج الشعاعي لسبب آخر غير الورم موضع التقييم، يعتبر عامل خطر للنكس والنقائل لسرطانات الجلد غير الميلانوما. [157, 178, 179] وثقت دراسات راجعة، وتحليلات تلوية زيادة معدلات نشوء السَّرطانة شائكة الخلايا في مناطق الالتهاب الزمن والندب. [52, 152, 159, 161, 180–182]

3.2.5 الأعراض العصبية Neurologic Symptoms:

تظهر الأعراض التي تقترح إصابة عصبية حسية، أو حركية في 40% من الحالات التي تحوي انتشار حول عصبي. تشمل الأعراض الألم، والإحساس الحارق، واللاذع، والخدر، والمذل، والشلل الوجهي، والشفع، وتشوش الرؤية. [183, 184] في حال وجود أي علامات تقترح إصابة عصبية في منطقة السَّرطانة شائكة الخلايا يجب تصنيف الورم ضمن مجموعة عالي الخطورة، بسبب ترافق الغزو حول العصبي Perineural Invasion (PNI) مع معدلات نكس، ونقائل عالية، ونتائج نهائية سيئة. [52, 90, 95, 145, 153, 155, 157, 182, 185, 186] كما هو مناقش لاحقاً فإن وجود الأعراض العصبية يترافق مع بقيا سيئة كما تبدي البقيا الخالية من النكس ارتباطاً مع امتداد الغزو العصبي. [155, 187–191]

عوامل الخطر الباثولوجية للسرطانة شائكة الخلايا

3.2.6 درجة التمايز Degree of Differentiation:

وجد Rowe وزملاؤه في تحليل تلوي كبير لعوامل النكس الموضعي، والنقائل للسرطانة شائكة الخلايا، أن المرضى مع أورام ذات تمايز جيد يطورون نتائج أفضل من حالات التمايز السيء. [52] اثبتت دراسة حشدية أخرى لـ 315 مريضاً الترافق بين درجة التمايز النسيجية، والبقيا.[182] Eroglu و زملاؤه أكدوا في تحليل لـ 1036 مريضاً التأثير الهام لدرجة التمايز النسيجي كعمل خطر للنكس، والنقائل. [152] دراسات عديدة أخرى بما فيها دراسات راجعة كبيرة يتجاوز عدد المرضى فيها 1000 مريضاً قدمت دليلاً

داعماً لارتباط التمايز السيء في السَّرطانة شائكة الخلايا مع النكس والنقائل، والبقيا المرتبطة بالمرض، والبقيا الكلية. [90, 144, 145, 154–157, 160, 161, 192–194] يعتمد حالياً من قبل NCCN التصنيف الحديث للتمايز، ويقسمه لثلاثة أنماط جيد، ومتوسط، ويعاملان كمجموعة أولى، وسيء التمايز، ويعامل كمجموعة ثانية. [142, 156]

3.2.7 الدراسة النسيجية Histology:

من الأنماط النسيجية النادرة للسرطانة شائكة الخلايا، السَّرطانة شائكة الخلايا منحلة الأشواك الغدانية، والغدية الشائكة المنتجة للميوسن، والمتحولة، أو ما يدعى بالسَّرطانة المتعلقة بالساركوما. [195] وفقط نشرات لحالات متفرقة، أو سلسلة حالات توثق النتائج النهائية الإنذارية لتلك الحالات. [196–203] مع ذلك، وبما أن تلك الاورام قد تملك معدل نكس عال أقر تصنيفها كمشعر خطورة مستقل. من الأنماط الموثقة كمشعر خطر عال في الأدب الطبي النمط الصلد، أو وجود Desmoplasia ففي دراسة ألمانية أبدت السَّرطانة شائكة الخلايا الصلدة زيادة كبيرة في كلا معدلات النكس، والنقائل.[92, 204] أكدت دراسة اخرى من هولندا، وبشكل ملحوظ زيادة معدلات الانتقال إلى 89% في الانماط الصلدة مقارنة ب 21% في الأنماط غير الصلدة.[93] الأهمية الإحصائية لوجود النمط الصلد كعامل خطر أثبت بالتحليل متعدد المتغيرات المخصص لمعرفة الوزن الحقيقي المستقل لكل عامل من العوامل المتهمة في الإنذار. مراجعة حديثة أيضاً أظهرت معدل نكس عالي في النمط الصلد وصل إلى 80%.[205]

3.2.8 العمق Depth:

تدعم العديد من الدراسات حقيقة زيادة معدلات النكس والنقائل مع زيادة العمق. [52, 90, 93, 145, 154–158, 160, 206] يقاس العمق إما بقياس ثخانة الورم بالملم، أو الطبقات التشريحية التي غزاها الورم. يعرف القياس المعياري لبريسلو حسب بروتوكول كلية المشرحين المرضيين الأمريكيين College Of American Pathologists (CAP) لعام 2013 بالمسافة من أعمق نقطة يغزوها الورم إلى أعلى الطبقة الحبيبية، أو قاعدة القرحة في حال وجود قرحة سببت فقد الطبقة الحبيبية، مع استبعاد خطل التقرن، والجلبات. قام Brantsch وزملاؤه [92] بدراسة تقدمية لعوامل الخطر المحتملة للنكس، والنقائل لبيانات 615 مريضاً على مدى 20 عام، مع متوسط فترة متابعة 43 شهراً، ولم تسجل نقائل في الأورام التي سماكتها 2ملم، أو أقل، وسجلت النقائل بنسبة 4% للأورام ذات السماكة بين 2.1 و 6 ملم، و 16% للأورام التي تجاوزت سماكتها 6 ملم. لا ننسى أن الثخانة الأعلى أيضاً عامل خطر للنكس، وليس فقط للانتقال. دراسات عديدة كبيرة راجعة، وتلوية قدمت دعماً لخطورة الثخانة التي تزيد عن 2ملم في النكس

والانتقال. [90, 154, 158] قامت إحدى الدراسات الهامة بدراسة متعددة المتغيرات لإثبات استقلالية خطورة الثخانة عن باقي العوامل المدروسة في تحري النكس، والانتقال، وكانت النتيجة زيادة معدلهما بشكل هام مع كل زيادة 1 ملم في ثخانة الورم. من جهة أخرى دراسات راجعة، وتلوية دعمت الارتباط اللصيق بين المستوى التشريحي للغزو، ومعدل النكس، والنقائل. حيث أظهرت بعض الدراسات مستوى نكس، ونقائل أعلى بشكل ملحوظ مع مستوى كلارك 4-5، بما يتماشى مع غزو الأدمة الشبكية العميقة، والشحم تحت الجلد. [52, 93] وأثبتت العديد من الدراسات تأثير وصول الغزو إلى الشحم في معدلات النكس، والنقائل. [90, 145, 155-158] من خلال ما تقدم وللأهمية الكبيرة لمستوى، وثخانة الغزو تم تضمينهما في تحديد درجة الورم (Tumor) T للسرطانة شائكة الخلايا في النسخة السابعة والثامنة من نظام تحديد المرحلة السريرية الصادر عن AJCC. [96, 142] اختارت NCCN إدراج كل من الثخانة ≤2ملم أو مشعر كلارك المستوى 4-5 كمشعرات للخطورة العالية. وهنا ننوه في حال عدم كفاية الخزعة للتقييم المجهري الخاص بوضع المرحلة Microstaging يوصى باستئصال كامل الورم مع هامش ضيق لإجراء تقييم دقيق لثخانة ومستوى غزو الروم.

3.2.9 الاشتمال حول العصبي Perineural Involvement:

من غير الشائع مشاهدة الاشتمال حول العصبي في أورام الجلد غير الميلانية (2%-6%)، وعموماً يشاهد أكثر في السَّرطانة شائكة الخلايا، ويكون أكثر عدوانية منه في السَّرطانة قاعدية الخلايا. [189, 190, 207-210] إن وجود هذه الصفة يزيد بشكل كبير احتمالية النكس، والانتقال العقدي، والبعيد، والوفاة. تشاهد بشكل أشيع في الأورام الناكسة مقارنة بالأولية، وتتراق مع باقي عوامل الخطورة كحجم الورم الكبير، وسوء التمايز، وانتاج الميوسين في الشكل الغدي الشائك، والشكل الصلد، والشكل المتحول السَّرطاني الساركومي. [52, 90, 95, 144, 145, 155, 157, 182, 185, 186, 205, 211-214] في دراسة حشدية راجعة شملت 315 مريضاً بسرطانة شائكة الخلايا في الراس، والعنق عرف KYRGIDIS وزملاؤه الاشتمال حول العصبي بالعامل الذي يترافق مع أقل معدل بقيا كلي، وأقل فترة بقيا خالية من النكس. [182] حتى بين المرضى بعوامل خطر أخرى، كان الاشتمال حول العصبي Perineural involvement PNI عامل خطر مستقل للنقائل العقدية، كما وضح التحليل متعدد المتغيرات لدراسة راجعة للمرضى عاليي الخطورة. [186] في حال الاشتباه بإصابة أعصاب كبيرة يجب إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي لإثبات، أو نفي وجود إصابة في القحف.[215-217] في حال إصابة أعصاب صغيرة

غير مسماة قطرها أقل من 0.1 ملم فهي تحمل خطراً منخفضاً لسوء الإنذار بغياب باقي عوامل الخطر.[156, 218]

3.2.10 إصابة الأوعية والإصابة اللمفية Lymphatic Or Vascular Involvement:

أظهرت دراستان راجعتان لمرضى السَّرطانة شائكة الخلايا الموضعية والناحية، ترافقاً ملحوظاً بين الغزو الوعائي اللمفاوي Lymphovascular invasion LVI، والنقائل العقدية.[161, 186] أكدت دراسات راجعة أخرى هذه المشاهدة، وأضافت أن الغزو الوعائي اللمفاوي عامل إنذاري لإصابة النكفة.[185, 212] دراسة راجعة شملت 114 مريضاً لسرطانة شائكة الخلايا، وباستخدام التحليل متعدد المتغيرات أظهرت أنه لدى المرضى عاليي الخطورة ترافق الغزو الوعائي اللمفاوي بشكل ملحوظ مع الوفاة المرتبطة بالمرض والوفاة بشكل عام.[218] اخيراً إن تسجيل الغزو الوعائي اللمفاوي في الأورام الأولية هام جداً وخاصة لدى المرضى عاليي الخطورة، ويرفع مستوى الشك بوجود داء عقدي مرافق تحت سريري.

جدول 1: تقسيم عوامل الخطر في السَّرطانة شائكة الخلايا للنكس الموضعي والنقائل تبعاً لـ NCCN.

الميزة	ورم منخفض الخطورة	ورم عالي الخطورة
الموقع وقياس الورم[1] Ω	L <20 mm	L ≥20 mm
	M <10 mm	M ≥10 mm
		H
حدود الورم	جيدة التحديد	سيئة التحديد
الورم أولي أو ناكس	أولي	ناكس
التنبيط	–	+
تعرض للعلاج الشعاعي او حالة التهابية مزمنة في المنطقة	–	+
الورم يبدي نمواً سريعاً	–	+
الأعراض العصبية	–	+
الميزات الباثولوجية		
درجة التمايز	جيد إلى متوسط التمايز	سيء التمايز
النمط منحل الأشواك أو الشائك الغدي أو الصلد أو المتحول	–	+
ثخانة الورم ومستوى الغزو[2]–[3]	≥ 6ملم و لا يصل الشحم تحت الجلد	تجاوز 6ملم أو يصل الشحم تحت الجلد
وجود الغزو حول العصبي أو اللمفاوي أو الوعائي	–	+

1 يجب أن يشمل القياس الحافة الحمامية للورم

2 في حال كانت الخزعة الجزئية غير كافي للتقييم النسجي يقترح إجراء خزعة استئصالية بحواف ضيقة

3 تقاس ثخانة الورم من أعلى الطبقة الحبيبية للبشرة المجاورة الطبيعية إلى قاعدة الورم

Ω	المنطقة H	ما يدعى بمنطقة القناع، وتشمل مركز الوجه، والأجفان، والحاجبين، والمنطقة ما حول العين، والأنف، والشفاه بكل أقسمها، والذقن، والفك السفلي، والمنطقة أمام الأذن، وخلفها، والصدغ، والأذن يضاف لتلك المناطق المنطقة التناسلية، واليد، والقدم.

	المنطقة M	تشمل باقي مناطق الوجه، وهي الوجنة، والجبهة، وكذلك فروة الرأس، والعنق، والمنطقة أمام الظنبوب.
	المنطقة L	تشمل باقي الجسم كالجذع، والأطراف، ويستثنى من ذلك اليد، والوحدة الظفرية، والمنطقة أمام الظنبوب، والكاحل، والقدم.

3.3 عوامل الخطورة للنكس الموضعي في السَّرطانة قاعدية الخلايا Risk factors for Bcc-local recurrence

3.3.1 الموقع والقياس location and Size:

من المعروف، ولسنوات عديدة تأثير الموقع على معدل النكس، والنقائل.[150, 219–222] وبشكل عام تميل أورام الرأس، ولعنق إلى النكس أكثر منها في الجذع، والأطراف. مقارنة بالسَّرطانة شائكة الخلايا فإن السَّرطانة قاعدية الخلايا لها ميل أقل بكثير لإعطاء النقائل والذي بقدر بأقل من 0.1%.[223, 224] بشكل مشابه للسرطانة شائكة الخلايا فإن منطقة القناع تعتبر منطقة عالية الخطورة منذ عام 1983.[147, 148] يعتبر القياس أيضاً عامل خطر للنكس .[221, 225] التقسيم الأكثر استخداماً للقياس هو تجاوز قطر 2 سم. تعود معايير القياس والحجم إلى دراسة راجعة كبيرة تمتد ل 27 سنة ضمت 5755 حالة سرطانة قاعدية الخلايا أجريت من قبل وحدة الجلد والسَّرطان في كلية الطب بجامعة نيويورك.[149, 150] في هذه الدراسة وضعت نقاط العلام للقياس المنبئ بالنكس حسب تقسيم المنطقة، فكان 6 ملم في المنطقة عالية الخطورة و 10 ملم في المنطقة متوسطة الخطورة . مؤخراً الأكاديمية الأمريكية لطب الجلد American Academy Of Dermatology (AAD) بالتعاون مع الكلية الأمريكية لجراحة موس American College of Mohs Surgery، والجمعية الأمريكية لجراحة الجلد American Society of Dermatologic Surgery Association، والجمعية الأمريكية لجراحة موس American Society For Mohs Surgery. طورت معاير الاستخدام النموذجية Appropriate Use Criteria (AUC) لعلاج أورام الجلد.[151] الذي استند على 270 سيناريو سريري يتضمن 69 سرطانة قاعدية الخلايا.

3.3.2 الحدود السريرية، والورم الأولي والناكس Clinical Border & Primary Versus Recurrence Disease

من الصفات الموثقة بشكل كبير في الأدب الطبي وضوح حدود الورم، وأفضلية إنذار الورم الأولي مقارنة بالناكس.[221, 225, 226]

3.3.3 التثبيط المناعي Immunosuppression:

يزداد معدل وقوع السَّرطانة قاعدية الخلايا في حالات التثبيط المناعي كالمشاهد لدى زارعي الاعضاء، والمعالجين لفترة طويلة ب PUVA .[227–229] إن معدل وقوع السَّرطانة قاعدية الخلايا لدى زارعي الأعضاء 5 إلى 10 مرات أعلى من الجمهرة العامة.[59, 230] و الذي يحدث لدى نصف المرضى خلال السنوات العشر الأولى بعد الزرع.[231, 232] قارنت العديد من الدراسات الراجعة الحالات لدى زارعي الأعضاء مقارنة بغيرهم، أظهرت تلك الدراسات أن زارعي الأعضاء لديهم معدل أكبر لتطوير النمط السطحي، وميل أكثر لإصابة المناطق خارج الرأسية، وميل أكبر للحدوث لدى المرضى الأكثر شباباً (حيث العمر الوسطي للحدوث كان 15 سنة أصغر من المعدل العام). [171, 174, 233]

3.3.4 التعرض المسبق للعلاج الشعاعي Site of Prior Radiotherapy:

كما ذكر سابقاً كل الأورام الناكسة بغض النظر عن نوع المعالجة السابقة تعرف بأنها أورام عالية الخطورة. أثبتت الدراسات أن التعرض المسبق للعلاج الشعاعي لسبب آخر يعتبر عامل خطر لتطوير السَّرطانة قاعدية الخلايا.[47, 234, 235]

3.3.5 الاشتمال حول العصبي Perineural Involvement:

من غير الشائع مشاهدة الاشتمال حول العصبي في أورام الجلد غير الميلانية (2%–6%)، وعموماً يشاهد بشكل أقل في السَّرطانة قاعدية الخلايا، ويكون أقل عدوانية منه في السَّرطانة شائكة الخلايا.[189, 190, 207, 208, 210] إن وجود هذه الصفة يزيد بشكل كبير احتمالية النكس. وتتراق مع باقي عوامل الخطورة كالورم الناكس، وحجم الورم الكبير والنمط الارتشاحي ، والنمط التصلبي ، النمط القاعداني الشائك .[210, 236] في حال الاشتباه بإصابة أعصاب كبيرة يوصى بإجراء التصوير بالرنين المغناطيسي لتأكيد، أو نفي اصابة القحف، وتحري امتداد الورم للنسج الرخوة.[217]

3.3.6 العمر Age:

بحسب NCCN لا يعتبر العمر الشاب عامل خطر (نموذجيا يقصد به العمر تحت 40 سنة)، أظهرت الدراسات بيانات متضاربة حول ارتباط العمر الشاب، والنمط النسجي.[237, 238] وكذلك الدراسات حول ارتباط العمر بموقع الورم.[239, 240] وأيضاً الدراسات حول ارتباط العمر، والنكس.[221, 241] وبعيداً عن الدراسات المتضاربة دراسة واحدة كبيرة شملت 71924 مريضاً بالسَّرطانة قاعدية الخلايا أثبتت وجود خطر أعلى لتطور سرطان جلد غير ميلاني ثاني عند المرضى ذوي الأعمار تحت 40 سنة عند التشخيص الأول لسرطانة قاعدية الخلايا، وهذا يفرض نظام مراقبة دوري صارم أكثر لدى هؤلاء المرضى.[242]

الجدير بالذكر دراسة اجريت على 100 حالة منشورة لسرطانات قاعدية الخلايا نقائلية حيث كانت حالات النقائل البعيدة بأعمار أقل من النقائل الناحية.[243] تقترح المعلومات السابقة أن العمر الشاب لا يترافق مع أنماط عدوانية أكثر من السَّرطانة قاعدية الخلايا، لكن يوجد جزء من المرضى مع داء عدواني يميلون لأن يكونوا أكثر شباباً من مجمل حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا.

3.3.7 عوامل خطورة باثولوجية Pathologic Risk Factors:

تعتبر تحت الأنماط النسيجية أحد المفاهيم المثبتة كمشعر خطورة للنكس.[244, 245]يشمل مصطلح نمط النمو العدواني الأنماط صغير العقيدات، والارتشاحي، والتصلبي، والشبيه بالقشيعة، والتي تميل للنكس بشكل أكبر من العقيدية والسطحية.[246–248] الأنماط غير العدوانية هي التقرانية، والظهاروم الليفي لبينكوس Fibroepithelioma Of Pinkus. **السَّرطانة القاعدية الشائكة Basosquamous Carcinoma** تملك مناطق مشابهة للسرطانة شائكة الخلايا، لا يمكن إنكار أن بعضها هو اندماج لورمين متجاورين، إلا أن معظمها هو بالحقيقة ورم بنمطين ظاهريين تبدأ غالباً بسرطانة قاعدية الخلايا وتخضع لحؤول شائك في قسم منها.[249] يتبع معدل النقائل في هذه الأورام المركب الشائك في الورم، و يبدو أن معدل النقائل يقارب السَّرطانة شائكة الخلايا أكثر من السَّرطانة قاعدية الخلايا. [135, 243, 250]

جدول 2: تقسيم عوامل الخطر في السَّرطانة قاعدية الخلايا للنكس الموضعي والنقائل تبعاً لـ NCCN .

الميزة	ورم منخفض الخطورة	ورم عالي الخطورة
الموقع وقياس الورم Ω	L <20 mm	L ≥20 mm
	M <10 mm	M ≥10 mm
		H
حدود الورم	جيدة التحديد	سيئة التحديد
الورم أولي أو ناكس	أولي	ناكس
التثبيط المناعي	–	+
تعرض للعلاج الشعاعي في المنطقة	–	+
الميزات الباثولوجية		
تحت النمط	عقيدي او سطحي	نمط نمو عدائي
وجود الغزو حول العصبي	–	+

3.4 نظام تصنيف المرحلة لسرطانة الجلد في الرأس والعنق النسخة الثامنة عام 2017 الصادر عن اللجنة الأمريكية المشتركة للسرطان American Joint Committee On Cancer (AJCC) TNM Staging Classification for cutaneous Carcinoma (8th.,2017)

يعتمد هذا التصنيف على خلاصة أفضل الأدلة الطبية من دراسات تلوية وتحليلات متعددة المتغيرات لعوامل الخطر المؤثرة على البقيا والنكس والانتقال لسرطانة الجلد غير الميلانية عدا سرطانة خلية ميركل في الرأس والعنق. يعتبر هذا التصنيف الأكثر استخداماً والأكثر مساعدة في تحديد الخط العلاجي المناسب لكل حالة وإنذارها، ويجدر هنا التركيز على بعض نقاط العلام في هذا التصنيف. خاصة فيما يتعلق بحالة العقد اللمفية حيث وجود امتداد خارج عقدي يرفع درجة العقد اللمفية إلى الدرجة الثالثة، وبالتالي يرفع المرحلة السريرية إلى المرحلة الرابعة حتى بغياب النقائل البعيدة كذلك الأمر في حال كانت العقد اللمفية المصابة قد تجاوزت في قطرها الاعظم 6 سم حتى لوكان الامتداد خارج العقدي سلبياً. وبشكل عام فإن وجود أي إصابة عقدية حتى لو كانت وحيدة، وموافقة بالجانب وأقل من 3 سم وسلبية الامتداد خارج العقدي، يرفع المرحلة السريرية إلى المرحلة الثالثة. كما ركز هذا التصنيف على حقيقة أن تقييم العقد اللمفية السريري الشعاعي في الرأس، والعنق أمر قابل للتطبيق، ويمكن الاعتماد عليه مبدئياً في تحديد المرحلة ريثما يتم الاثبات النسيجي للإصابة فيما يعد تماشياً مع السير السريري الشعاعي لمقاربة الحالة قبل الوصول للإجراءات الباضعة التي قد تكون في كثير من الأحيان غير ممكنة بسبب عمر المريض وحالته الصحية العامة.

جدول 3: نظام TNM. توضح الجداول التالية كلاً من درجة الورم البدئي، ودرجة العقد اللمفية، ودرجة النقائل البعيدة، والتمايز النسيجي، ونظام المرحلة السريرية الموافق لكل احتمال ممكن.

الورم الأولي	T
لا يمكن تقييم الورم الأولي	TX
سرطانة في المكان	Tis
الورم يقيس بقطره الأعظمي ≥2سم	T1
الورم يقيس بقطره الأعظمي >2سم و ≤4سم	T2
الورم يقيس بقطره الأعظمي >4سم أو ائتكال بسيط في العظم أو غزو حول عصبي¥ أو غزو عميق £	T3
ورم يغزو قشر العظم / نقي العظم أو غزو لقاعدة القحف و/أو ثقوب قاعدة القحف	T4
ورم يغزو قشر العظم / نقي العظم	T4a
ورم يغزو قاعدة القحف و/أو ثقوب قاعدة الجمجمة	T4b

¥ يعرف الغزو العميق بتجاوز الشحم تحت الجلد، أو تجاوز 6 ملم ثخانة حسب بريسلو

£ يعرف الغزو حول العصبي بوجود خلايا ورمية في غمد العصب لعصب يتوضع أعمق من الأدمة، أو يقيس≤ 0.1ملم ، أو وجود اشتمال سريري أو شعاعي لعصب معروف، بدون إصابة قاعدة الجمجمة

العقد اللمفية الناحية سريرياً	cN
لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية	NX
لا نقائل عقدية لمفية ناحية	N0
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب ≥ 3 سم بالقطر الأكبر وسلبية الامتداد خارج العقدي ¥ ENE	N1
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب >3سم و ≤ 6 سم بالقطر الأكبر وسلبية ENE أو متعددة موافقة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE أو ثنائية الجانب أو معاكسة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب > 3 سم و ≤ 6 سم بالقطر الأكبر وسلبية ENE	N2a
نقائل عقدية لمفية متعددة موافقة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2b
نقائل عقدية لمفية ثنائية الجانب أو معاكسة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2c
نقائل عقدية لمفية أكبر من 6 سم وسلبية ENE أو نقائل عقدية لمفية أياً كانت بوجود دليل سريري لإيجابية ENE	N3
نقائل عقدية لمفية أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N3a
نقائل عقدية لمفية أياً كانت بوجود دليل سريري لإيجابية ENE	N3b

¥ EXTRANODAL EXTENSION (ENE) الامتداد خارج العقدي ويستخدم كتعريف سريري و باثولوجي

العقد اللمفية الناحية باثولوجياً	pN
لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية	NX
لا نقائل عقدية لمفية ناحية	N0
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب ≥ 3 سم بالقطر الأكبر وسلبية الامتداد خارج العقدي ¥ ENE	N1
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب ≥ 3 سم بالقطر الأكبر وإيجابية ENE نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب >3سم و ≥ 6 سم بالقطر الأكبر وسلبية ENE أو متعددة موافقة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE أو ثنائية الجانب أو معاكسة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2
نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب ≥ 3 سم بالقطر الأكبر وإيجابية ENEأو نقائل عقدية لمفية لعقدة واحدة موافقة الجانب > 3 سم و ≥ 6 سم بالقطر الأكبر وسلبية ENE	N2a
نقائل عقدية لمفية متعددة موافقة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2b
نقائل عقدية لمفية ثنائية الجانب أو معاكسة الجانب وليست أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N2c
نقائل عقدية لمفية أكبر من 6 سم وسلبية ENE أو نقائل لعقدة لمفية واحدة موافقة الجانب > 3 سم بالقطر الأكبر وإيجابية ENE أو نقائل عقدية لمفية متعددة موافقة الجانب او معاكسة الجانب أو ثنائية الجانب وإحداها ايجابي ENE أو نقائل لعقدة لمفية وحيدة معاكسة الاتجاه أياً كان قياسها ايجابية ENE	N3
نقائل عقدية لمفية أكبر من 6 سم وسلبية ENE	N3a
نقائل لعقدة لمفية واحدة موافقة الجانب > 3 سم بالقطر الأكبر وإيجابية ENE أو نقائل عقدية لمفية متعددة موافقة الجانب او معاكسة الجانب أو ثنائية الجانب وإحداها ايجابي ENE أو نقائل لعقدة لمفية وحيدة معاكسة الاتجاه أياً كان قياسها ايجابية ENE	N3b

¥ EXTRANODAL EXTENSION (ENE) الامتداد خارج العقدي ويستخدم كتعريف سريري و باثولوجي

Stage	مجموعات المراحل الانذارية بحسب AJCC 8th		
TNM	T	N	M
Stage 0	Tis	N0	M0
Stage i	T1	N0	M0
Stage ii	T2	N0	M0
Stage iii	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage iv	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Any T	N3	M0
	T4	Any N	M0
	Any T	Any N	M1

M	النقائل البعيدة
M0	لا يوجد نقائل بعيدة
M1	يوجد نقائل بعيدة

G	الدرجة النسيجية
GX	لا يمكن تقييم الدرجة النسيجية
G1	جيدة التمايز
G2	متوسطة التمايز
G3	سيئة التمايز
G4	غير متمايزة

3.5 مقاربة سرطانة الجلد غير الميلانية البدئية Workup NCCN:

بوجود آفة مشتبهة لسرطان جلد يخضع المريض لاستجواب كامل مع فحص كامل الجسم بما في ذلك العقد اللمفية الناحية، وكامل الجلد، وذلك نابع من حقيقة أن المريض بسرطان جلد غالباً لديه آفة قبل سرطانية، أو سرطان جلد آخر، وخاصة في مناطق التعرض لأشعة الشمس بما فيها الميلانوما.[44, 53, 251–254] في المرحلة التالية يتم إجراء الخزعة النسيجية للدراسة الباثولوجية من أي آفة مشتبهة، ويجب أن تصل الخزعة إلى الادمة الشبكية، وهذه التوصية مرغوبة لأن النمو الارتشاحي في أحيان كثير لا يكون ظاهراً إلا في العمق، وفي الحافة المتقدمة للورم ولذلك الخزعة السطحية تفشل في إظهاره.[255, 256] يوصى باستخدام نفس النهج للسرطانة شائكة الخلايا اللابدة في المكان التي تبدي لانمطية كاملة السماكة، وعلى الرغم من عدوانية السَّرطانة القاعدانية الشائكة فيجب أن تعامل كسرطانة قاعدانية.[250, 257]

عند الاشتباه بورم متقدم يجب إجراء الدراسة التصويرية لمنطقة الإصابة لتحديد مدى الانتشار. كإصابة العظم، والنسج الرخوة العميقة، وما حول الأعصاب، والأوعية، واللمف، والتي من شأنها أن تبدل نمط المعالجة.[258, 259] ويفضل التصوير بالرنين المغناطيسي لحساسيته العالية بكشف الإصابة العصبية، والنسج الرخوة.[215, 216] وفي الحالات التي يشتبه فيها بإصابة عظمية فإن الدراسة الشعاعية بالطبقي المحوري المحوسب هي الأمثل. في حال الاشتباه بنقائل عقدية يتم إجراء الرشافة بالإبرة الرفيعة مع تراجع الدعم لهذا الاجراء حالياً، أو خزعة لبية وحتى استئصالية.

3.6 توصيات العلاج بحسب Treatment Recommendation NCCN:

3.6.1 توصيات علاج الورم الموضعي منخفض الخطورة للسرطانة شائكة الخلايا:

Local Low-Risk Scc Treatment Recommendation

يمكن استخدام التجريف، والتخثير الكهربائي عدا المناطق التي تحوي شعراً انتهائياً، وهي الفروة، والإبط، والعانة، والذقن عند الذكور، وعدا الحالات التي يمتد فيها الورم إلى النسيج الشحمي، وهنا فإن الخيار العلاجي الأمثل بالاستئصال الجراحي الكامل، يمكن استخدام الاستئصال الجراحي التقليدي مع حواف أمان سريرية 4–6 ملم مع ترك منطقة الضياع المادي للشفاء بالمقصد الثاني، أو الإصلاح بالخياطة المباشرة، أو بالتطعيم، والذي يفضل أن يؤجل إلى ما بعد التقييم الباثولوجي. في المرحلة التالية يتم تقيم حواف الاستئصال بالدراسة الباثولوجية، وفي حال إصابة الحواف يتم إعادة الجراحة باستخدام تقنيات التقييم الشامل لحواف الاستئصال، أو إعادة القطع الجراحي التقليدي في حال كانت المنطقة منخفضة الخطورة، أو استخدام العلاج الشعاعي للحالات غير الجراحية. في كل الحالات يتم إدخال المريض في نظام المتابعة.

3.6.2 توصيات علاج الورم الموضعي عالي الخطورة للسرطانة شائكة الخلايا:
Local High-Risk Scc Treatment Recommendation

تستخدم هنا تقنيات الجراحة مع التقييم الشامل لحواف الاستئصال كخط علاجي أول. مع العلم أنه يمكن في حال عدم توفرها استخدام القطع الجراحي التقليدي، وفي الحالات غير الجراحية يمكن استخدام العلاج الشعاعي، أو العلاج الجهازي. بالعودة إلى الخيار الأول، وهو تقنيات الجراحة المشتركة مع التقييم الشامل لحواف القطع إذا استطعنا الوصول إلى حواف سليمة، ننتقل لتحري بعض الصفات الباثولوجية لتحديد الخطوة التالية، حيث بوجود امتداد كبير حول عصبي، أو إصابة لأعصاب كبيرة، أو أية علامات أخرى باثولوجية للخطورة العالية، يوصى بإجراء استشارة متعددة الاختصاصات مع اقتراح علاج شعاعي متمم، حيث الإصابة العصبية تحمل خطر إصابة الجمجمة، والامتداد داخل القحف، وهنا التصوير بالرنين المغناطيسي مع أوساط التباين مستطبة. تنفذ هذه التوصية أيضاً في حال كان الحصول على حواف سليمة غير ممكن حتى بالجراحة المجهرية البيانية، ويضاف إليها خيار استخدام العلاج الجهازي، أو إعادة القطع الجراحي الواسع. عند عدم توفر تقنيات التقييم الشامل لحواف القطع يمكن استخدام الجراحة التقليدية مع حواف أمان أوسع حسب خطورة كل حالة، مع تأخير التصنيع النهائي للضياع المادي إلى ما يعد التقييم الباثولوجي، ويمكن فقط اجراء الإصلاح الخطي بانتظار التقييم الباثولوجي. وهنا في حال كانت الحواف سليمة تنفذ توصيات الحواف السليمة، وفي حال كانت الحواف ايجابية نضطر لإجراء التقنيات الجراحية مع التقييم الشامل لحواف القطع، أو إعادة القطع التقليدي، وفي كلتا الطريقتين إن بقي جزء من الورم تنفذ توصية الاستشارة متعددة الاختصاصات مع اقتراح العلاج الشعاعي، والجهازي. وفي كل الحالات يدخل المريض في نظام المتابعة. في بعض حالات الأورام عالية الخطورة، يوصى بإجراء العقدة الحارسة، أظهرت دراسة على 692 مريض سرطانة شائكة الخلايا إيجابية العقدة الحارسة في 24% و 21% لأورام المنطقة الشرجية التناسلية، وغير المنطقة الشرجية التناسلية على الترتيب.[260] على أية حال فائدة العقدة الحارسة في معدل النجاة، ومواضع استطبابها لا تزال موضع نقاش.

3.6.3 توصيات علاج الورم الموضعي منخفض الخطورة للسرطانة قاعدية الخلايا:
Local Low-Risk Bcc Treatment Recommendation

يمكن استخدام التجريف، والتخثير الكهربائي عدا في المناطق التي تحوي شعراً انتهائياً، وهي الفروة، والإبط، والعانة، والذقن عند الذكور، وعدا الحالات التي يمتد فيها الورم إلى النسيج الشحمي، وهنا فإن الخيار العلاجي الأمثل بالاستئصال الجراحي الكامل، يمكن استخدام الاستئصال الجراحي التقليدي مع حواف أمان سريرية 4 ملم مع ترك منطقة الضياع المادي للشفاء بالمقصد الثاني أو الإصلاح بالخياطة المباشرة. في

المرحلة التالية يتم تقيم حواف الاستئصال بالدراسة الباثولوجية، وفي حال إصابة الحواف يتم إعادة الجراحة باستخدام تقنيات التقييم الشامل لحواف الاستئصال، أو إعادة القطع الجراحي التقليدي، أو استخدام العلاج الشعاعي للحالات غير الجراحية. يتم في كل الحالات إدخال المريض في نظام المتابعة.

3.6.4 توصيات علاج الورم الموضعي عالي الخطورة للسرطانة قاعدية الخلايا:
Local High-Risk Bcc Treatment Recommendation

تستخدم هنا تقنيات الجراحة مع التقييم الشامل لحواف الاستئصال كخط علاجي أول. مع العلم أنه يمكن في حال عدم توفرها استخدام القطع الجراحي التقليدي، وفي الحالات غير الجراحية يمكن استخدام العلاج الشعاعي، أو العلاج الجهازي. بالعودة إلى الخيار الأول، وهو تقنيات الجراحة المشتركة مع التقييم الشامل لحواف القطع إذا استطعنا الوصول إلى حواف سليمة، ننتقل لتحري بعض الصفات الباثولوجية لتحديد الخطوة التالية، حيث بوجود امتداد كبير حول عصبي، أو إصابة لأعصاب كبيرة، يوصى بإجراء علاج شعاعي متمم. وهذه التوصية تنفذ أيضاً الإجراء في حال كان الحصول على حواف سليمة غير ممكن حتى بالجراحة المجهرية البيانية، ويضاف إليها ضرورة إجراء استشارة متعددة الاختصاصات، وخيار استخدام العلاج الجهازي، أو إعادة القطع الجراحي الواسع. عند عدم توفر تقنيات التقييم الشامل لحواف القطع يمكن استخدام الجراحة التقليدية مع حواف امان أوسع حسب خطورة الحالة، مع تأخير التصنيع النهائي للضياع المادي إلى ما بعد التقييم الباثولوجي، ويمكن فقط اجراء الإصلاح الخطي بانتظار التقييم الباثولوجي. وهنا في حال كانت الحواف سليمة تنفذ توصيات الحواف السليمة، وفي حال كانت الحواف ايجابية نضطر لإجراء التقنيات الجراحية مع التقييم الشامل لحواف القطع، أو إعادة القطع التقليدي، وفي كلتا الطريقتين إن بقي جزء من الورم مع عدم إمكانية إجراء جراحة أخرى، تنفذ توصية الاستشارة متعددة الاختصاصات مع اقتراح العلاج الشعاعي والجهازي. وفي كل الحالات يدخل المريض في نظام المتابعة.

3.7 نظام متابعة مريض سرطانة الجلد اللاميلانية Follow-Up NMSC Patient:

تنبع أهمية المتابعة من نقطتين أساسيتين، أولهما أن 30%–50% من هؤلاء المرضى سيطورون سرطانة شائكة الخلايا أخرى، أو سرطانة قاعدية الخلايا أخرى خلال 5 سنوات.[261, 262] هذه الملاحظة تساوي على الأقل زيادة 10 أمثال في الخطورة مقارنة مع الجمهرة العامة.[262, 263] يحمل مرضى السَّرطانة شائكة الخلايا، وقاعدية الخلايا أيضاً زيادة في خطر تطوير ميلانوما جلدية، وسرطانة لاميلانية جديدة، والخطر يزداد في حال كانت السَّرطانة السابقة شائكة الخلايا ومتعددة.[253, 262] لذلك يعد نظام المسح طويل الأمد للمرضى أمراً هاماً. النقطة الثانية أن 70%–80% من كل حالات نكس سرطانات الجلد

شائكة الخلايا تتطور خلال أول سنتين بعد العلاج الأولي، وكذلك معظم حالات نكس السَّرطانة قاعدية الخلايا.[52, 145, 156, 177, 264] مما يفرض علينا متابعة لصيقة خلال تلك الفترة الحرجة.

يعتبر تثقيف المريض حجر الأساس في المتابعة، ويجب توجيه المريض إلى مصادر المعلومات التي تناقش أسس الوقاية من الأورام، وأيضا تثقيف المريض فيما يتعلق بالوقاية الشمسية، وتدريبه على الفحص الذاتي، وحتى على فحص العقد اللمفية الذاتي.

3.7.1 نظام المتابعة للسرطانة شائكة الخلايا:(Follow-Up SCC NCCN2020)

في حال كان الورم موضعياً يوصى بفحص سريري كل 3–12 شهر لمدة سنتين، ومن ثم كل 6–12 شهر لمدة 3 سنوات، ومن ثم سنوياً مرة واحدة مدى الحياة. في حال كان الورم ناحياً يوصى بفحص سريري كل 1–3 شهر لمدة سنة، ومن ثم كل 2–4 أشهر لمدة سنة، ومن ثم كل 4–6 أشهر لمدة 3 سنوات، ومن ثم كل 6–12 شهر مدى الحياة. يمكن أن يضاف هنا التصوير الطبقي المحوري الماسح مع استخدام أوساط التباين الشعاعية بناء على حالة كل مريض.

3.7.2 نظام المتابعة للسرطانة قاعدية الخلايا:(Follow-Up BCC NCCN2020)

يوصى بفحص سريري كل 6–12 شهر لمدة 5 سنوات، ومن ثم سنوياً مرة واحدة مدى الحياة. تعتبر أول سنتين الفترة الأكثر أهمية في المتابعة.

3.8 الوقاية والكشف المبكر (Prevention and Early Detection AAD 2017)

بحسب الأكاديمية الأمريكية لطب الجلد AAD في الدليلين العلاجيين الأخيرين الصادرين عنها لسرطانة الجلد غير الميلانية شائكة الخلايا، وقاعدية الخلايا. لم يوصى باستخدام الريتينوئيدات الموضعية، أو الجهازية للتقليل من معدل وقوع سرطان كيراتيني جديد عند المرضى الذين طوروا مسبقاً سرطانة شائكة الخلايا، أو قاعدية الخلايا، عدا المرضى زارعي الأعضاء الصلبة ويستخدم حصراً الأستريتين .[262, 265–270] كما لم يوصى بالمكملات الغذائية كالبيتا كاروتين والسيلينيوم selenium and b-carotene.[271–273] ولم تلقى تجارب استخدام Nicotinamide , a– DFMO difluoromethylornithine , Celecoxib في الوقاية الكيميائية للسرطانة شائكة الخلايا وقاعدية الخلايا، حتى الآن الدعم الكافي لكي ترقى إلى مستوى التوصية، على الرغم من وجود العديد من التقارير عن فائدتها في الوقاية الكيميائية لدى المرضى عاليي الخطورة.[274–277] وبقي الفحص الدوري من

قبل الطبيب، و الفحص الذاتي، إضافة الى تثقيف المريض، والوقاية الشمسية العوامل الأهم في الوقاية، والكشف المبكر.[254, 262, 263]

في تقريرها الأخير أوضحت NCCN أن استخدام الريتينوئيدات الجهازية الصنعية مثل الأسترتين، والايزوتريتينوئن، والاترتين قد قلل من معدل ظهور السَّرطانات شائكة الخلايا في مجموعة المرضى عاليي الخطورة بشكل كبير، وهم زارعو الأعضاء، وجفاف الجلد المصطبغ، والمرضى المعالجون بالبوفا.[270, 278]

Alles Gescheite ist schon gedacht worden.
Man muss nur versuchen, es noch einmal zu denken.

All intelligent thoughts have already been thought;
what is necessary is only to try to think them again.

— Johann **W**olfgang von Goethe

4 الجراحة المجهرية البيانية

SECTION 4: Mohs Micrographic Surgery

4.1 مقدمة Introduction

تعد الجراحة المجهرية البيانية لموس Mohs micrographic surgery (MMS) المعيار الذهبي في علاج أورام الجلد. طور الطبيب فريدرك موس Frederic Mohs التقنية في ثلاثينيات القرن العشرين. منذ ذلك الوقت تطورت التقنية لتصبح إجراء جراحي ليوم واحد يمكن إجراؤه خارج المشفى. يقطع الورم، ويوجه بدقة، ويتم تجميد النسيج المستأصل، ويقطع بشكل أفقي، ويدرس نسيجياً بشكل فوري. يقوم جراح موس هنا بدور جراح الأورام، والمشرح المرضي في آن. تعاد الكرة لتوسيع القطع في حالة إصابة الحواف، وفقط في جهة الحافة المصابة، حتى الوصول إلى قطع كامل للورم مع الحفاظ على النسيج السليم. تقييم حواف القطع نسيجياً بنسبة 100% يقود إلى أعلى معدل شفاء، وأقل معدل نكس. يدرب جراح موس على إجراءات إعادة البناء لمكان الضياع المادي، أو يستعان بجراحين من اختصاصات أخرى كالجراحة الترميمية.

4.2 تاريخياً History

4.2.1 الأصل Origins

تصور الطبيب Frederic E.Mohs (1910–2002) فكرة التقييم المجهري الكامل لحواف النسيج المستأصل، أثناء تعامله مع نماذج من أورام الحيوانات في كلية الطب.[279, 280] يعتمد التشريح المرضي النموذجي للجلد على مقاطع عمودية بتقنية Breadloaf التي لا تقيم حالة حواف الورم العميقة والمحيطية بشكل كاف.[281] اقترح فريدرك تثبيت النسيج الحي للورم، ومن ثم استئصاله بشكل أفقي متتالي حتى تحقيق سلامة الحواف الجانبية، والعميقة.[282] يملك كلوريد الزنك Zinc chloride صفات

مميزة جعلته المثبت الأكثر ملاءمة للإجراء، حيث يحافظ على النسيج مع اختراق مسيطر عليه للنسيج الحي، وغير سام، وعديم الرائحة، ويترك سرير جيد لتشكل نسيج حبيبي لاحق.[283]

4.2.2 الجراحة الكيميائية Chemosurgery

دعا فريديك تقنيته الجديدة بالجراحة الكيميائية، في إشارة إلى التثبيت الكيميائي للنسيج قبل الجراحة.[279, 283] أهمل هذا الاسم المفهوم الأهم في التقنية، وهو التقييم المجهري الكامل لحواف القطع الجراحي، كما يقول فريدرك:

"……the essential feature of the chemosurgical method lies in the microscopically controlled technic (sic) by which cancer tissue is removed….." [284]

بدأ فريدرك بمعالجة المرضى بالجراحة الكيميائية عام 1936 في مشفى Wisconsin General Hospital

ونشر مقالته الأولى عن الموضوع في عام 1941.[282, 284] لقيت طريقته اهتماماً محدوداً من قبل الجراحين العامين، مما دفع فريدرك لعرض طريقته على أطباء الجلد في ملتقى الأكاديمية الأمريكية لطب الجلد عام 1946 حيث لاقت استحساناً واسعاً.[285] درب فريديك جراحين من عدة اختصاصات على التقنية الجديدة لكن في النهاية أصبحت طريقته تحت اختصاص تابع لطب الجلد تدمج فيه الخبرة الجراحية مع الخبرة التشريحية المرضية.[282]

4.2.3 تقنية النسيج المجمد Fresh-Tissue Technique

ظهرت بعض الجوانب الإشكالية بعد انتشار تقنية الجراحة الكيميائية على نطاق واسع. كل مرحلة من الجراحة المجهرية تحتاج يوم كامل، حيث يحتاج كلوريد الزنك 18 ساعة لتثبيت النسيج. كل عملية إعادة قطع ستحتاج إضافة يوم للجراحة. معجون كلوريد الزنك مؤلم، ويسبب وذمة شديدة، وأحياناً يتطلب البقاء في المشفى للسيطرة على الألم.[286] تدبير موضع الضياع المادي غير ممكن في يوم القطع الجراحي، ويحتاج 7 لـ 10 أيام حتى شفاء منطقة التثبيت بكلوريد الزنك.[286–288] مما استدعى في النهاية ظهور تقنية النسج الطازجة التي تستخدم حتى الآن. قام فريدرك عام 1953 بتصوير فيلم لاستئصال سرطانة قاعدية الخلايا على الجفن، وفي محاولة لتسريع الإجراء أثناء التصوير، حقن المخدر الموضعي في منطقة الجراحة، وقام باستكمال المرحلة التالية، وهي مرحلة القطع فوراً، وبدون تثبيت كيميائي مسبق. ومع نجاح التجربة تابع فريدرك استخدام تقنية النسيج الطازج على منطقة الجفن دون تثبيت.[280, 282] شجع كل

من Samuel Stegman & Theodore Tromovitch عام 1971 في ملتقى الكلية الامريكية للجراحة الكيميائية American College of Chemosurgery (ACC) استخدام تقنية النسيج الطازج ،[286] التي قدمت حلاً لمعظم مشاكل الجراحة الكيميائية سابقة الذكر. قدم الطبيب Daniel Jones عام 1974 والذي تلقى تدريباً من فريدرك، مصطلح الجراحة المجهرية البيانية micrographic surgery ليشير إلى التقييم المجهري، وتوجيه خريطة الورم كمبدئين أساسيين في الإجراء.[289] وسميت الطريقة رسمياً "Mohs micrographic surgery" عام 1985.[289]

4.3 تقنية جراحة موس Mohs Surgery Technique

4.3.1 التقييم قبل الجراحة Preoperative Evaluation

تتضمن الاستشارة قبل الجراحية مراجعة كاملة لسجل المريض الطبي، مع شرح واف عن الورم، وسببه وإنذاره. تطرح أمام المريض الخيارت العلاجية الممكنة، ومحاسن، ومساوئ كل منها، وطرق إعادة البناء لمنطقة الضياع المادي، والعناية بمنطقة الجراحة بعد العمل الجراحي بما فيها درجة تحديد النشاط الفيزيائي، وطريقة تدبير الألم، وأي استخدام للأدوية، وأخيرا يعطى المريض نظرة عامة عن مراحل الجراحة.[290] تسجل الموافقة المستنيرة في يوم الجراحة.

تركز مراجعة التاريخ الطبي على الإمراضيات المرافقة التي قد تختلط مع نتائج الجراحة كالداء السكري، وفرط الضغط الدموي، وقصور الكبد، والداء الكلوي المزمن، والتثبيط المناعي، وأمراض الدم الوراثية النزفية، وأي التهاب في منطقة الجراحة، وقصة تشعيع سابق لمنطقة الجراحة.[291, 292]

تحدد الحالات التي تتطلب وقاية باستخدام الصادات الحيوية، وتبعاً لتوصيات 2008 لاستخدام الصادات في جراحة الجلد، بالمرضى المصابين بأمراض قلبية، ومفصلية محددة، وخاصة وجود بدائل صنعية، وسيجرى لهم جراحة على مخاطية الفم أو جلد مخموج (جروح من صنف II) للوقاية من التهاب الشغاف الانتاني، والتهاب المفصل القيحي دموي المنشأ.[292] تستخدم أحياناً الوقاية بالصادات لدى المرضى عاليي الخطورة عند إجراء الجراحة على مناطق تحمل خطورة عالية للإنتان، مثل الطرف السفلي تحت مستوى الركبة، وفي منطقة المغبن، وشرائح الأذن، والأنف، والطعوم.[293]

لتفادي التعرض المهني لفيروسات التهاب الكبد المنتقلة بالدم، وفيروس نقص المناعة المكتسب من الجيد تحري تلك الاصابات لدى المريض قبل الجراحة. كما يجب سؤال المريض عن استهلاك التبغ، والكحول،

والتي ستزيد من معدل الاختلاطات، كما أن تخفيض صغير بالاستهلاك يمكن أن يحسن بشكل كبير النتائج بعد الجراحة.[294, 295]

يحدد المرضى الحاملين لجهاز كهربائي مزروع في الجسم لاستخدام الأنماط الآمنة من المخثر الكهربائي. ولا ننسى التأكيد على البنية التحسسية لدى المريض خاصة للأدوية، واللاتكس. تدرس قائمة أدوية المريض بشكل معمق، ويتم التركيز على الأدوية التي تتداخل مع النزف مثل warfarin, aspirin (ASA), clopidogrel, factor Xa inhibitors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). تحمل بعض المكملات العشبية النباتية أيضاً خطر النزف مثل ginkgo biloba, garlic, ginger, ginseng, feverfew, dong quai, vitamin_E.[296, 297] يطلب للمرضى عاليي الخطورة للنزف التحاليل الطبية المشعرة بالنزف قبل الجراحة مثل prothrombin time/International Normalized Ratio (INR)، وتعداد الصفيحات. يعد تعداد الصفيحات الأقل من 50,000/dl مضاد استطباب نسبي للجراحات، ومن المقبول في الجراحات الجلدية INR أقل من 3.5 في أسبوع الجراحة.[298] تجمع معظم التوصيات الحالة على عدم إيقاف الأدوية المضادة للتخثر، أو الأدوية المضادة للصفيحات قبل الجراحات الجلدية، حيث خطر الخثار الكارثي أكبر بكثير من خطر النزف.[299] يوصى فقط في حال الاستخدام الشخصي، وغير الموصف من قبل طبيب ايقاف كل من ASA لـ 7 إلى 10 أيام قبل الجراحة.[300]

يجرى بعد ذلك الفحص السريري، طبعاً معظم المرضى خضعوا لخزعة جلد سابقة لتأكيد التشخيص، إلّا أنه من الممكن لدى المرضى عاليي الاشتباه بالتشخيص إجراء خزعة مجمدة لإثبات التشخيص يوم العمل الجراحي المحدد. وفي كل الحالات يجب توثيق موضع الورم، وقياساته، وتصويره، وتحت تأكيد المريض للاندفاع الصحيح.[301] يراجع تقرير المشرح المرضي من قبل جراح موس قبل الإجراء.[302] تفحص العقد اللمفية الناحية، وأي بنى تشريحية مجاورة للورم، وكذلك تراجع الاجراءات التصويرية الشعاعية، وفوق الصوتية **Ultrasound, Lymphoscintigraphy, Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), Positron Emission Tomography (PET)** المجراة للمرضى عاليي الخطورة لغزو البنى المجاورة، والنقائل.[303] تستدعي الحالات المعقدة استشارة متعددة الاختصاصات قبل الجراحة.[304]

تفحص العلامات الحيوية يوم الجراحة. اقترحت إحدى المراجعات الكبيرة إمكانية إجراء جراحات الجلد عندما الضغط الدموي الانقباضي لا يتجاوز 180 ملم زئبقي، والضغط الدموي الانبساطي لا يتجاوز 100 ملم زئبقي، بغياب مضادات استطباب أخرى للجراحة.[305] ارتفاع الضغط الدموي لقيم أعلى من المذكورة يستدعي تأجيل الجراحة.

يحتاج بعض المرضى للتهدئة الدوائية قبل الجراحة، ويستخدم مثلاً diazepam, alprazolam, midazolam. خلال الجراحة مركب midazolam يسبب النسيان، ويقلل اليقظة بدون آثار جانبية هامة. علماً أن الموافقة المستنيرة يجب أن تسجل قبل إعطاء أي حال للقلق.

4.3.2 تقنية الجراحة Surgical Technique

تجرى جراحة موس تحت التخدير الموضعي عموماً، في غرفة إجراءات طبية معدة للمرضى الخارجيين، ولا يشترط أن تكون غرفة عقيمة بدرجة غرف العمليات الجراحية في المشافي. ومعظم الحالات تجرى في شروط نظيفة أكثر منها عقيمة. أكد تحليل تلوي كبير عام 2016 ضم 12ألف مريض خضعوا لإجراءات جراحية جلدية، أو سنية، أو ضمن غرفة الاسعافات، أن العمل ضمن شروط نظيفة غير عقيمة كاف لإجراء القطع الجراحي، وإعادة البناء ، مع معدل انتان منخفض إلى حد كبير في الجلد، والانسجة الرخوة.[306] كما أكد سابقاً Rhinehart عام 2006 على عدم وجود فرق إحصائي هام في نسبة الإنتانات عند استخدام القفازات العقيمة، وغير العقيمة خلال جراحة موس الملاحظة التي تم تأكيدها لاحقاً .[307–309] يصر الكثير من الجراحين رغم تلك الملاحظات، على استخدام شروط العقامة التامة خلال الجراحة المجهرية البيانية.

الخطوة الأولى في MMS هي تحديد منطقة الخزعة الجلدية التي بني عليها التشخيص، للوهلة الأولى تبدو الملاحظة غير ذات قيمة، إلّا أن الممارسين لتلك الجراحة يعرفون تماماً أن منطقة الخزعة قد تكون غير واضحة أبداً خاصة بوجود فترة زمنية كبيرة بين الخزعة، ويوم الجراحة، وخاصة بوجود أرضية واسعة من التأذي الضيائي لمنطقة الجراحة، أو بوجود جراحات سابقة على منطقة الجراحة، أو عند إغفال الاجراءات التصويرة السابقة لمنطقة الورم.[301] خرجت إحدى الدراسات بنتائج ملفتة حيث فشل 16.6% من المرضى، و5.9% من الأطباء في تحديد المكان الصحيح للخزعة السابقة باستخدام الفحص السريري لوحده، وطبعاً تم تجاوز جميع الأخطاء عند استخدام الصورة الملتقطة سابقاً.[310] يتفق جراحو موس على أهمية التصوير الضوئي المعزز بالمخططات التشريحية لتحديد المكان الدقيق للخزعة.[311]

بعد تأكيد موقع الخزعة، يأخذ المريض وضعية الاستلقاء المناسبة لكشف مكان الورم. يستخدم قلم التحديد الجراحي ذو الحبر المناسب الذي لا يحمل خطر التسبب بوشم، ويحدد هامش الورم بشكل جيد باستخدام المسطرة، ويصور من جديد. هنا ننوه إلى ضرورة رسم هامش الورم قبل إجراء التخدير الموضعي. تحدد أيضاً حدود الوحدات التشريحية المجاورة، والتجاعيد لتسهيل عملية إعادة البناء للضياع المادي، وأيضاً قبل التخدير الموضعي.[312] تنظف منطقة العمل الجراحي، ويستخدم معظم الجراحين هنا محلول 4.0% chlorhexidine gluconate في كل مراحل القطع وإعادة البناء عدا في منطقة حول العين حيث يستخدم povidone–iodine of 7.5% to 10.0% .[313] يستخدم للتخدير الموضعي أو الناحي محلول 1% or 2% lidocaine with epinephrine 1:100,000 or 1:200,000والجرعة القصوى بدون ابنفرين 4.5 mg/kg ومع ابنفرين 7.0 mg/kg والذي وجد أنه آمن لكل المناطق التشريحية في معظم الحالات.[314]

الخطوة التالية بعد التخدير اختيارية حيث يختار الجراح تجريف الورم السطحي أو تركه، تتصف سرطانات الجلد شائكة الخلايا، وقاعدية الخلايا بمعظم حالاتها بالهشاشة، وبالتالي تجريفها يمكن الجراح من كشف الامتداد غير الواضع عيانياً. إلّا أن التجريف قد يزيد من مساحة الضياع المادي من جهة ومن جهة أخرى يقلل عدد مراحل الجراحة.[315–317] يمكن للجراح أيضاً قطع كتلة الورم البارزة بالمشرط الجراحي، و إجراء دراسة تشريحية مرضية عمودية لها لتحديد نمط نمو الورم، ومعايير الخطورة العالية.[318]

ترسم حدود الجراحة من 1–5 ملم حول الورم العياني حسب نوعه، ومن ثم يجرى القطع الجراحي غالبا بمشرط جراحي قياس 15# على الحافة الخارجية المرسومة مسبقاً، مع إمالة المشرط اجراحي بزاوية 30 لـ 45 درجة، وقطع الورم بشكل حاد، وبدون حركات منشارية حتى العمق المطلوب.[319, 320] يمكن توجيه النسج بالشق بالمشرط الجراحي لحافة النسيج، أو بالقطب، أو بنفسجية الجنسيان، أو زرقة المتلين.[321] يعامل النسيج المقطوع بحذر شديد، وذلك لوضع الخريطة التوجيهية الصحيحة. يمكن تحقيق الإرقاء الجيد باستخدام الضغط، أو باستخدام أنماط التخثير الكهربائي، ويفضل تأجيله حتى الوصول إلى سلامة الحواف، والاكتفاء بالضغط إن أمكن. ينتظر المريض في مكان هادئ مع ضماد مؤقت حتى إتمام الدراسة التشريحية المرضية التي تستغرق من نص ساعة إلى ساعتين.

4.3.3 تقنية تصميم الخريطة الجراحية Mohs Mapping

تربط خريطة الجراحة كل من المعلومات السريرية من موقع الجراحة، مع العينة المستأصلة، والدراسة التشريحية المرضية. دقة الخريطة أمر أساسي لتوجيه المراحل التالية في الجراحة لاستئصال بقايا الورم من حواف محددة، وليس على كامل محيط، وعمق الورم.[322] ينقل النسيج المستأصل لإجراء الدراسة التشريحية المرضية، وهنا يجب المحافظة دوماً على توجيهه. يمكن تقسيم الأورام الكبيرة إلى عدة أجزاء لتناسب حجم شريحة المجهر. يحمل تقسيم العينة خطراً أعلى لإيجابية كاذبة، أو سلبية كاذبة للحواف لذلك يجب تقسيم العينة لأقل عدد ممكن من الشرائح.[323] يتبع نظام ترقيم صارم على خريطة الجراحة. يلون النسيج، ويوجه على الخريطة، ويستعان بالرسم، أو التصوير الضوئي لحفظ التوجيه الصحيح، وربطه مع المنطقة التشريحية.[324, 325]

يوجد العديد من أنماط التلوين المستخدمة كما يمكن الاستغناء عن التلوين بمناورات خاصة في تقطيع النسيج.[321, 326, 327] يجب إرفاق الخريطة بأي ملاحظات عن وجود نسيج غضروفي، أو عظمي، أو نسيج تحت الجلد، أو فقدان للحافة البشروية. تنقل بعدها العينة مع الخريطة إلى تقني الجراحة المجهرية البيانية.[321]

4.3.4 تحضير النسيج المخبري Tissue Processing

تسمح تقنية المقاطع الطازجة المجمدة fresh frozen technique بدراسة كامل حواف القطع العميقة، والمحيطية، مما يميز MMS عن باقي الطرق الجراحية التقليدية. تستخدم الدراسة النسيجة التقليدية breadloaf technique، والتي يقطع فيها النسيج بشكل عمودي بفواصل متعددة على طول العينة، بالتالي نسبة الدراسة تتغير حسب عدد المقاطع وتتراوح بين 1% إلى 0.01% فقط من مجمل الحواف.[328] تسبب هذه الطريقة سلبية كاذبة بنسبة عالية، وبالتالي نكس أعلى. لا تعتمد MMS على دراسة الحواف بفواصل متباعدة وإنما على تقييم كامل 100% للحواف. تحتاج بعض الحالات الخطيرة إلى دراسة تقليدية بالبارافين إضافة إلى الدراسة بالمقاطع المجمدة الطازجة لإثبات النمط الورمي، وتحديد المرحلة، وتقييم معايير الخطورة العالية.[329]

توضع العينة في وسط إسْجاء Embedding medium على حامل مناسب متوافق مع جهاز القطع Microtome الموجود ضمن منظم التبريد Cryostat .[330] يتركب وسط الإسجاء عموماً من polyvinyl alcohol and polyethylene glycol الذي يعمل بشكل جيد ضمن الحرارة المنخفضة المطلوبة 15- إلى 30- درجة مئوية.[331] يجب تبريد العينة بسرعة لإن التبريد البطيء يسبب تشكل

كريستالات ومظاهر خادعة تحت المجهر.[332] توجه العينة نموذجياً بشكل مقلوب بحيث عمق العينة يقطع أولاً.[333] المقطع الأول يكون ممثلاً، وحقيقياً لكامل حواف العينة، ومعظم الجراحين يفضلون قراءة 3 لـ 6 مقاطع، وسماكة المقطع تتراوح بين 6- 5 ميكرون. بعد قطع كل الكتل النسيجية المجمدة، تلون الشرائح ومعظم المخابر تستخدم Hematoxylin–Eosin (H&E)، و 6% من المخابر يستخدم Toluidine blue لتقييم السَّرطانة قاعدية الخلايا.[334] تستخدم حالياً على نطاق واسع التلوينات المناعية الكيميائية النسيجية Immunohistochemical (IHC) وخاصة للورم القتاميني في المكان، والأورام العدوانية.[335] يستخدم مثلاً ,Melanoma antigen recognized by T cells (MART–1) للمساعدة في كشف الورم القتاميني في المقاطع المجمدة. ويستخدم Pancytokeratin كتلوين مناعي كيميائي نسيجي يمزج بين الكيراتين منخفض، وعالي الوزن الجزيئي لتمييز السَّرطانة شائكة الخلايا. يستخدم Carcinoembryonic antigen لكشف داء باجيت خارج الثدي. تعاد الشرائح بعد تحضيرها إلى المشرح المرضي الذي كثيراً ما يكون جراح موس مدرباً على دراستها.

4.3.5 التقييم التشريحي المرضي Histopathology Interpretation

أظهرت دراستان كبيرتان تَواؤُماً بنسبة 99% بين جراح موس المدرب، والمشرح المرضي الجلدي في دراسة المقاطع النسجية خلال MMS.[336, 337] يحدث انكماش النسيج بشكل مؤكد خلال التحضير المجمد، ويشكل 16.3% في عينات الجذع، و10.2% في عينات الرأس، والعنق، وأي زيادة عن تلك القياسات المتوقعة تكون نتيجة خطأ في التحضير.[338] تدرس المقاطع بنفس الترتيب الموضع ضمن الخريطة، ويجب أن تحوي بشرة وأدمة وإن أمكن شحم تحت الجلد، وبدون تراكب للطبقات في الشريحة.[330] أي حافة مصابة تسجل على خريطة الجراحة، كما تسجل أي مناطق تكلس، أو غزو حول عصبي، أو وعائي، أو لمفاوي، أو ندب، أو أي ورم مصادف. يجب أن تدرس المقاطع الأفقية بعناية حيث المقاطع الأفقية للأجربة الشعرية والقنازع البشروية تقلد الجزر الورمية.[339] قد تنبئ الرشاحة الالتهابية بورم قريب لذلك يجب إجراء مقاطع نسيجية إضافية أبعد عند ظهور هذه الرشاحة في المقطع النسيجي المدروس. أظهرت إحدى الدراسات أن السبب الأشيع للنكس بعد الجراحة MMS هو عدم استئصال نسيج إضافي عند ظهور رشاحة التهابية كثيفة.[340–342] وجد مسح أجري عام 2013 أن معظم الجراحين يكتفون بدراسة 4 مقاطع سليمة لتأكيد سلامة الحافة المعنية.[343]

4.3.6 المراحل المتتالية Subsequent Stages

يتم قطع منطقة البقيا الورمية بناء على توجيه خريطة موس مع إضافة 1–2ملم من جلد سليم ظاهرياً في حال كانت الإصابة جانبية، يعامل النسيج الجديد المستأصل بنفس الطريق للنسيج الأولي من حيث التوجه، والربط بخريطة، والتلوين، والتجميد، والقطع، والقراءة التشريحية المرضية. تدعى كل حلقة بمرحلة موس Mohs stage. يبلغ العدد الوسطي للمراحل في السَّرطانة قاعدية الخلايا، والسَّرطانة شائكة الخلايا وسطياً 1.92 و 1.66 لاستئصال كامل الورم.[344] تتطلب أورام الأنف، والأذن عدد أكبر من المراحل. يقاس الضياع المادي، ويصور بعد تأكيد استئصال الورم الكامل ويجرى غاليا الإصلاح النهائي للضياع المادي في نفس اليوم.

4.4 الاختلاطات Complications

بلغت نسبة الاختلاطات في دراسة كبيرة متعددة المراكز ضمت 20 ألف MMS، 0.72% معدل اختلاطات عام و0.02% اختلاطات خطيرة، وبدون أي وفيات.[345] تعزى معظم الاختلاطات بعد الجراحة إلى جراحة إصلاح الضياع المادي أكثر من جراحة استئصال الورم بحد ذاتها. تتضمن الاختلاطات الموثقة الإنتان، والنزف، وتشكل الاورام الدموية، ونخر الجلد، والندب الانكماشية، والضخامية، والنتائج التجميلية غير المرضية. يمكن السيطرة على معظم تلك الاختلاطات بضبط الجراحات التصنيعية، والعناية بالجرح بعد الجراحة.

4.5 استخدام جراحة موس Use Of Mohs Surgery

Mohs Surgery for Nonmelanoma Skin Cancer & Melanoma in Situ

تحقق MMS نتائج ممتازة في علاج سرطانات الجلد غير الميلانوما، ويصل معدل الشفاء في السَّرطانة قاعدية الخلايا 98%–99% مقارنة بـ 91%–95% باستخدام التقنيات غير MMS.[287, 346] وبالنسبة للسرطانة قاعدية الخلايا الناكسة يبلغ المعدل 94%–98% مقارنة بـ 80% –88% .[346–348] تعد MMS الخيار العلاجي الأمثل للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة، أو عندما يكون الحفاظ على النسيج السليم المحيط بالورم أمراً مهماً.[349, 350]

تمتلك MMS أفضلية شفاء كبيرة مقارنة بباقي العلاجات عند الحديث عن السَّرطانة شائكة الخلايا في الجلد. أوضح دراسة بناء على MMS إن الهامش المطلوب للاستئصال الكامل NMSCs بنسبة 95% كان 4.75 ملم للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة و5 ملم للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة. وبالتالي اقترحت هوامش جراحية 8ملم و 13.25 ملم على التوالي.[351]

أخيراً نذكر أن الطريق بات مفتوحاً لتطوير MMS بما يتناسب مع خصوصية الميلانوما والبؤر الورمية القافزة فيها. مع تراكم الخبرة في استخدامها في الميلانوما اللابدة في المكان MIS Melanoma In Situ، خصوصاً مع التقدم التقني الذي أتاح استخدام التلوينات المناعية الكيميائية النسيجة كواسمات لتلك الأورام على المقاطع المجمدة بشكل آلي، ورفع دقة الكشف عن الخلايا الورمية المبعثرة في محيط الورم. أظهرت الدراسات التي عولجت فيها MIS باستخدام MMS أن هوامش الأمان الدنيا المطلوبة لتحقيق استئصال كامل بنسبة 98.9% هي 9 ملم وهذا يتعارض مع الممارسة الشائعة باستئصال 5ملم فقط هامش أمان سليم.[352] من الصعب كشف الخلايا الميلانية في المقاطع المجمد باستخدام H&E لذلك غالياً ما تدرس هذه المقاطع باستخدام IHC التي اتاحت تقييم الحواف بنسبة 100%.[352–357]

الأكثر استخداماً MART–1 والتلوينات الاخرى المستخدمة هي:

- Microphthalmia transcription factor (MITF).[306]
- Human melanoma black–45 (HMB–45), MEL–5.[335, 358]
- Desmoplastic melanoma (S–100) .[335]

بلغ معدل النكس في MIS المعالجة MMS 0–10%.[354] سجلت العديد من الدراسات معدل شفاء عالي عند معالجة الميلانوما باستخدام MMS المدعم بـ IHC.[355, 357] لكن استخدامها للميلانوما الغازية مازال محدوداً.[356] إن التعامل مع الميلانوما باستخدام IHC&MMS يحتاج لخبرة جراحية، وتشريحية مرضية خاصة، وكذلك لمخبر عالي التقنية.[354]

تعد MMS إجراء دقيق منهجي لعلاج سرطانات الجلد، يضمن دراسة كامل حواف القطع الجراحي، والحفاظ على أكبر قدر من النسيج السليم للوصول إلى أعلى نسب شفاء وأقل معدل نكس، وأفضل نتائج تجميلية ممكنة. بالتالي يقدم جراح موس قيمة مضافة كبيرة للمقاربة متعددة الاختصاصات عند علاج أورام الجلد.

القسم العملي

Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.

— Sir **W**illiam Osler

5 تصميم البحث

SECTION 5: Research Design and Methodology

5.1 هدف البحث:

المقارنة بين طريقتين للعلاج الجراحي لأورام الجلد غير الميلانية. الطريقة التقليدية بحواف أمان تتجاوز الورم العياني، مسبقة التحديد حسب توصيات NCCN والتقييم التشريحي المرضي الروتيني، وطريقة الجراحة المجهرية البيانية التي تعتمد على تقييم تشريحي مرضي كامل لحواف الاستئصال باستخدام المقاطع المجمدة وتوسيع الاستئصال في منطقة الحواف المصابة في عمل جراحي واحد. من حيث النكس الورمي في مدى المراقبة المتاح على ألا يقل عن سنة، ودراسة مثالية الحواف النسيجية في الجراحة التقليدية، وحساب حواف الاستئصال في الجراحة البيانية، ومقارنة حجم الضياع المادي بكلا الحالين، وفائدة تنظير الجلد في تحديد حواف الورم غير العيانية. وصولاً لإثبات إمكانية وفائدة استخدام الجراحة المجهرية البيانية على مدى واسع في تدبير سرطانات الجلد غير الميلانية، وفائدة منظار الجلد في تحقيق تصفية ورمية أمثل.

5.2 أهمية البحث:

تعتبر أورام الجلد الظهارية مشكلة صحية واسعة الانتشار، وخاصة في بلادنا حيث عدد الأيام المشمسة المرتفع، ومن جهة أخرى غياب برنامج وطني للمسح والكشف المبكر عن هذه الأورام، وما يفاقم المشكلة هو طرق العلاج التقليدية، والتي تعتمد إما على الاستئصال الواسع المهدد للوظيفة والشكل، أو الاستئصال المقلّ الذي يحمل خطورة عالية للنكس الورمي، ومن هنا تأتي أهمية بحثنا الذي يضمن طرقاً جراحية دقيقة، ويحدد المدى المطلوب للاستئصال سواء بوجود، أو غياب الجراحة عالية الدقة المدعمة بالمقاطع المجمدة،

ويشكل البحث فرصة لتدريب كادر واسع من الأطباء على أسس الجراحة المجهرية البيانية مما يمهد الطريق لانتشار هذا النوع من الجراحة الدقيقة، وتوطينها في بلدنا.

5.3 المواد والطرق:

5.3.1 نوع الدراسة:

دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة غير معماة

RCT: *Randomized Controlled Trial (open study)*

تصنف RCT تبعاً لعدة متغايرات في التصميم والهدف وهي:

- تصميم البحث Study Design (متوازية Parallel–group ومتقاطعة Crossover وعنقودية Cluster وعاملية Factorial).
- نتيجة الفعالية Outcome of Interest (دراسات تفسيرية Explanatory وواقعية Pragmatic).
- النظرية Hypothesis (دراسات التفوق Superiority وعدم الدونية Noninferiority والتكافؤ Equivalence).

نذكر أن دراستنا من حيث التصميم كانت من نمط المجموعات المتوازية Parallel-group، ومن حيث النظرية كانت دراسة تفوق Superiority، وفيما يخص نتيجة منظار الجلد في تحديد حواف الاستئصال التقليدية كانت دراسة فعالية Outcome of Interest.

يمر هذا النوع الدراسات بعدة مراحل هي الإدخال Enrolment والتخصيص Allocation والمداخلة Intervention والمتابعة Follow-up وتحليل البيانات Analysis. إنّ إتباع القواعد الخاصة بـRCT أمر بالغ الأهمية لضمان نجاحها وموثوقية نتائجها. نذكر من معايير الجودة لهذه الدراسات عملية إخفاء التخصيص Allocation concealment وهي العملية التي تحمي العشوائية Randomization، وفيها نضمن عدم معرفة الطبيب، والمريض نوع المداخلة التي ستطبق على المريض، والتي تتكفل خوارزميات العشوائية بانتقائها عند دخول المريض ضمن عينة البحث. إن مراعاة شروط العشوائية الجيدة التي تمنع توقع تتالي الإدخال ضمن أذرع البحث، كما يحدث عند استخدام الأرقام الفردية والزوجية، يضمن ضبط انحياز الإنتقاء

Selection bias الذي يضعف موثوقية نتائج الدراسة. لذلك اخترنا طريقة البطاقات المغلفة مع ضبط معدل العشوائية Permuted block randomization 2:1، سجل على البطاقات نمط المداخلة الجراحية، بشكل مبسط عن تقنية المغلفات المرقمة العاتمة المتسلسلة المختومة Sequentially Numbered, Opaque, Sealed Envelopes (SNOSE).[359]

5.3.2 عيّنة البحث:

شملت الدراسة المرضى المرشحين لعملية استئصال سرطانة جلدية لا ميلانية في مستشفى الأمراض الجلدية الجامعي بدمشق خلال فترة الإدخال بين عامي 2018 – 2020، تم حساب حجم العينة بما لا يقل عن 80 حالة، أي 40 حالة في كل ذراع من ذراعي الدراسة، تم حساب حجم العينة بمساعدة برنامج PASS 16 الخاص بحساب حجم العينة. علماً أن حجم العينة بلغ 166، وهو رقم كاف لإجراء الاختبارات الإحصائية المطلوبة.

5.3.3 الاعتبارات الأخلاقية:

أخذت موافقة المرضى المستنيرة من خلال الاستمارة المرفقة في الملحق قبل دخولهم الدراسة، وروعيت كل الاعتبارات الأخلاقية من حيث السرية ومبدأ عدم إلحاق الأذى بالمريض والطواعية وحرية الخروج من الدراسة دون أي انعكاسات على الرعاية الطبية المقدمة وحق المريض في حجب بياناته من الدراسة. علماً أن إدخال المريض ضمن جراحة مجهرية بيانية لورم جلدي يعد الإجراء المثالي والأكثر أخلاقية من حيث النتيجة الجراحية، وتطوير برنامج جراحة مجهرية بيانية سيقي المريض كما بينت الدراسات العالمية من النكس الورمي ومن العيوب الوظيفية والجمالية التي تصاحب الاستئصال التقليدي الواسع للورم مع حواف أمان واسعة عمياء. تحمل الـ RCT بعض الاعتبارات الأخلاقية الخاصة بها يجب مناقشتها مع المريض، فبعضهم يظن أن الدخول في الدراسة سيتيح له فرصة شفاء أكبر من مرضه بما يوحي بعدم فهم الفرق بين البحث والعلاج، وقد وضح هذا المفهوم الخاطئ. راعينا في بحثنا مبادئ إعلان هلسنكي.

5.3.4 الأجهزة المستخدمة:

- جهاز القطع المجمد للعينات النسيجية المجمدة: Leica CM1900 Cryostat ®
- جهاز منظار جلد يدوي: Welch Allyn EpiScope ® Skin Surface Microscope

5.3.5 كيفية إجراء الدراسة:

دراسة تجريبية عشوائية مضبوطة لمراجعي مستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي في دمشق، والذين اشتبه إصابتهم بأورام جلدية ظهارية الطبيعة، وبشكل خاص كل من سرطانة الجلد قاعدية الخلايا، وشائكة الخلايا، واستطب لديهم إجراء خزعة جلدية للتشخيص، وتم تأكيد التشخيص نسيجياً.

جميع المرضى المشاركين في البحث سيجرى لهم فحص سريري، وفحص بمنظار الجلد وتأكيد قابلية المريض للجراحة تحت التخدير الموضعي مع تحديد حواف الاندفاع الجلدي المشتبه العيانية، وحوافه المشاهدة بمنظار الجلد، وتسجيل موجودات منظار الجلد. في حال الاشتباه السريري، والتنظيري العاليين بورم جلدي يوجه المريض لإثبات التشخيص بخزعة نسيجية نموذجية، وسيجرى لهم فحص للعقد اللمفية الناحية، وفي حال الاشتباه بنقائل ستجرى الإجراءات التصويرية المناسبة لتحديد مرحلة الورم، وسيتم استبعاد أي مريض لديه نقائل مثبتة أو مشتبهة، وتوجيهه للعلاج المناسب. في نهاية البحث سنكون قادرين على الإجابة على فرضية البحث: "هل تتفوق الجراحة البيانية الحديثة على الجراحة التقليدية في علاج أورام الجلد غير الميلانية من حيث النكس، ومساحة الضياع المادي، وحواف الأمان، فائدة تنظير الجلد المشارك، وبالتالي توجيه الجراحين لاستخدام إحدى الطريقتين"

- ✓ **السبيل الجراحي المتبع:**

كان الطريق الجراحي موحداً في مراحله لدى جميع المرضى – كما ذكرنا سابقاً – وقام به نفس الفريق الجراحي. تم إجراء العمل الجراحي تحت التخدير الموضعي، وبعدها تمت الجراحة وفق المراحل التالية:

طريقة الاستئصال التقليدي: تم القطع بحواف أمان 5 ملمتر للسرطانة قاعدية الخلايا، و5 ملمتر للسرطانة شائكة الخلايا، وبعمق حتى النسيج تحت الجلد في المنطقة، ويتم إرسال الخزعة الاستئصالية للدراسة النسيجية.

طريقة الجراحة البيانية المجهرية: يتم قطع الورم بزاوية 45 درجة، وبحواف 2 ملمتر، ومن ثم أجريت المقاطع المجمدة، والتلوين السريع بالهيماتوكسلين إيوزين، ودراسة تشريحية مرضية لتحديد سلامة الحواف الموجهة مسبقاً على خريطة تشريحية ترسم من قبل الجراح، وأجري توسيع القطع حسب الحاجة للجهة المصابة محيطية كانت أم عميقة.

تم بعدها في كلا الطريقتين إغلاق الضياع المادي بنفس العمل الجراحي إن أمكن أو بعمل جراحي منفصل باستخدام الإغلاق المباشر أو الشرائح أو الطعوم، أخيراً تم إجراء الضماد، ومتابعة المريض بشكل دوري.

- ✓ **معايير الإدخال:**

1. المرضى المراجعين لمستشفى الأمراض الجلدية والزهرية الجامعي خلال فترة الدراسة، والمستطب لديهم إجراء خزعة جلدية نسيجية لتأكيد اشتباه بورم جلدي ظهاري شائك أو قاعدي الخلايا، وأوكد التشخيص نسيجياً لديهم.
2. قبول المريض الدخول في الدراسة، بعد اطلاعه على محاور الدراسة وفائدة البحث.
3. المريض قابل للعمل الجراحي الموضعي.
4. الاندفاع مستطب له الاستئصال الجراحي.
5. لا يوجد مضاد استطباب للتخدير الموضعي.

- ✓ **معايير الاستبعاد:**

1. رفض المريض.
2. عدم تحقق معايير الإدخال.
3. النقائل الورمية الناحية والبعيدة.

✓ **خطوات أساسية:**

1. الموافقة المطلعة
2. تأكيد نسيجي للسرطانة قاعدية وشائكة الخلايا
3. فحص عياني وتحديد حواف الاندفاع العيانية.
4. فحص بمنظار الجلد وتحديد المظاهر التنظيرية.
5. إجراء العمل الجراحي كما شرح سابقاً.
6. المتابعة اللاحقة لكشف النكس.
7. في كل مرحلة من مراحل الدراسة يتم استكمال جمع بيانات المريض.

5.3.6 جمع النتائج وتحليلها:

تم استخدام الجداول العشوائية والتكرارية، مع حساب النسب والمتوسطات التي تلخص المعطيات وتساعد على فهمها بشكل أفضل، كما استخدمنا المخططات البيانية التي تحول الأرقام من بيانات نظرية إلى معطيات مادية ملموسة. بعد ذلك تم تطبيق طرائق الإحصاء التحليلية لدراسة الاختلافات بين مجموعات المقارنة، وتم استخدام اختبارات **Cox Regression** – **Kaplan-Meier** – **Chi-Square** – **ANOVA** لإثبات وجود أو عم وجود اختلافات هامة إحصائياً، وقد اعتمدنا في دراستنا لتقدير الفروقات الإحصائية مستوى دلالة ألفا Significance Level Alpha 0,05، وهو المستوى المعتمد عالمياً في تقييم الدراسات.

وهكذا فإن أي قيمة لـ ***P***-value أعلى من05. يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة أو بتعبير أدق غير مهم إحصائياً، والعكس بالعكس، حيث أن قيمة الـ ***P***-value أقل من 05. لا يعتبر الفرق المشاهد من أجلها محض الصدفة، بل هو فرق حقيقي يمكن عزوه للخاصّة المدروسة المختلفة بين المجموعتين

اللتين تتم مقارنتهما (أي أنه مهم إحصائياً). تم استخدام منصة التحليل الإحصائي الأحدث SPSS 25 IBM و برنامج EXCEL 2010.

5.4 النتائج المتوقعة:

من المتوقع أن تؤدي العمليات الجراحية بالطريقة الحديثة البيانية المجهرية ، حيث يتم التشخيص أثناء العمل الجراحي للبقايا الورمية بالتقييم الفوري الكامل لحواف القطع بالمقاطع المجمدة، أن تعطي وقبل كل شيء نتائج مثالية من حيث الاستئصال الكامل للورم وتخفيض النكس، أما على صعيد نتائج الدراسة التنظيرية فمن المتوقع أن تكون حواف القطع المعتمدة على حواف الورم التنظيرية أكثر دقة من حواف الورم العيانية، وعليه فعند عدم توفر مركز مجهز بتقنية الجراحة المجهرية البيانية – والتي تعد من التقنيات المعقدة، وتحتاج لتجهيزات خاصة، وكادر جراحي وعلمي مؤهل– يجب عندها الاعتماد على الحواف التنظيرية والموجودات التنظيرية لتقدير حواف القطع. تأتي أهمية الجراحة المجهرية في الحفاظ على وظيفة منطقة الاستئصال والابتعاد قدر الإمكان عن الاستئصال الأعمى لحواف أمان واسعة عند عدم توفر الجراحة المجهرية. من المتوقع أن تتفوق الجراحة البيانية على الجراحة التقليدية بالنكس الورمي ومساحة الضياع المادي.

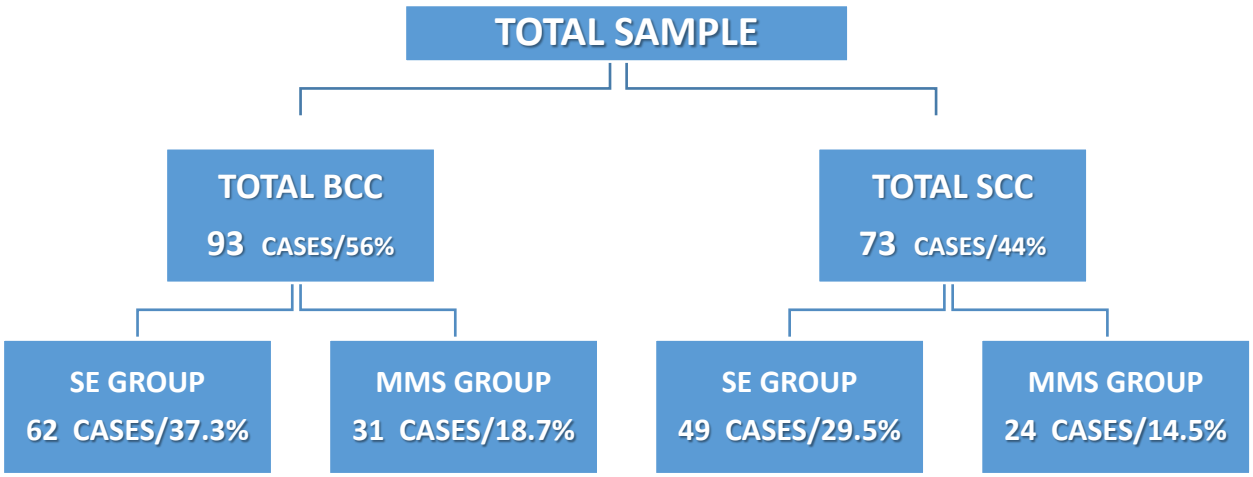
6 النتائج

SECTION 6: Descriptive Results and Analytical study

6.1 الدراسة الوصفية:

Chapter 1: Descriptive Results

توزعت عينة الدراسة الكلية ضمن أربع مجموعات. ضمت العينة 93 سرطانة قاعدية الخلايا، عولجت 62 منها بطريقة الجراحة التقليدية بنسبة 66.7% اصطلح تسميتها (SE–Bcc)، و31 حالة منها بطريقة الجراحة المجهرية البيانية بنسبة 33.3% (MMS–Bcc). ضمت العينة 73 سرطانة شائكة الخلايا عولجت 49 حالة منها بنسبة 67.1% بطريقة الجراحة التقليدية (SE–Scc)، و24 منها بطريقة الجراحة المجهرية البيانية بنسبة 32.9% (MMS–Scc).

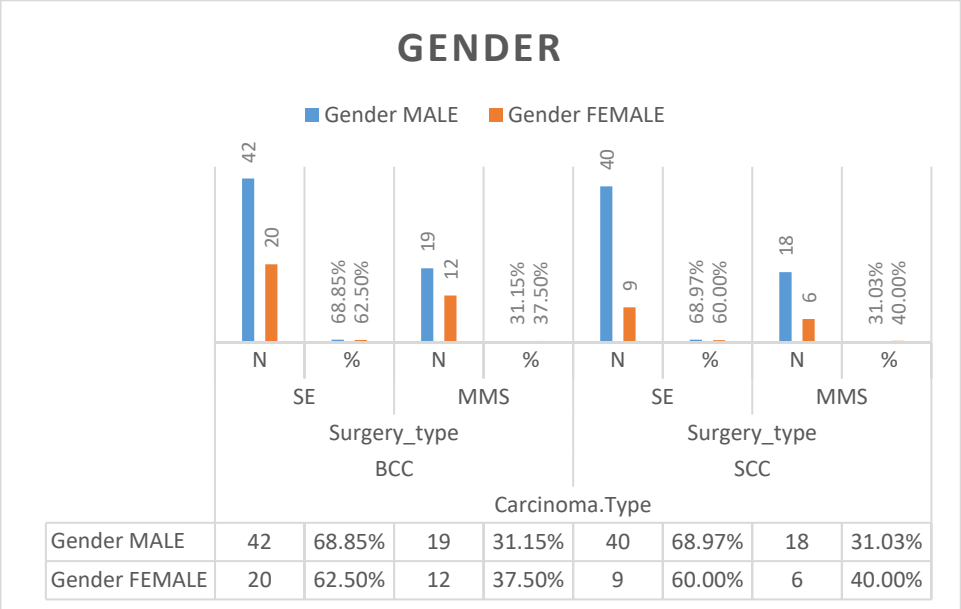


6.1.1 توزع العينة حسب الجنس:

توزعت عينة الدراسة الكلية إلى 47 أنثى بنسبة 28.3%، و119 ذكر بنسبة 71.7%. بلغ معدل الذكور للإناث 2.53، وكان معدل الذكور للإناث في مجموعة السَّرطانة قاعدية الخلايا 1.9، وفي مجموعة السَّرطانة شائكة الخلايا 3.8. عند تقسيم العينة إلى مجموعات تبعاً لنمط الورم، ونمط الجراحة المستخدم، وبتطبيق الاختبار الاحصائي **(Chi-square *P*=.24>.05)**؛ بالتالي لايوجد اختلافات إحصائية هامة في التوزع الجنسي بين مجموعات الدراسة الأربعة. كما هو موضح في الجدول والمخطط التاليين:

جدول 4: توزع العينة الكلية حسب الجنس.

		Frequency	Percent
Valid	MALE	119	71.7
	FEMALE	47	28.3
	Total	166	100.0



Gender MALE	42	68.85%	19	31.15%	40	68.97%	18	31.03%
Gender FEMALE	20	62.50%	12	37.50%	9	60.00%	6	40.00%

مخطط 1: توزع العينة حسب الجنس ضمن مجموعات الدراسة.

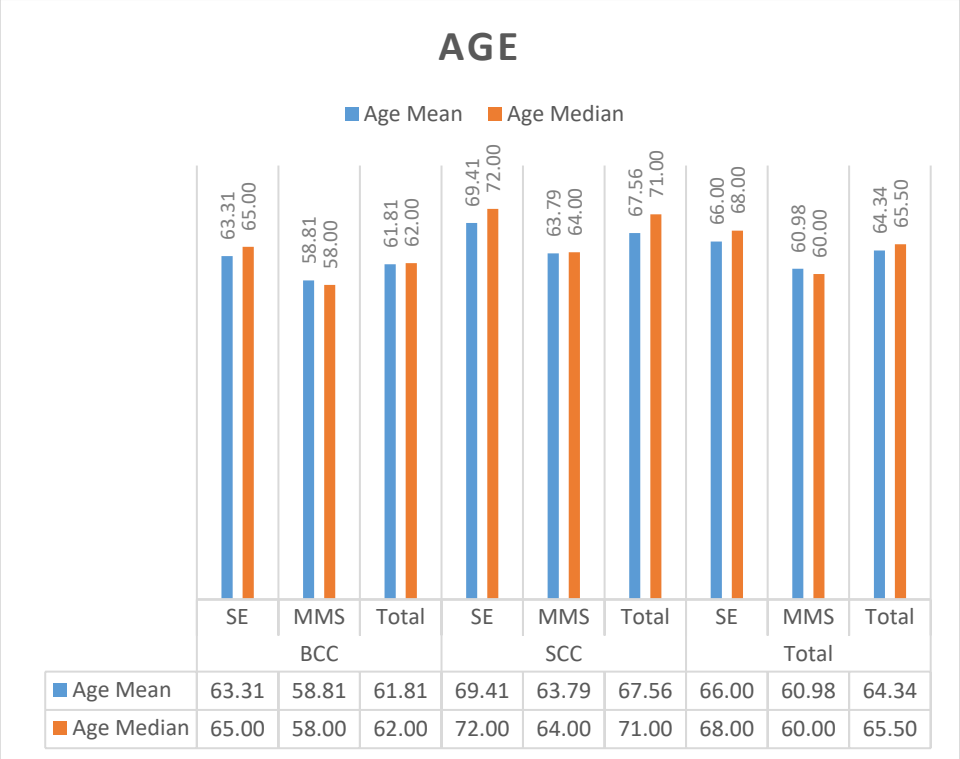
6.1.2 توزع العينة حسب العمر:

تراوحت أعمار المرضى في العينة الكلية بين 18و87 عام، وكان العمر الوسطي للتشخيص 66عام، بلغ متوسط أعمار المرضى في مجموعة MMS–BCC 58.81، ومتوسط أعمار المرضى في مجموعة SE– BCC 63.31 (**t-test *P*=.19**). بالمقابل بلغ متوسط أعمار المرضى في مجموعة MMS–SCC 63.79، وفي مجموعة SE–SCC 69.81 (**t-test *P*=.08**)؛ بالتالي لا فروقات هامة إحصائياً بين مجموعتي الجراحة في كل ورم تبعاً لمتوسط العمر. كما هو موضح في الجدول والمخطط التاليين:

جدول 5: توزع العينة حسب العمر.

Age

Carcinoma.Type	Surgery_type	N	Median	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
BCC	SE	62	65.00	18	87	63.31	11.501
	MMS	31	58.00	34	80	58.81	11.122
	Total	93	62.00	18	87	61.81	11.515
SCC	SE	49	72.00	22	87	69.41	14.223
	MMS	24	64.00	33	85	63.79	13.125
	Total	73	71.00	22	87	67.56	14.034
Total	SE	111	68.00	18	87	66.00	13.073
	MMS	55	60.00	33	85	60.98	12.178
	Total	166	65.50	18	87	64.34	12.965



	SE	MMS	Total	SE	MMS	Total	SE	MMS	Total
	BCC			SCC			Total		
Age Mean	63.31	58.81	61.81	69.41	63.79	67.56	66.00	60.98	64.34
Age Median	65.00	58.00	62.00	72.00	64.00	71.00	68.00	60.00	65.50

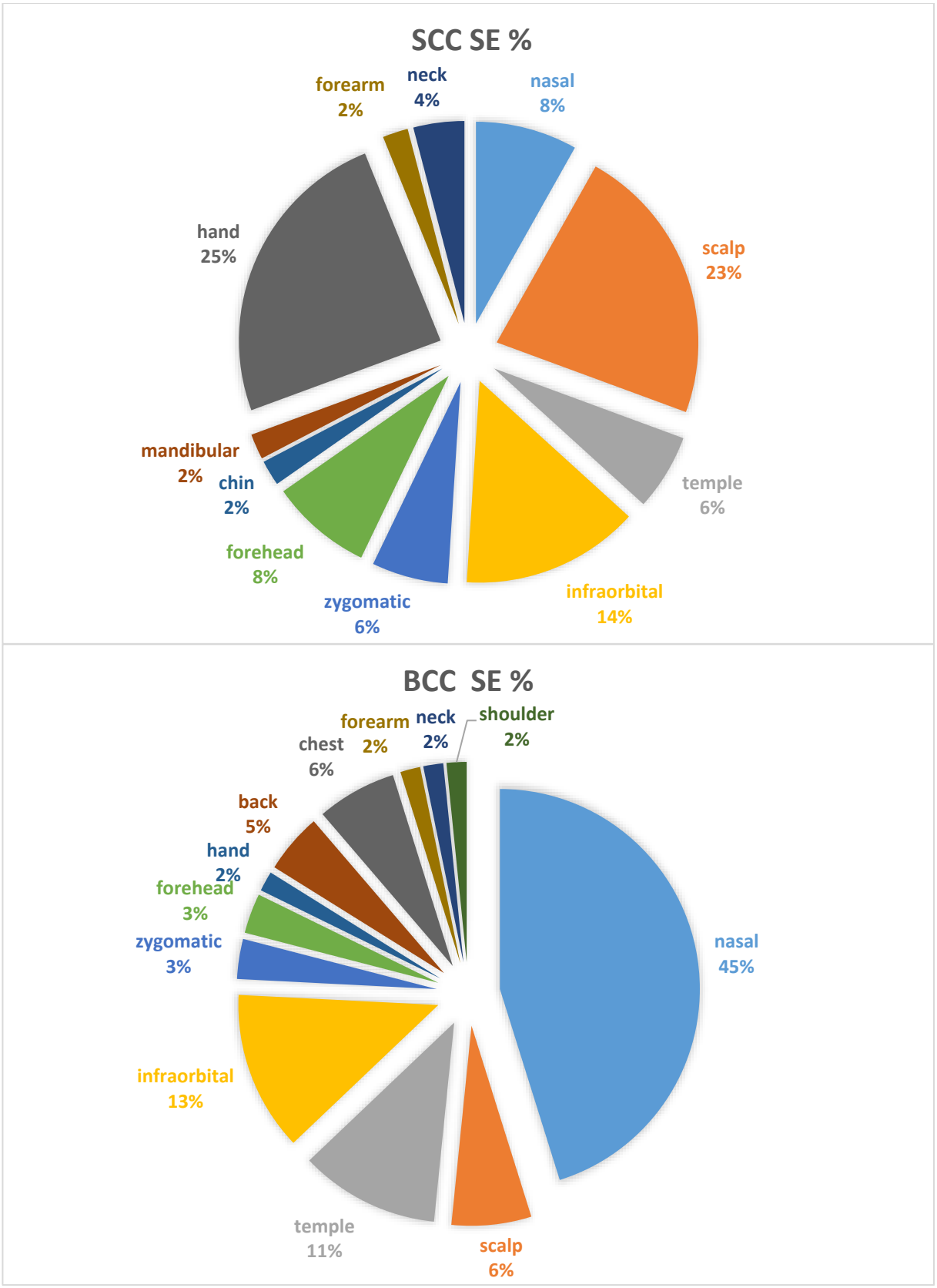
مخطط 2: متوسط ووسيط أعمار المرضى في مجموعات العينة الأربعة.

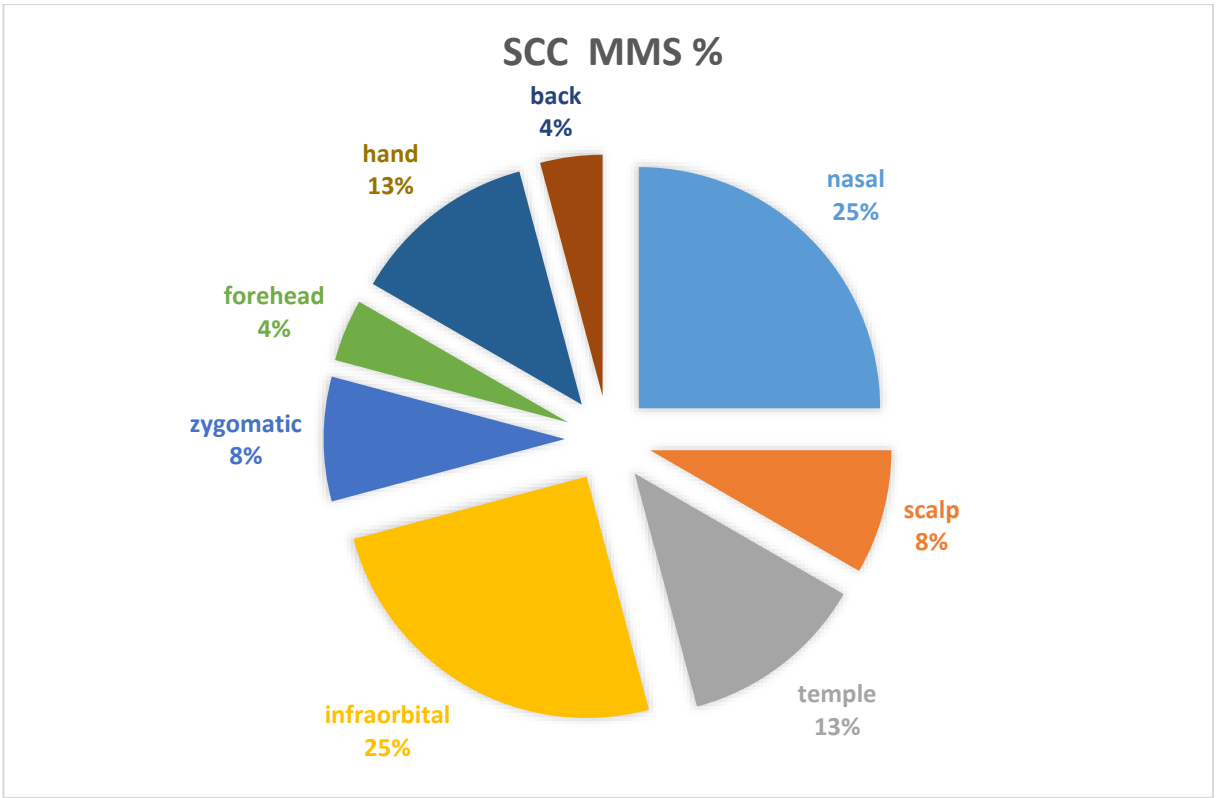
6.1.3 دراسة توزع العينة حسب موقع الورم:

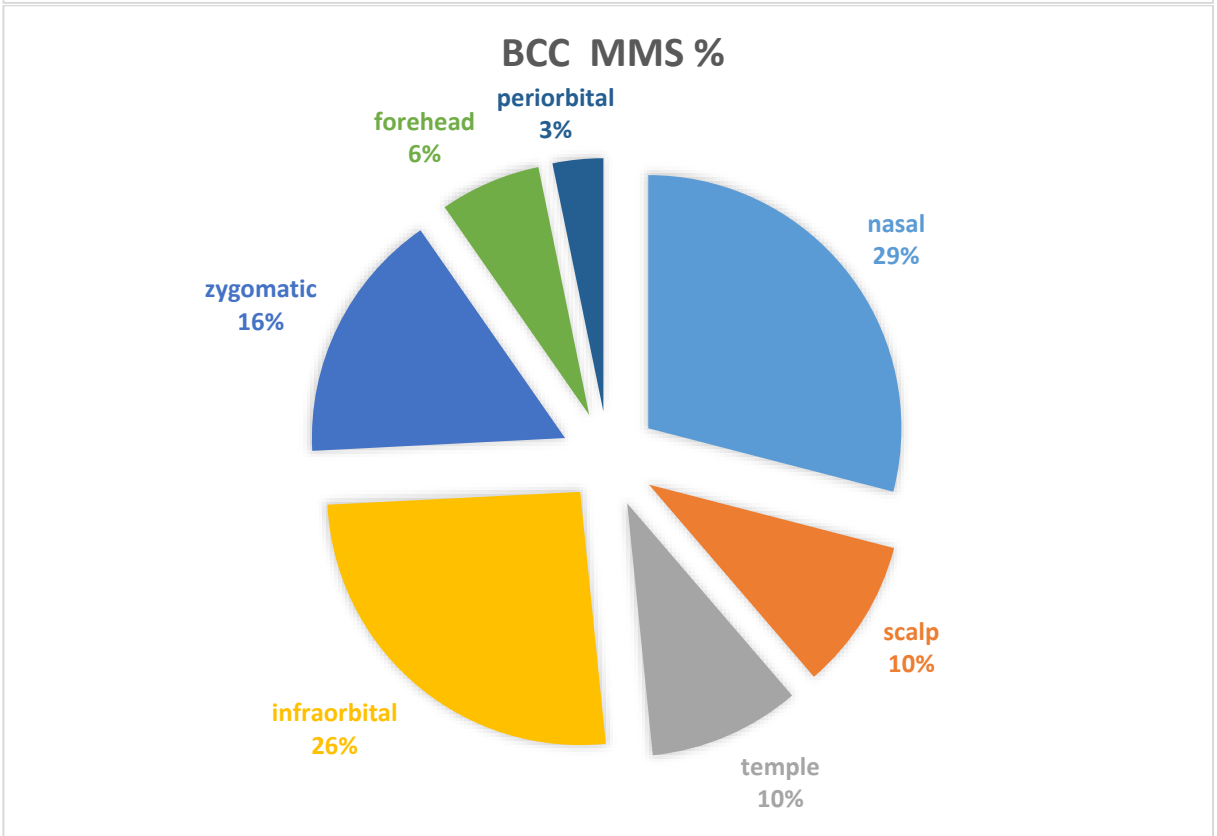
يوضح الجدول والمخططات التالية، الأعداد المطلقة والنسب المئوية لتوزع العينة، تبعاً لموقع الورم ونوعه ونوع الجراحة، من الملاحظ السيطرة العالية لحالات أورام الرأس وخاصة الأنف والفروة والمنطقة الصدغية والمنطقة تحت العين والوجنية. بتطبيق الاختبار الاحصائي (**Chi-square *P*<.001**)؛ بالتالي يوجد اختلافات إحصائية هامة في توزع مجموعات العلاج حسب موقع الورم.

جدول 6: توزع العينة حسب موقع الورم تبعاً لنوع الورم ونوع الجراحة.

		Carcinoma.Type							
		BCC				SCC			
		Surgery_type				Surgery_type			
		SE		MMS		SE		MMS	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Locations	nasal	28	45.2%	9	29.0%	4	8.2%	6	25.0%
	scalp	4	6.5%	3	9.7%	11	22.4%	2	8.3%
	temple	7	11.3%	3	9.7%	3	6.1%	3	12.5%
	infraorbital	8	12.9%	8	25.8%	7	14.3%	6	25.0%
	zygomatic	2	3.2%	5	16.1%	3	6.1%	2	8.3%
	forehead	2	3.2%	2	6.5%	4	8.2%	1	4.2%
	periorbital	0	0.0%	1	3.2%	0	0.0%	0	0.0%
	chin	0	0.0%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%
	mandibular	0	0.0%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%
	hand	1	1.6%	0	0.0%	12	24.5%	3	12.5%
	back	3	4.8%	0	0.0%	0	0.0%	1	4.2%
	chest	4	6.5%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%
	forearm	1	1.6%	0	0.0%	1	2.0%	0	0.0%
	neck	1	1.6%	0	0.0%	2	4.1%	0	0.0%
	shoulder	1	1.6%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%


SCC SE %
forearm 2%
neck 4%
nasal 8%
hand 25%
scalp 23%
mandibular 2%
chin 2%
temple 6%
forehead 8%
zygomatic 6%
infraorbital 14%
BCC SE %
forearm 2%
neck 2%
shoulder 2%
chest 6%
back 5%
hand 2%
forehead 3%
zygomatic 3%
nasal 45%
infraorbital 13%
temple 11%
scalp 6%





مخطط 3: توزع العينة حسب الموقع التشريحي للورم ضمن مجموعات العينة الأربعة.

6.1.4 دراسة أبعاد الورم:

قيست أبعاد الورم قبل الاستئصال، وهي محيط الورم ومساحته وبعداه الأساسيين ودرجة قرب الشكل من الشكل الدائري المنتظم؛ في محاولة لتحديد درجة الضياع المادي التالي لكلا نوعي الجراحة المستخدمين في الدراسة، ولاحقاً لتأكيد أهمية الجراحية البيانية في المحافظة على النسيج الحي السليم المجاور للورم. وبتطبيق الاختبار الإحصائي (**t-test *P*=.574**)؛ بالتالي لا يوجد اختلافات إحصائية هامة بين مساحات أورام مجموعات العينة.

- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة MMS–BCC 171.42 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 14.63mm
- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة SE–BCC 138.15 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 12.89mm
- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة MMS–SCC 236.85 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 16.27mm
- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة SE–SCC 164.16 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 14.30mm

جدول 7: المقاييس الملمترية لأبعاد أورام العينة

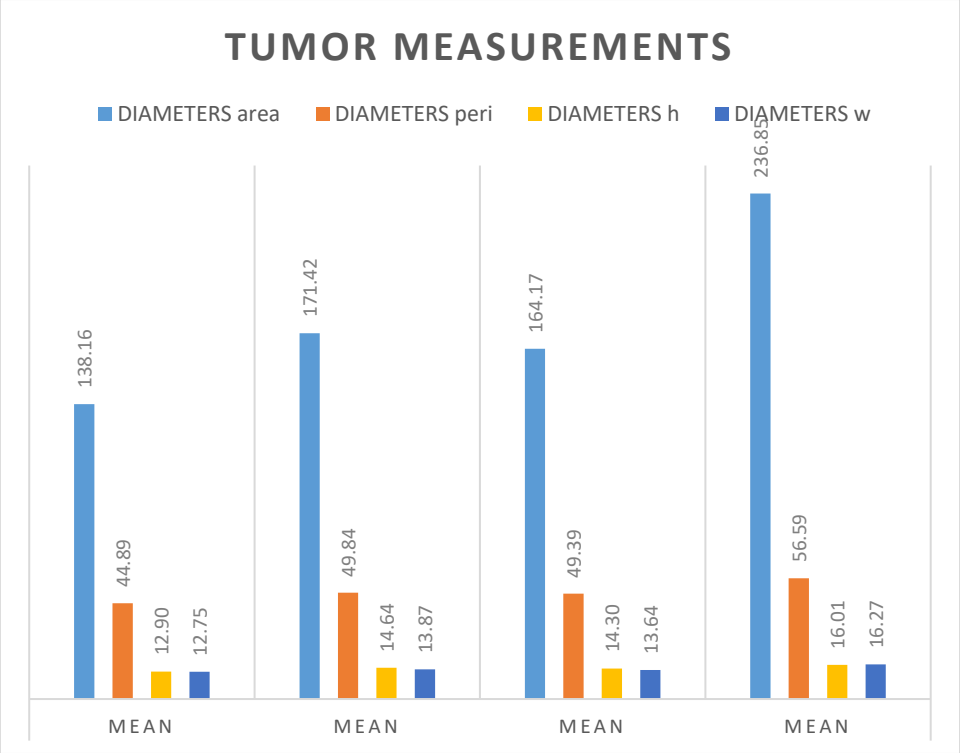
	Carcinoma.Type							
	BCC				SCC			
	Surgery_type				Surgery_type			
	SE		MMS		SE		MMS	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
area	138.16	86.41	171.42	134.85	164.17	96.17	236.85	299.33
peri	44.89	13.14	49.84	20.68	49.39	13.71	56.59	25.46
cir	.79	.07	.78	.08	.78	.08	.78	.08
h	12.90	3.92	14.64	6.83	14.30	4.27	16.01	7.30
w	12.75	4.25	13.87	4.96	13.64	4.30	16.27	7.88

***Area* مساحة الورم مقدرة ب الملمتر المربع**

***Peri* محيط الورم مقدر بالملمتر**

***Cir* النسبة المئوية لدائرية شكل الورم ضمن مسقطه ثنائي البعد**

***H– w* بعدا الورم ضمن محوريه الرئيسيين**



مخطط 4: القياسات الورمية العيانية قبل الجراحة ضمن مجموعات الدراسة الاربعة.

6.1.5 دراسة نمط التمايز النسيجي، والمتغايرات النسيجية حسب الخزعة التشخيصية:

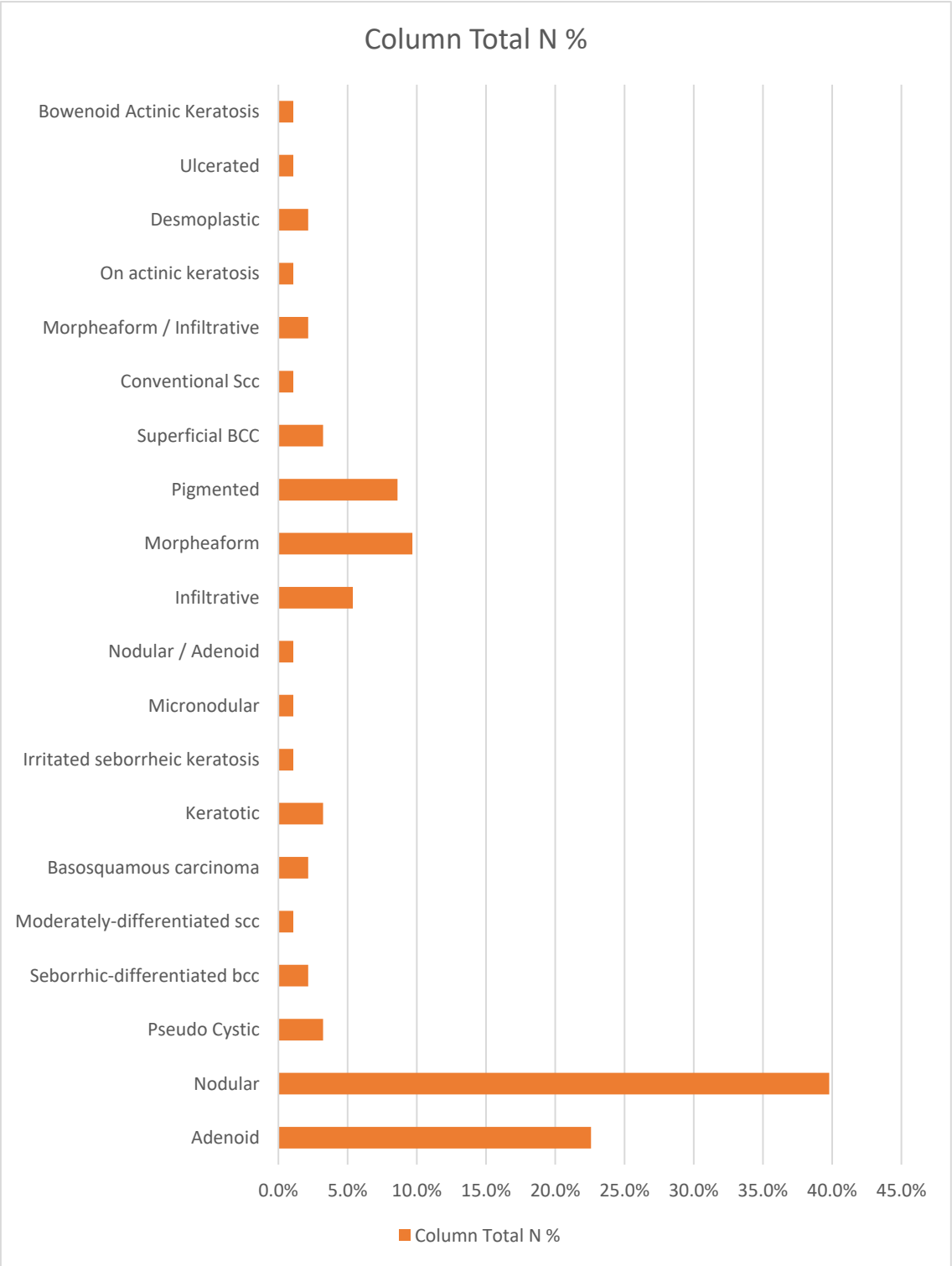
فيما يخص **السَّرطانة قاعدية الخلايا** شكل التمايز العقيدي النمط الأكثر مشاهدة في الخزعات التشخيصية بنسبة 39.8% تلاه النمط الغداني بنسبة 22.6%، وفيما يتعلق بالأنماط المتغايرة فقد سجل النمط القشيعي نسبة 9.7% والنمط المصطبغ نسبة 8.6% والنمط المرتشح نسبة 5.4% والنمط السطحي نسبة 3.2%.

سجلت أيضاً الصفات الباثولوجية الهامة المرافقة للورم، حيث سجل النمط الصلد في حالتين بنسبة 2.2% وسجل التقرح في حالة واحدة بنسبة 1.1% وسجل الترافق مع التقران السفعي في حالة واحدة بنسبة 1.1%.

كما هو موضح في الجدول، والمخطط التاليين:

جدول 8: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات التشخيصية.

		Count	N %
Differentiated.Feature.NMSC	Adenoid	21	22.6%
	Nodular	37	39.8%
	Pseudo Cystic	3	3.2%
	Seborrhic-differentiated bcc	2	2.2%
	Moderately-differentiated scc	1	1.1%
	Basosquamous carcinoma	2	2.2%
	Keratotic	3	3.2%
	Irritated seborrheic keratosis	1	1.1%
	Micronodular	1	1.1%
	Nodular / Adenoid	1	1.1%
Variant.NMSC	Infiltrative	5	5.4%
	Morpheaform	9	9.7%
	Pigmented	8	8.6%
	Superficial BCC	3	3.2%
	Conventional Scc	1	1.1%
	Morpheaform / Infiltrative	2	2.2%
Other.Pathology.Feature	On actinic keratosis	1	1.1%
	Desmoplastic	2	2.2%
	Ulcerated	1	1.1%
Other.Pathology.Feature1	Bowenoid Actinic Keratosis	1	1.1%

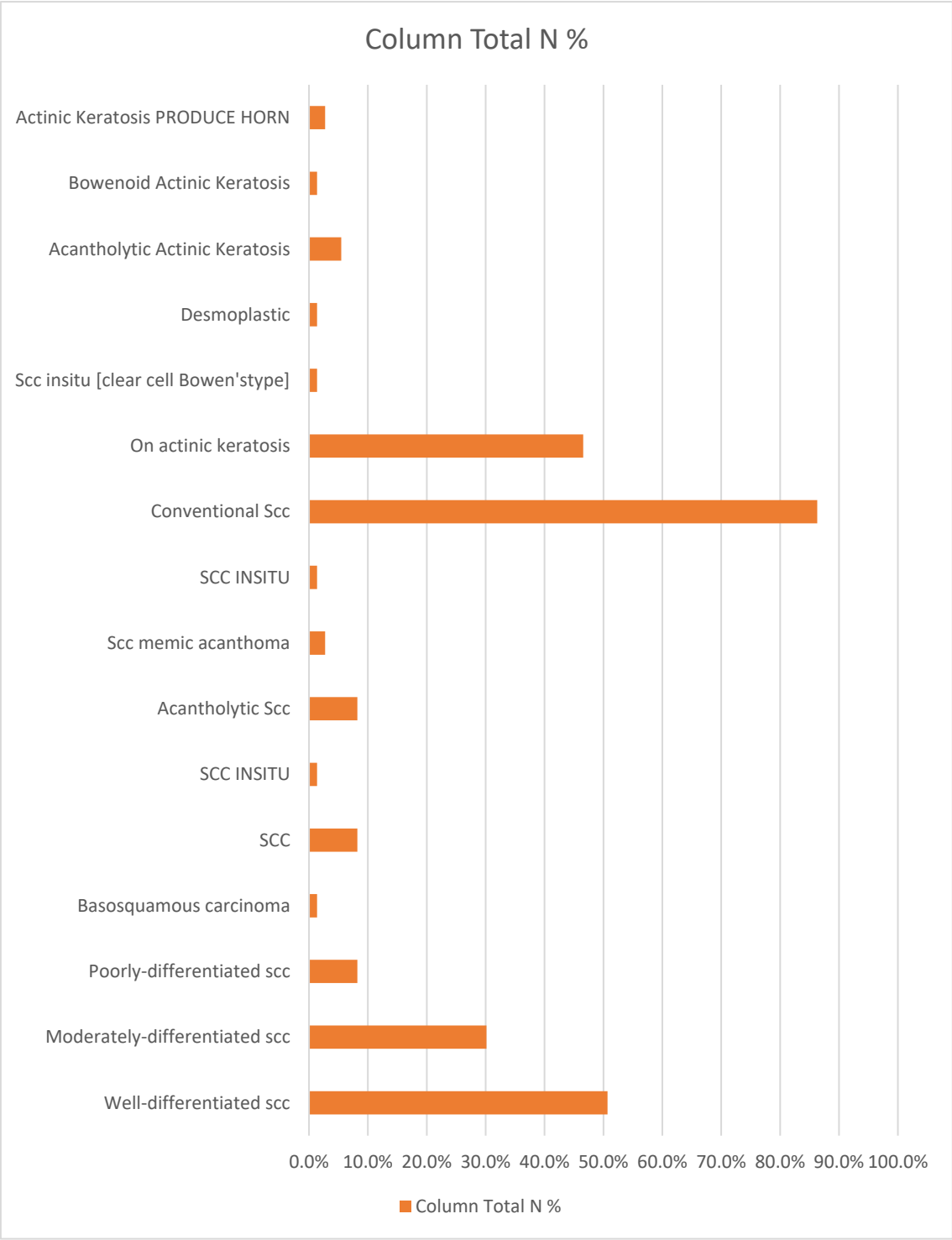


مخطط 5: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات التشخيصية.

فيما يخص **السَّرطانة شائكة الخلايا** شكل التمايز الجيد نصف الحالات تقريبا بنسبة 50.7% تلاه التمايز المتوسط بنسبة 30.1% ومن ثم التمايز السيئ بنسبة 8.2%، درست أيضاً الأنماط المتغايرة حيث شكل النمط الكلاسيكي 80.8% والنمط منحل الأشواك 8.2% والنمط المشابه للشوكوم القرني 2.7% والسَّرطان اللابدة في المكان 1.4%. الجدير بالذكر ترافق السَّرطانة شائكة الخلايا مع التقران السفعي في 46.6% من الحالات، ونذكر تسجيل حالة واحدة صلدة. كما هو موضح في الجدول والمخطط التاليين:

جدول 9: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات التشخيصية.

		Count	N %
Differentiated.Feature.NMSC	Well-differentiated scc	37	50.7%
	Moderately-differentiated scc	22	30.1%
	Poorly-differentiated scc	6	8.2%
	Basosquamous carcinoma	1	1.4%
	SCC	6	8.2%
	SCC INSITU	1	1.4%
Variant.NMSC	Acantholytic Scc	6	8.2%
	Scc memic acanthoma	2	2.7%
	SCC INSITU	1	1.4%
	Conventional Scc	63	86.3%
Other.Pathology.Feature	On actinic keratosis	34	46.6%
	Scc insitu [clear cell Bowen'stype]	1	1.4%
Other.Pathology.Feature1	Desmoplastic	1	1.4%
	Acantholytic Actinic Keratosis	4	5.5%
	Bowenoid Actinic Keratosis	1	1.4%
	Actinic Keratosis PRODUCE HORN	2	2.7%



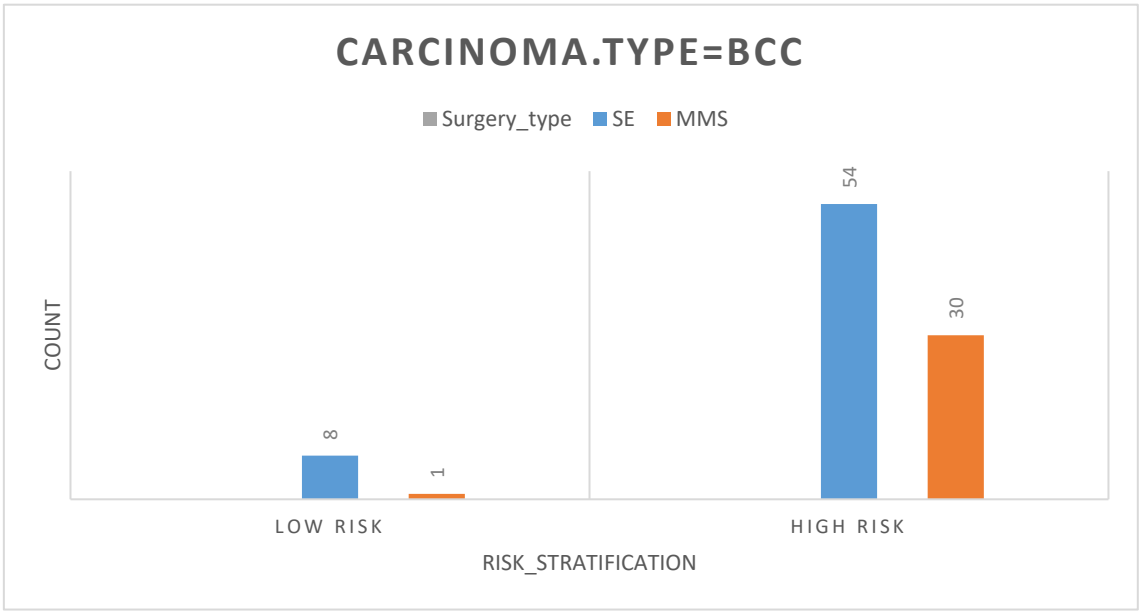
مخطط 6: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات التشخيصية.

6.1.6 دراسة درجة الخطورة الورمية حسب نظام NCCN:

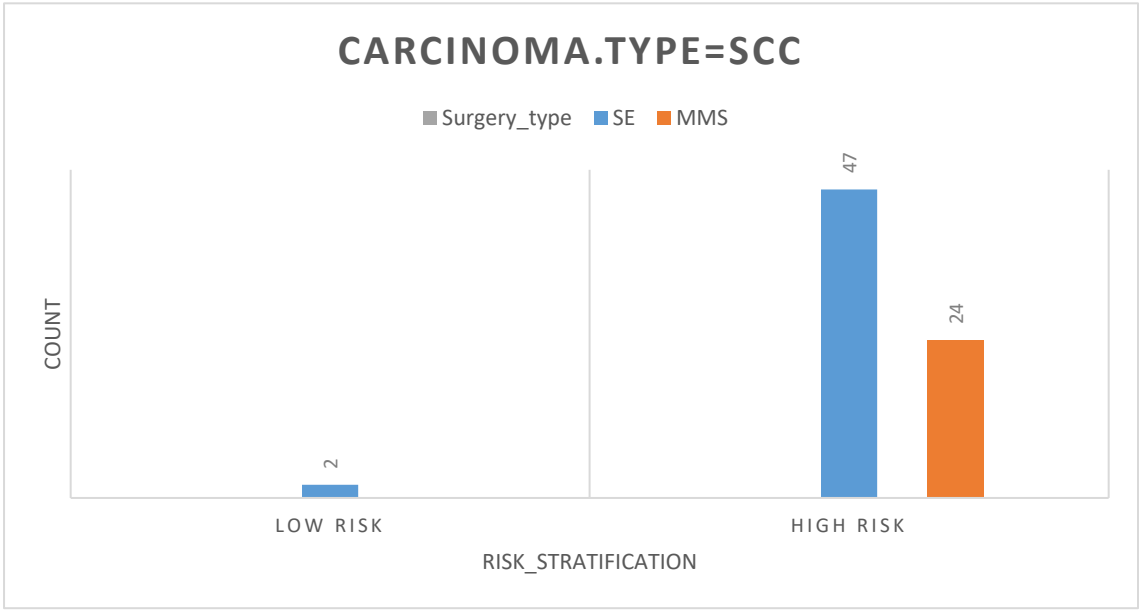
لوحظ أن غالبية الأورام كانت عالية الخطورة، ففي السَّرطانة قاعدية الخلايا 9 حالات فقط كانت منخفضة الخطورة بنسبة 9.67%، مقابل 84 حالة عالية الخطورة بنسبة 90.32%. بشكل مشابه في السَّرطانة شائكة الخلايا حالتان فقط كانتا منخفضتي الخطورة بنسبة 2.7%، و71 حالة عالية الخطورة بنسبة 97.3%. وبتطبيق الاختبار الاحصائي (**Chi-square *P*=.87**)؛ بالتالي لا يوجد اختلافات إحصائية هامة في التوزع.

جدول 10: توزع العينة حسب درجة الخطورة الورمية ضمن مجموعات الدراسة.

				Risk_Stratification					
				Low Risk		High Risk		Total	
				Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Carcinoma.Type	BCC	Surgery_type	SE	8	12.9%	54	87.1%	62	100.0%
			MMS	1	3.2%	30	96.8%	31	100.0%
			Total	9	9.7%	84	90.3%	93	100.0%
	SCC	Surgery_type	SE	2	4.1%	47	95.9%	49	100.0%
			MMS	0	0.0%	24	100.0%	24	100.0%
			Total	2	2.7%	71	97.3%	73	100.0%
	Total	Surgery_type	SE	10	9.0%	101	91.0%	111	100.0%
			MMS	1	1.8%	54	98.2%	55	100.0%
			Total	11	6.6%	155	93.4%	166	100.0%



مخطط 7: توزع السَّرطانة قاعدية الخلايا حسب درجة الخطورة الورمية



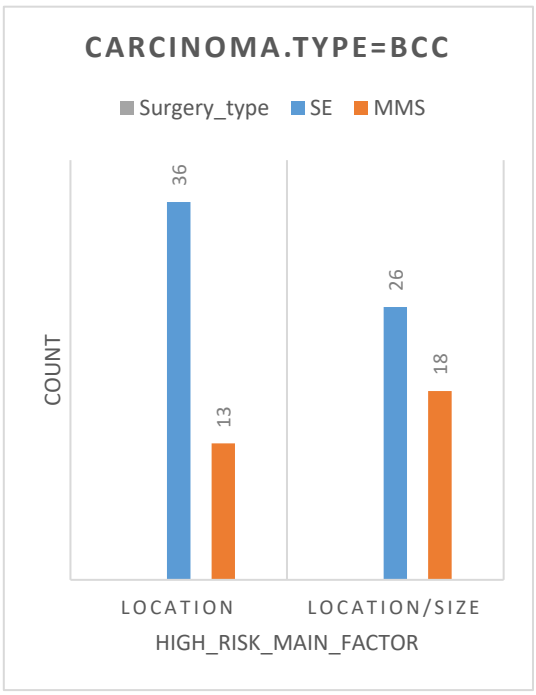
مخطط 8: توزع السَّرطانة شائكة الخلايا حسب درجة الخطورة الورمية

6.1.7 دراسة محدد الخطورة الورمية حسب نظام NCCN:

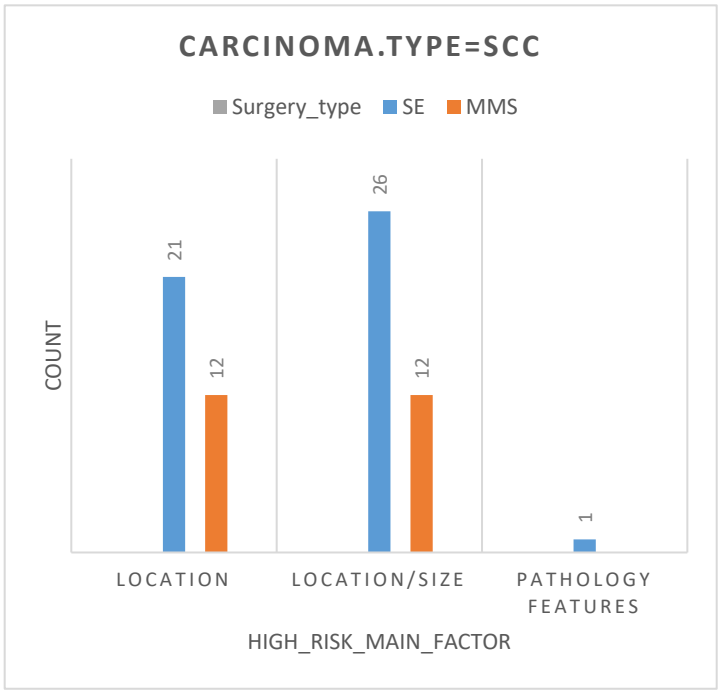
درس محدد الخطورة الورمية بحسب مشعرات الخطورة السريرية والنسيجية المذكورة في الجدولين (1و2) في معظم الحالات المدروسة كانت الصفات السريرة للورم كافية لتصنيفه كورم عالي الخطورة من حيث الموقع أو ارتباط الموقع مع قياس الورم الكبير. ففي مجموعة السَّرطانة قاعدية الخلايا شكل موقع الورم ضمن المناطق عالية الخطورة في الوجه معياراً كافياً لتصنيف الورم كعالي الخطورة في 49 حالة أي بنسبة 52.7%، بينما ارتباط الموقع متوسط الخطورة مع قياس ورمي تجاوز 10مم أدى إلى تصنيف عالي الخطورة لـ 44 ورم بنسبة 47.3%. بشكل مشابه في مجموعة السَّرطانة شائكة الخلايا كان الموقع كافياً لتصنيف 33 حالة 45.8% كأورام عالية الخطورة، واحتجنا إلى إضافة القياس إلى موقع الورم لتصنيفه كعالي الخطورة في 38حالة 52.8%، وفقط في حالة واحدة كانت مصنفة سريرياً كحالة منخفضة الخطورة ارتفع تصنيفها إلى عالية الخطورة بسبب المشعرات التشريحية المرضية، وبتطبيق الاختبار الاحصائي (**Chi-square *P*=.47**)؛ بالتالي لا يوجد اختلافات إحصائية هامة في التوزع.

جدول 11: توزع العينة حسب سبب التصنيف عالي الخطورة

				High_Risk_main_factor					
				Location		Location/Size		Pathology Features	
				Count	Row N %	Count	Row N %	Count	Row N %
Carcinoma.Type	BCC	Surgery_type	SE	36	58.1%	26	41.9%	0	0.0%
			MMS	13	41.9%	18	58.1%	0	0.0%
			Total	49	52.7%	44	47.3%	0	0.0%
	SCC	Surgery_type	SE	21	43.8%	26	54.2%	1	2.1%
			MMS	12	50.0%	12	50.0%	0	0.0%
			Total	33	45.8%	38	52.8%	1	1.4%
	Total	Surgery_type	SE	57	51.8%	52	47.3%	1	0.9%
			MMS	25	45.5%	30	54.5%	0	0.0%
			Total	82	49.7%	82	49.7%	1	0.6%



مخطط 9: توزع السَّرطانة قاعدية الخلايا حسب سبب التصنيف عالي الخطورة.



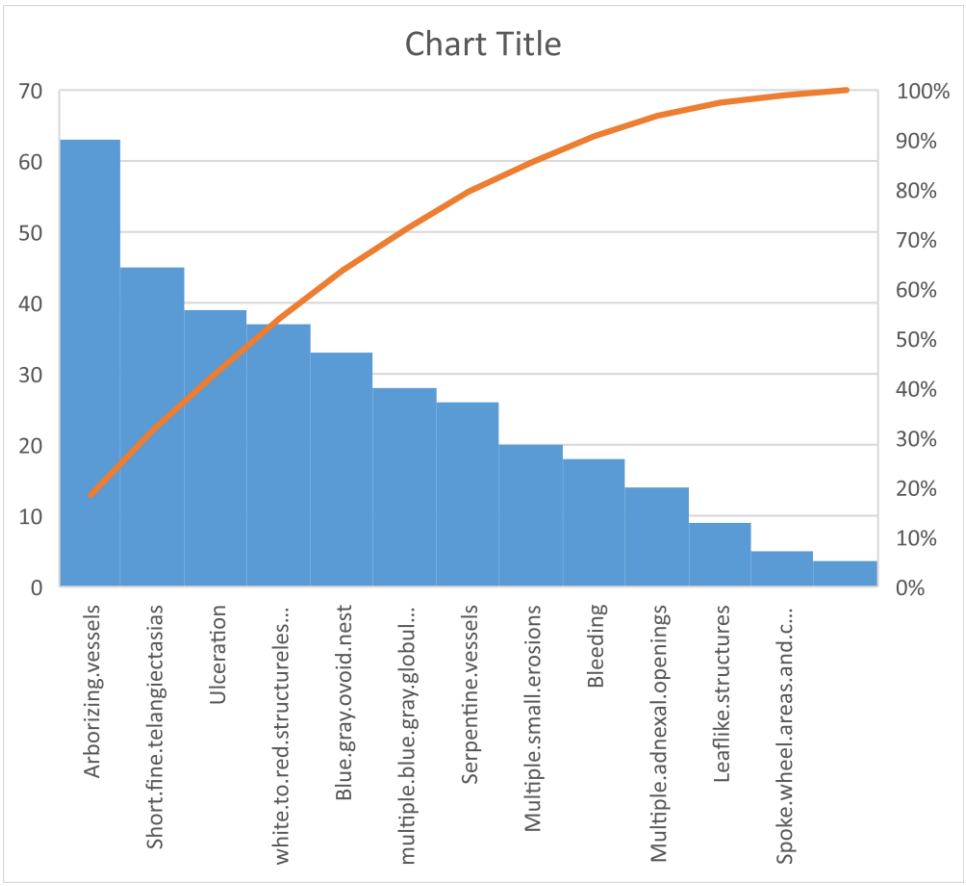
مخطط 10: توزع السَّرطانة شائكة الخلايا حسب سبب التصنيف عالي الخطورة.

6.1.8 دراسة المظاهر المشاهدة بمنظار الجلد:

فيما يخص **السَّرطانة قاعدية الخلايا** شكلت البنى الوعائية المتشعبة المظهر التنظيري الأكثر شيوعاً بنسبة 67.7%، تلتها التوسعات الشعرية الدقيقة القصيرة بنسبة 48.4%، وبالنسبة للبنى المصطبغة فقد ظهرت الأعشاش البيضوية الزرقاء الرمادية بنسبة 35.5%، في حين الكريات الزرقاء الرمادية ظهرت بنسبة 30.1%، لم تشاهد البنى الشبيهة بالورق سوى في 9.7%، والبنى الشبيه بالعجلة سوى في 5.4%. شوهدت بنى المجموعة التنظيرية الثالثة التي تتبع الائتكالات والتقرح والنزف على التتالي في 21.5% – 41.9% –19.4%. كما هو مبين في الجدول والمخطط التاليين.

جدول 12: المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا.

	Carcinoma.Type	
	BCC	
	Count	Column N %
Short.fine.telangiectasias	45	48.4%
Arborizing.vessels	63	67.7%
Serpentine.vessels	26	28.0%
Multiple.small.erosions	20	21.5%
Multiple.adnexal.openings	14	15.1%
Leaflike.structures	9	9.7%
Spoke.wheel.areas.and.concentric.structures	5	5.4%
Blue.gray.ovoid.nest	33	35.5%
multiple.blue.gray.globules.and.dots	28	30.1%
Ulceration	39	41.9%
Bleeding	18	19.4%

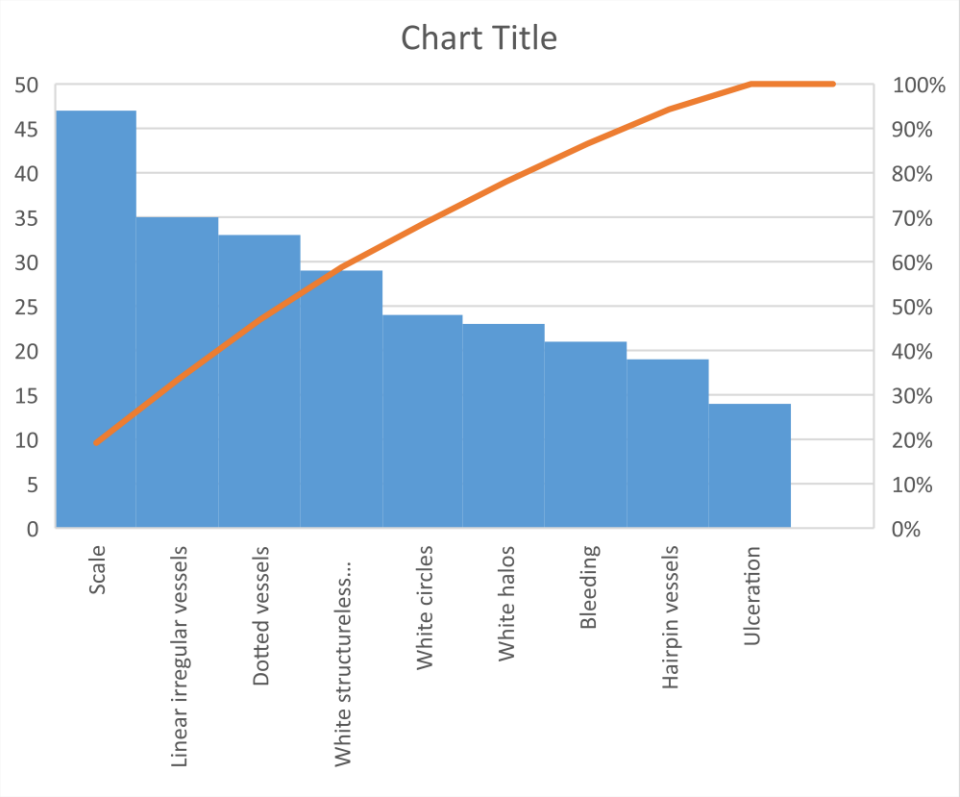


مخطط 11: المشاهدات التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا.

فيما يخص **السَّرطانة شائكة الخلايا** شكلت الوسوف المظاهر التنظيري الأشيع بنسبة 64.4%، وكانت في 61.7% من حالاتها ذات توزع مركزي. أما بالنسبة للبنى الوعائية شوهدت الأوعية النقطية بنسبة 45.2%، والأوعية الخطية المتعرجة بنسبة 47.9%. تركزت البنى الوعائية ضمن نموذجين حسب الموقع إما محيطي أو منتشر بالتساوي تقريباً، وكانت البنى الوعائية في الورم الواحد وحيدة الشكل في 55.2% من الحالات ومتعددة الشكل في 44.8% من الحالات. شكل اللون الأبيض المصفر اللون المسيطر في 45.2% بينما اللون الابيض في 30.1% وكان اللون الاحمر مسيطراً في 12.3% من الحالات. في حين شوهد النزف والتقرح في 28.8% – 19.2% على التتالي.

جدول 13: المشاهدات التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا.

		Carcinoma.Type SCC	
		Count	Column N %
Ulceration		14	19.2%
Bleeding		21	28.8%
Predominant.colour	White	22	30.1%
	White-yellow	33	45.2%
	Red	9	12.3%
	Combination	9	12.3%
Vessels.distribution	Diffuse	28	48.3%
	Peripheral	30	51.7%
Vessels.morphology	Monomorphous	32	55.2%
	Polymorphous	26	44.8%
Dotted.vessels		33	45.2%
Hairpin.vessels		19	26.0%
Linear.irregular.vessels		35	47.9%
Scale		47	64.4%
Scale.distribution	Diffuse	13	27.7%
	Central	29	61.7%
	Patchy	5	10.6%
White.halos		23	30.5%
White.circles		24	32.9%
White.structureless.areas		29	39.7%



مخطط 12: المشاهدات التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا.

الدراسة الوصفية لنتائج الجراحة:

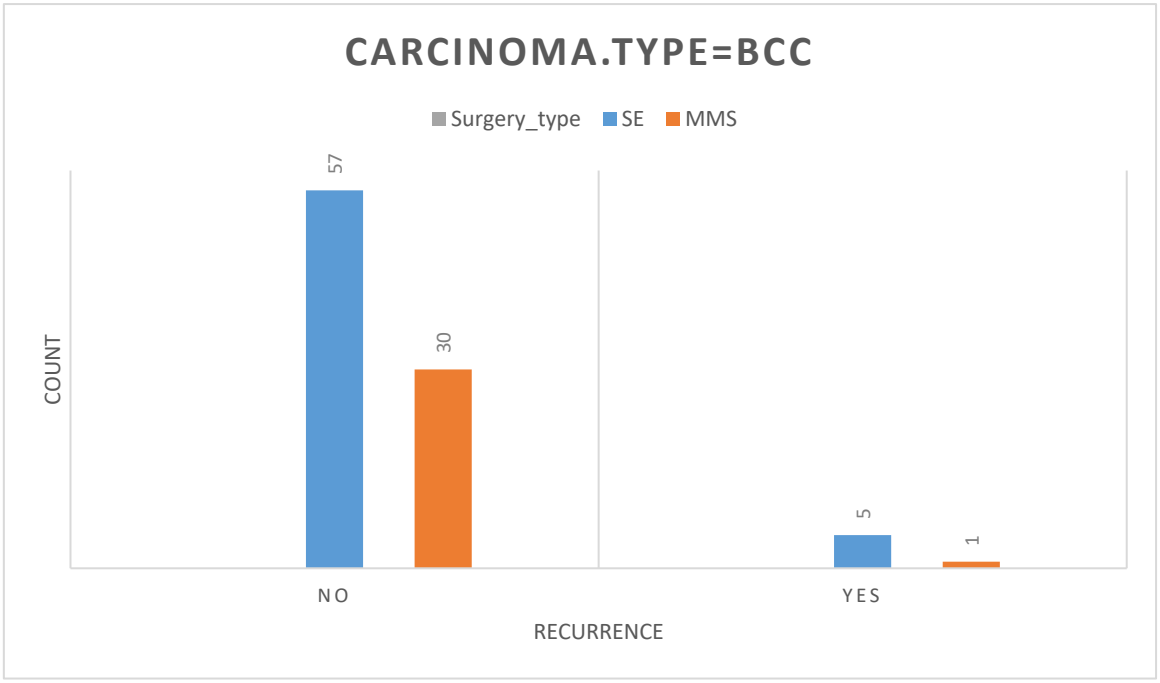
6.1.9 دراسة عدد حالات النكس:

في حالة السَّرطانة قاعدية الخلايا، بلغ معدل النكس في مجموعة الجراحة التقليدية 8.1%، مقابل 3.2% في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية، وفي حالة السَّرطانة شائكة الخلايا بلغ معدل النكس في مجموعة الجراحة التقليدية 6.1%، مقابل عدم حدوث أي حالة نكس في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية. كما هو موضح في الجدول والمخطط التاليين:

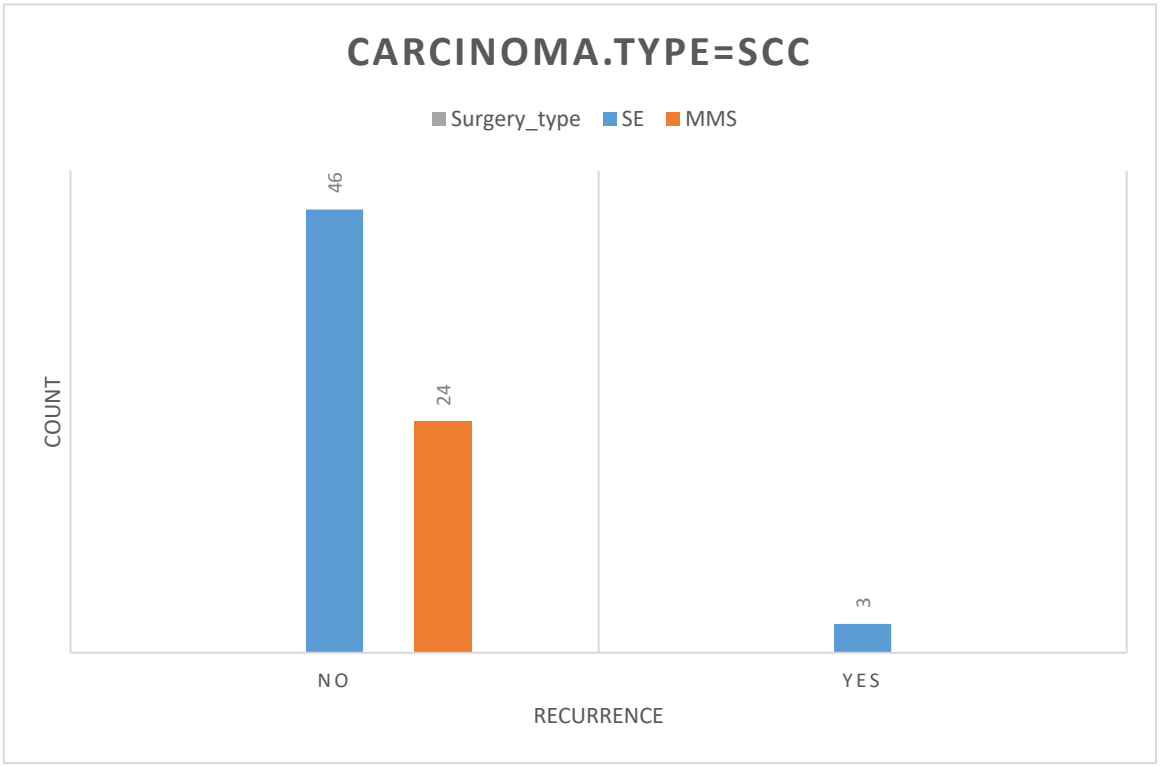
جدول 14: توزع حالات النكس ضمن مجموعات عينة البحث.

Recurrence * Surgery_type * Carcinoma.Type Crosstabulation

Carcinoma.Type				Surgery_type SE	Surgery_type MMS	Total
BCC	Recurrence	No	Count	57	30	87
			% within Recurrence	65.5%	34.5%	100.0%
			% within Surgery_type	91.9%	96.8%	93.5%
		Yes	Count	5	1	6
			% within Recurrence	83.3%	16.7%	100.0%
			% within Surgery_type	8.1%	3.2%	6.5%
SCC	Recurrence	No	Count	46	24	70
			% within Recurrence	65.7%	34.3%	100.0%
			% within Surgery_type	93.9%	100.0%	95.9%
		Yes	Count	3	0	3
			% within Recurrence	100.0%	0.0%	100.0%
			% within Surgery_type	6.1%	0.0%	4.1%
Total	Recurrence	No	Count	103	54	157
			% within Recurrence	65.6%	34.4%	100.0%
			% within Surgery_type	92.8%	98.2%	94.6%
		Yes	Count	8	1	9
			% within Recurrence	88.9%	11.1%	100.0%
			% within Surgery_type	7.2%	1.8%	5.4%



مخطط 13: توزع حالات نكس السَّرطانة قاعدية الخلايا.



مخطط 14: توزع حالات نكس السَّرطانة شائكة الخلايا.

6.1.10 دراسة أبعاد الضياع المادي بعد الجراحة:

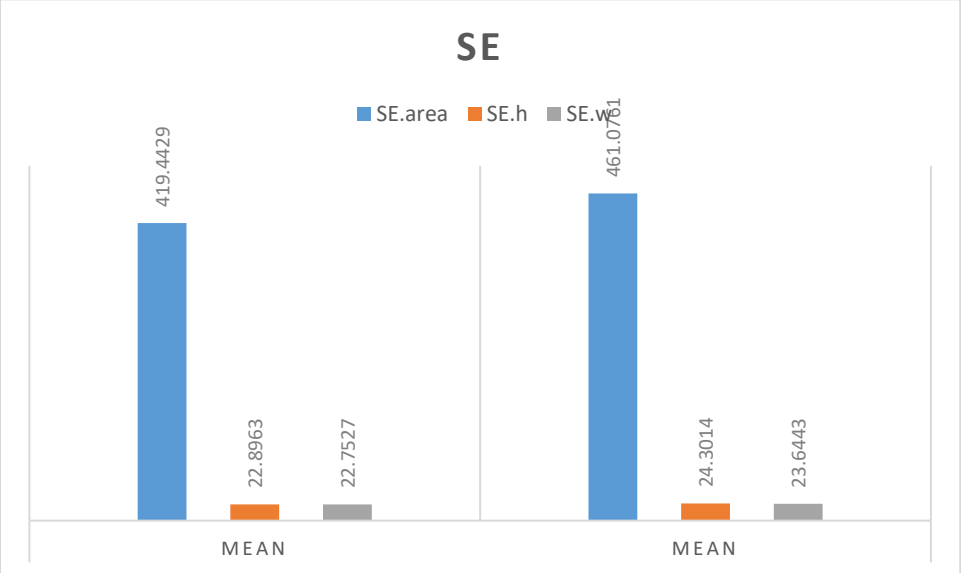
قيست أبعاد الضياع المادي بعد تحديد حواف الاستئصال المتبعة لكل حالة جراحة تقليدية:

- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة SE–BCC 419.44 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 22.89mm
- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة SE–SCC 461.07 mm^2 ومتوسط القطر الأعظم 24.30mm

جدول 15: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة التقليدية.

DIAMETERS AFTER SE SURGERY

Carcinoma.Type		se.area	se.h	se.w
BCC	N	62	62	62
	Median	393.8569	22.6350	21.9750
	Mean	419.4412	22.8963	22.7527
	Std. Deviation	151.79330	3.92157	4.24676
	Minimum	214.38	16.00	17.06
	Maximum	1036.05	35.29	37.38
SCC	N	49	49	49
	Median	408.7020	23.1400	23.1800
	Mean	461.0761	24.3014	23.6443
	Std. Deviation	156.17748	4.27201	4.30045
	Minimum	254.73	17.61	17.27
	Maximum	835.33	33.98	34.77



مخطط 15: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة التقليدية.

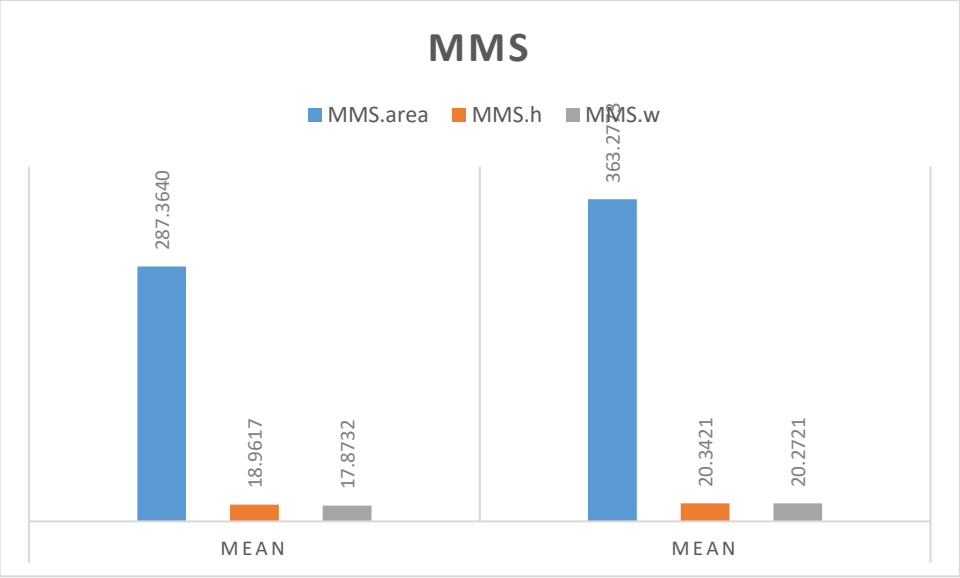
قيست أبعاد الضياع المادي بعد تحديد حواف الاستئصال المتبعة لكل حالة جراحة بيانية:

- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة MMS–BCC $mm^2$287.36 ومتوسط القطر الأعظم 18.96mm
- بلغت المساحة المتوسطة في مجموعة MMS–SCC $mm^2$363.27 ومتوسط القطر الأعظم 20.34mm

جدول 16: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية.

DIAMETERS AFTER MMS SURGERY

Carcinoma.Type		mms.area	mms.h	mms.w
BCC	N	31	31	31
	Median	250.8691	18.6900	17.5600
	Mean	287.3640	18.9617	17.8732
	Std. Deviation	185.22026	6.95004	4.96396
	Minimum	43.18	7.36	7.47
	Maximum	1023.53	42.63	30.57
SCC	N	24	24	24
	Median	326.9694	19.2500	20.3950
	Mean	363.2773	20.3421	20.2721
	Std. Deviation	359.02873	7.28943	7.87645
	Minimum	127.44	12.10	11.89
	Maximum	1957.13	49.14	50.71



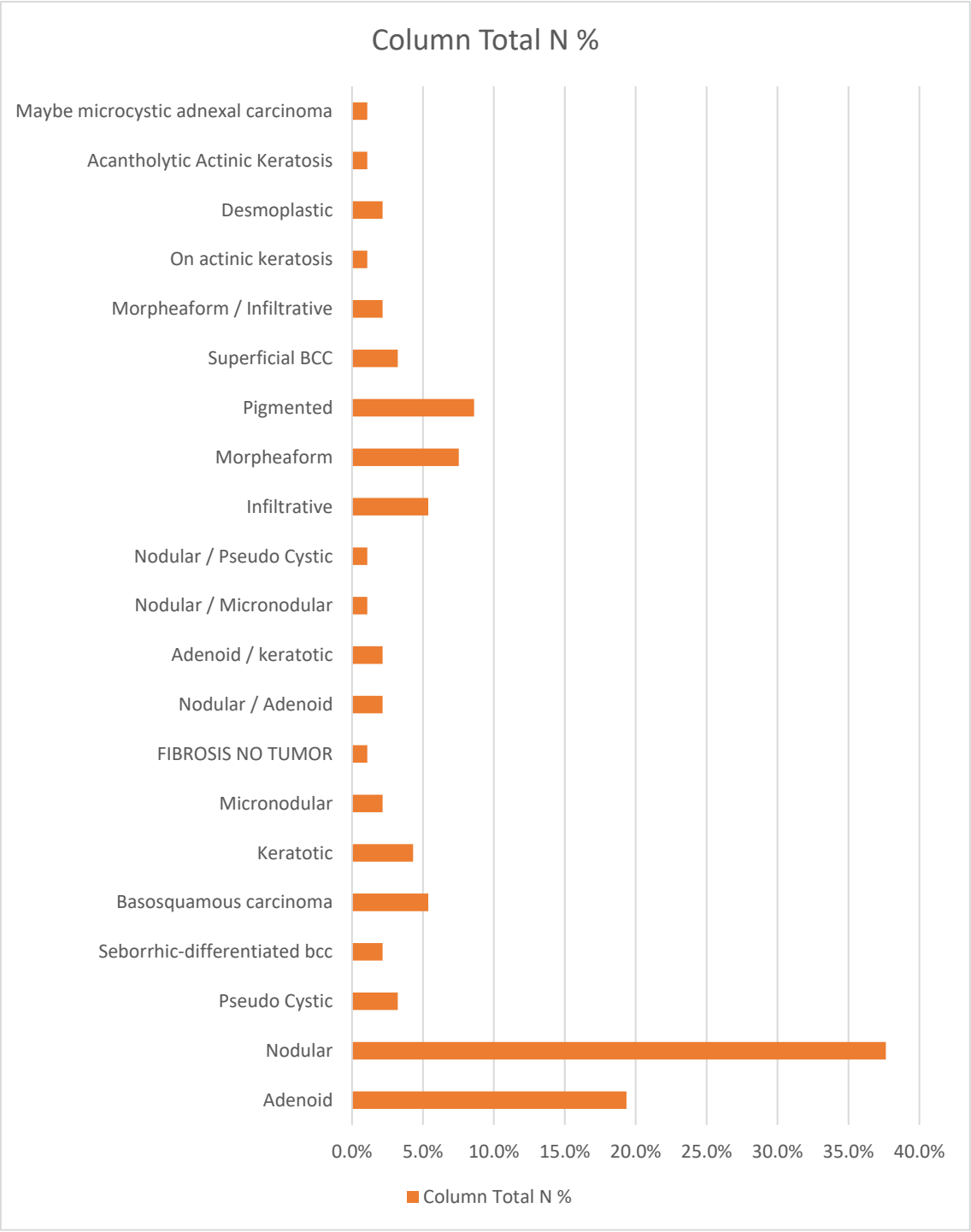
مخطط 16: المقاييس الملمترية لأبعاد الضياع المادي في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية.

6.1.11 دراسة نمط التمايز النسيجي حسب التشريح المرضي النهائي:

شكل التمايز العقيدي النمط الأكثر مشاهدة في الخزعات الاستئصالية للسرطانة قاعدية الخلايا بنسبة 37.6% تلاه النمط الغداني بنسبة 19.4%، وفيما يتعلق بالأنماط المتغايرة فقد سجل النمط المصطبغ بنسبة 8.6% والنمط القشيعي 7.5% والنمط المرتشح 5.4% والنمط السطحي 3.2%، وسجلت اللحمة الصلدة في حالتين. كما هو موضح في الجداول والمخطط التالية:

جدول 17 : الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات الاستئصالية.

		Count	%
Differentiated.Feature.NMSC.ex	Adenoid	18	19.4%
	Nodular	35	37.6%
	Pseudo Cystic	3	3.2%
	Seborrhic-differentiated bcc	2	2.2%
	Basosquamous carcinoma	5	5.4%
	Keratotic	4	4.3%
	Micronodular	2	2.2%
	FIBROSIS NO TUMOR	1	1.1%
	Nodular / Adenoid	2	2.2%
	Adenoid / keratotic	2	2.2%
	Nodular / Micronodular	1	1.1%
	Nodular / Pseudo Cystic	1	1.1%
Variant.NMSC.ex	Infiltrative	5	5.4%
	Morpheaform	7	7.5%
	Pigmented	8	8.6%
	Superficial BCC	3	3.2%
	Morpheaform / Infiltrative	2	2.2%
Other.Pathology.Feature.ex	On actinic keratosis	1	1.1%
	Desmoplastic	2	2.2%
Other.Pathology.Feature1.ex	Acantholytic Actinic Keratosis	1	1.1%
	Maybe microcystic adnexal carcinoma	1	1.1%

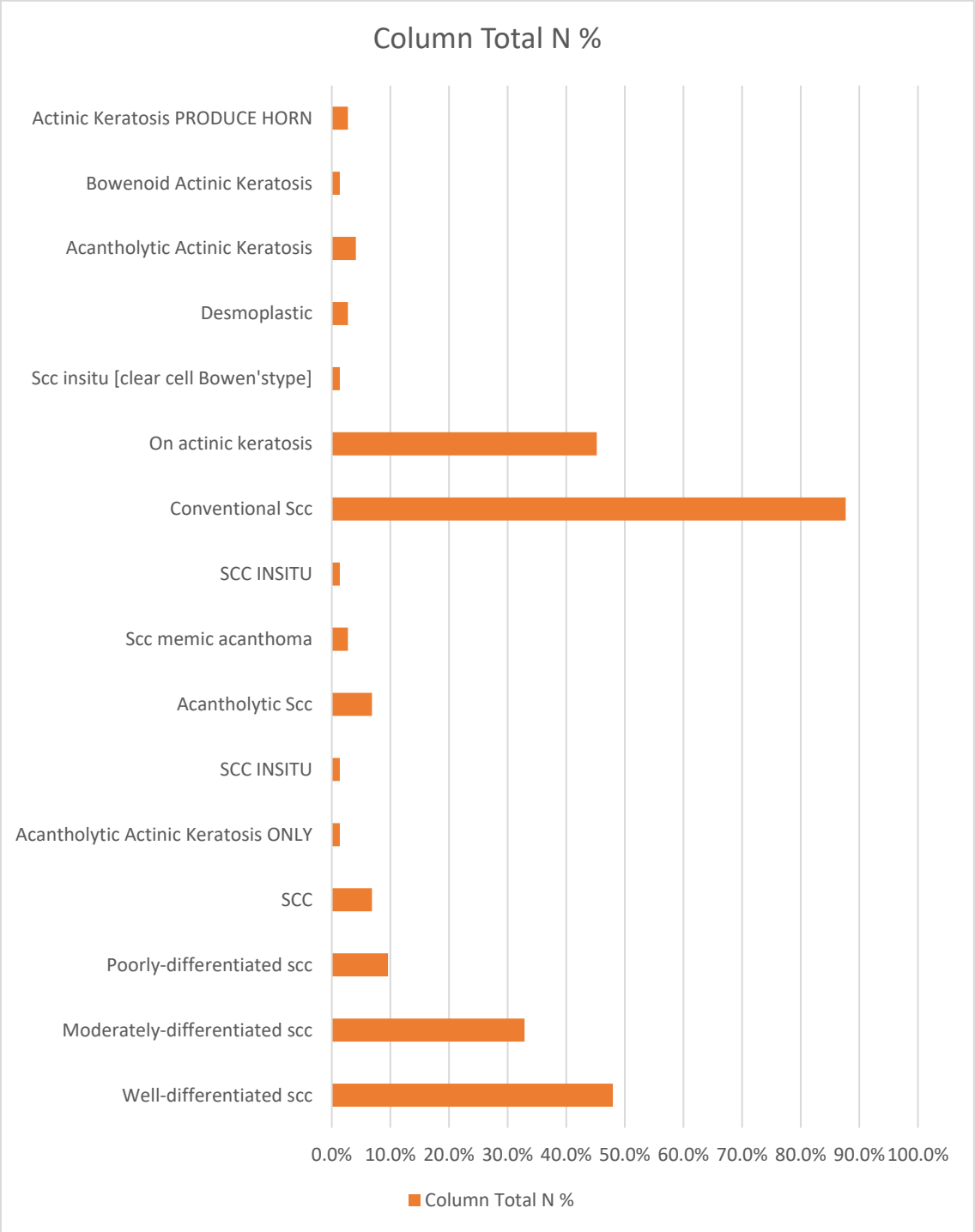


مخطط 17: الصفات النسيجية للسرطانة قاعدية الخلايا في الخزعات الاستئصالية.

فيما يخص **السَّرطانة شائكة الخلايا** شكل التمايز الجيد نسبة 47.9% تلاه التمايز المتوسط بنسبة 32.9% ومن ثم التمايز السيئ بنسبة 9.6%. درست أيضاً الأنماط المتغايرة حيث شكل النمط الكلاسيكي 82.2% والنمط منحل الأشواك 6.8% والنمط المشابه للشوكوم القرني 2.7% والسَّرطانة اللابدة في المكان 1.4%. سجّل ترافق السَّرطانة شائكة الخلايا مع التقران السفعي في 45.2% من الحالات، وسجّلت 3 حالات صلدة. كما هو موضح في الجداول، والمخططات التالية:

جدول 18: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات الاستئصالية.

		Count	%
Differentiated.Feature.NMSC.ex	Well-differentiated scc	35	47.9%
	Moderately-differentiated scc	24	32.9%
	Poorly-differentiated scc	7	9.6%
	SCC	5	6.8%
	Acantholytic Actinic Keratosis ONLY	1	1.4%
	SCC INSITU	1	1.4%
Variant.NMSC.ex	Acantholytic Scc	5	6.8%
	Scc memic acanthoma	2	2.7%
	SCC INSITU	1	1.4%
	Conventional Scc	64	87.7%
Other.Pathology.Feature.ex	On actinic keratosis	33	45.2%
	Scc insitu [clear cell Bowen'stype]	1	1.4%
Other.Pathology.Feature1.ex	Desmoplastic	2	2.7%
	Acantholytic Actinic Keratosis	3	4.1%
	Bowenoid Actinic Keratosis	1	1.4%
	Actinic Keratosis PRODUCE HORN	2	2.7%



مخطط 18: الصفات النسيجية للسرطانة شائكة الخلايا في الخزعات الاستئصالية.

6.2 الدراسة التحليلية:

Chapter 2: Analytical Study

6.2.1 دراسة علاقة النكس بنوع الجراحة المستخدم تبعاً لنوع الورم Kaplan-Meier:

درست خطورة النكس خلال فترة المتابعة، والممتدة كحد أقصى إلى 24 شهراً، في كلا مجموعتي العلاج الجراحي التقليدي والمجهري البياني، في السَّرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا. تم تطبيق الاختبار الإحصائي كابلان ماير **Kaplan-Meier** الذي يهتم بدراسة معدل خطورة وقوع حدث ما (نكس الورم) تبعاً لزمن حدوثه (شهر وقوع النكس) بعد إجراء مداخلة تجريبية (نوع الجراحة) على عينية البحث (نوعي الورم كلٍ على حدا). بينت نتائج الاختبار أن معدل النجاة دون نكس في نهاية فترة المتابعة في عينة السَّرطانة قاعدية الخلايا كانت في مجموعة الجراحة التقليدية 91.9%، وفي مجموعة الجراحة المجهرية البيانية 96.8%. أما في السَّرطانة شائكة الخلايا كان معدل النجاة دون نكس في نهاية فترة التابعة 100% في الجراحة المجهرية البيانية مقابل 93.9% في الجراحة التقليدية. كما هو موضح في الجدول، والمخططات التالية.

جدول 19: القيم الاحصائية لاختبار كابلان ماير.

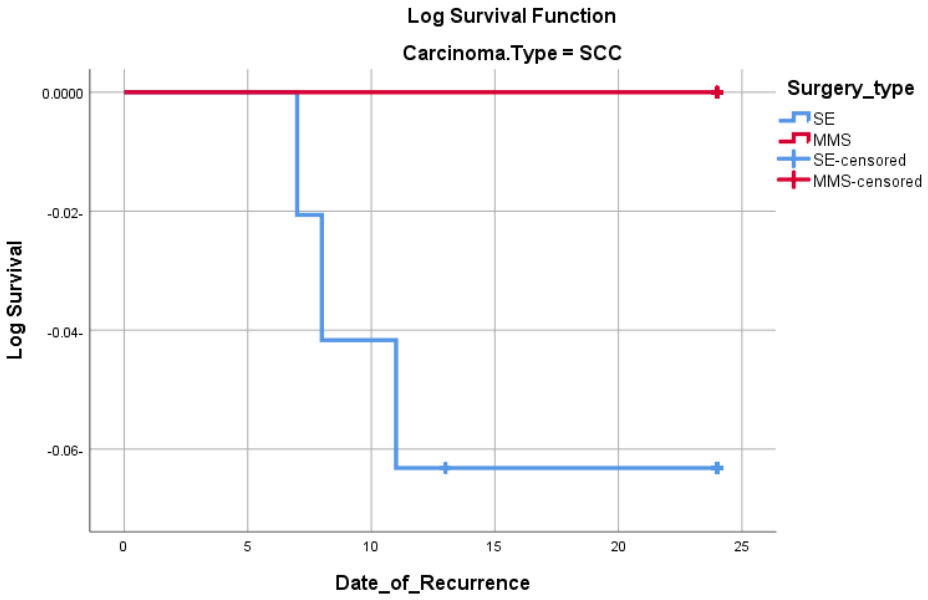
Overall Comparisons

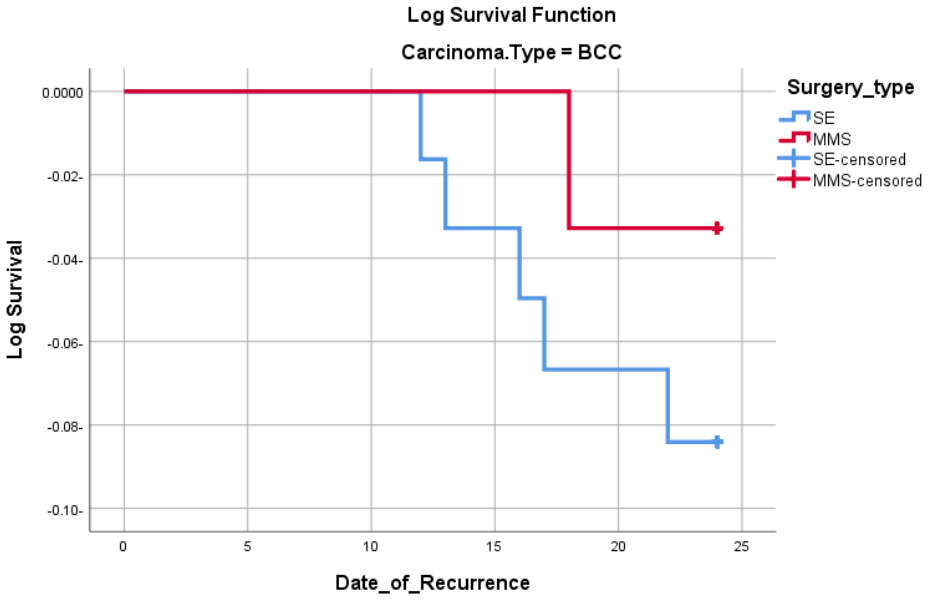
Carcinoma.Type		Chi-Square	df	Sig.
BCC	Log Rank (Mantel-Cox)	.810	1	.368
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	.835	1	.361
	Tirone-Ware	.822	1	.365
SCC	Log Rank (Mantel-Cox)	1.504	1	.220
	Breslow (Generalized Wilcoxon)	1.504	1	.220
	Tarone-Ware	1.504	1	.220

جدول 20: معدل النجاة من النكس خلال فترة المتابعة.

Cumulative Proportion Surviving at the Time

Carcinoma	Type		Month	Recurrence Status	Estimate Survival %	N of Cumulative Events	N of Remaining Cases
BCC	SE	1	12.000	Yes	0.984	1	61
		2	13.000	Yes	0.968	2	60
		3	16.000	Yes	0.952	3	59
		4	17.000	Yes	0.935	4	58
		5	22.000	Yes	0.919	5	57
	MMS	1	18.000	Yes	0.968	1	30
SCC	SE	1	7.000	Yes	0.980	1	48
		2	8.000	Yes	0.959	2	47
		3	8.000	Yes	0.939	3	46





مخطط 19: معدل خطورة النكس تبعاً للزمن ونمط الجراحة في مجموعات البحث.

6.2.2 دراسة علاقة النكس بنوع الجراحة المستخدم تبعاً لنوع الورم وتأثير العوامل المرافقة Cox Regression:

درست خطورة النكس خلال فترة المتابعة، والممتدة كحد أقصى إلى 24 شهراً، في كلا مجموعتي العلاج الجراحي التقليدي والمجهري البياني، في السَّرطانة قاعدية الخلايا وشائكة الخلايا، بعد إضافة العوامل الأخرى التي يقترح تأثيرها، وهي العمر والجنس ومساحة الورم وموقع الورم ومحدد الخطورة. تم بناء نموذج إحصائي **Cox regression** الذي يعنى بدراسة معدل خطورة **Hazard ratio (HR)** وقوع حدث ما (نكس الورم) تبعاً لزمن حدوثه (شهر وقوع النكس) بعد إجراء مداخلة تجريبية (نوع الجراحة) على عينية البحث (نوعي الورم كلٍ على حدا) في ظل عومل محتملة التأثير. بينت نتائج الاختبار أن العامل الأساسي المحدد لخطورة النكس تبعاً للزمن هو نمط الجراحة المستخدم حيث في حالة السَّرطانة قاعدية الخلايا ينخفض معدل الخطر بنسبة 80% **Exponentiation of the B coefficient Exp(B):0.197** ضمن مجال ثقة **Confidence interval [95% CI: 0.02-0.62]** في حال استخدام الجراحة المجهرية البيانية عند المقارنة مع الجراحة التقليدية، وتثبيت باقي العوامل المدخلة ضمن النموذج الاختباري السابق، وفي حالة السَّرطانة شائكة الخلايا ينخفض معدل الخطر بنسبة 98% **Exp(B):0.02** ضمن مجال ثقة **-95% CI: 0.0001].** **0.04]** بينما لم يثبت وجود أهمية إحصائية لأي من العوامل الأخرى المدروسة. كما هو موضح في الجدولين، والمخططين التاليين:

جدول 21: القيم الاحصائية لاختبار الانحدار للسرطانة قاعدية الخلايا.

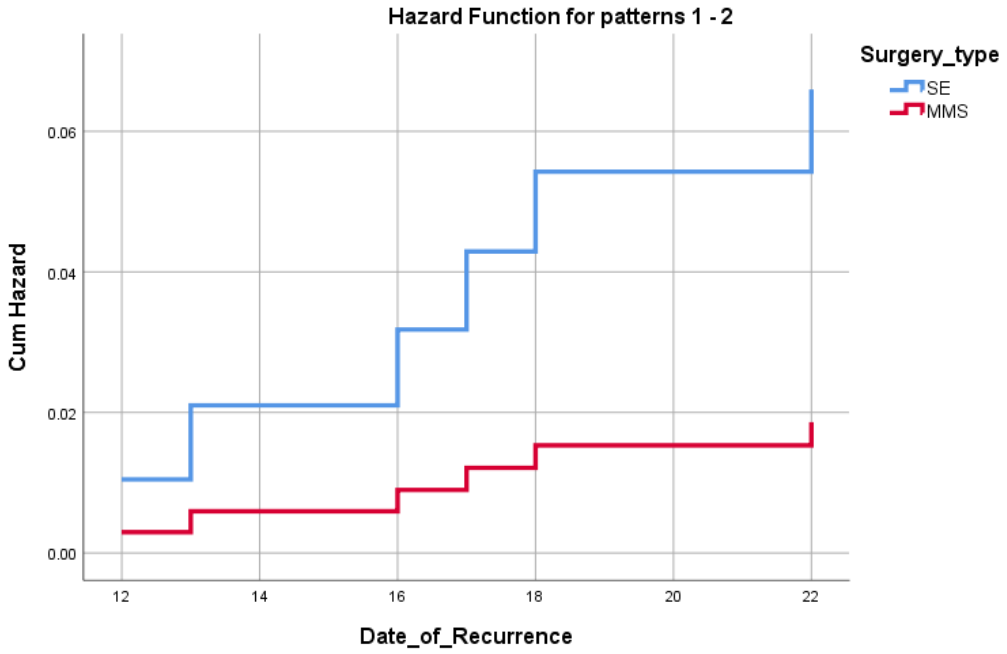
Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B) Lower	Upper
Surgery_type mms/bcc	-1.621-	1.236	.993	1	.019	.197	.026	0.620
Age	.024	.027	.795	1	.372	.976	.926	1.029
area	.003	.003	1.030	1	.310	1.003	.997	1.010
High_Risk_main_factor	.826	.940	.772	1	.380	.438	.069	2.765
Gender	2.263	1.154	3.844	1	.050	9.611	1.001	92.319

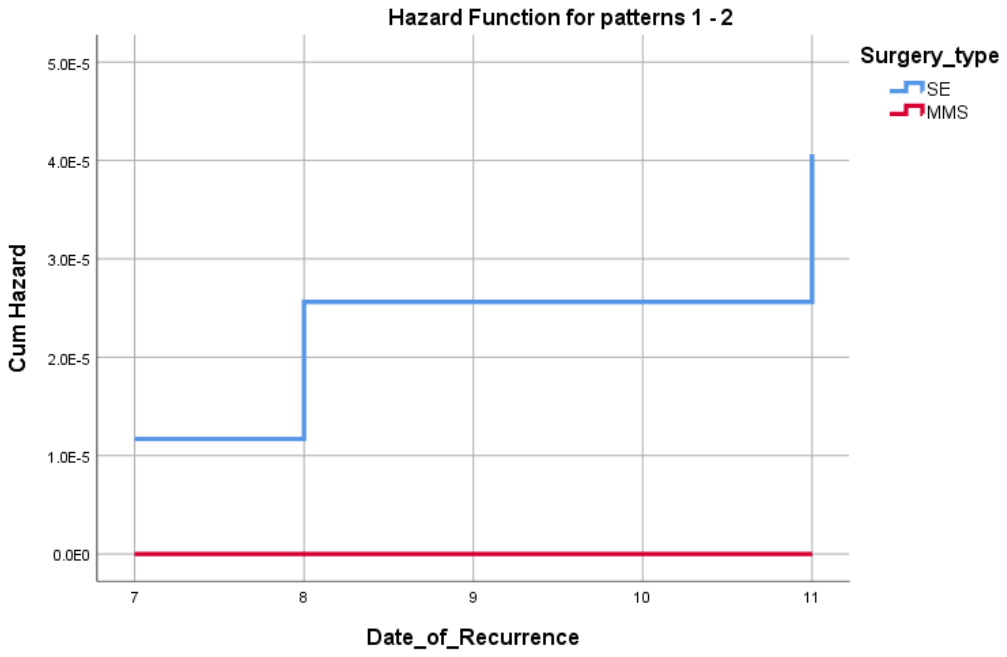
جدول 22: القيم الاحصائية لاختبار الانحدار للسرطانة شائكة الخلايا.

Variables in the Equation

	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B) Lower	Upper
Surgery_type	-3.664-	4.415	.689	1	.045	.0201	.000	0.044
Age	.100	.073	1.856	1	.173	1.105	.957	1.275
area	.007	.005	2.230	1	.135	1.007	.998	1.017
High_Risk_main_factor	2.152	1.344	2.565	1	.109	8.603	.618	119.805
Gender	11.573	473.501	.001	1	.981	106160.944	.000	.



مخطط 20: الخطر التراكمي للنكس وفقاً للزمن تبعاً لنوع الجراحة في السَّرطانة قاعدية الخلايا.



مخطط 21: الخطر التراكمي للنكس وفقاً للزمن تبعاً لنوع الجراحة في السَّرطانة شائكة الخلايا.

6.2.3 دراسة العلاقة بين المظاهر التنظيرية للورم مع درجة الخطورة النسيجية:

قسمت العينة الى أورام عالية ومنخفضة الخطورة بناء على المظاهر النسيجية المقترحة من قبل NCCN، وربطت الخطورة الورمية مع المظاهر التنظيرية بمنظار الجلد لتحري المشعرات التنبؤية المحتملة للخطورة العالية النسيجية.

التحليل وحيد العامل

في السَّرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة حسب النمط النسيجي: كانت البنى الوعائية المتشعبة هي المشعر الأكثر حساسية 59.26% ثم التقرح 55.56%، والأوعية القصيرة الدقيقة 48.15% والمناطق فاقدة البنى 48.15%، علماً أن هذه المظاهر كانت بنوعية منخفضة للخطورة العالية كما هو موضح في الجدول (25). على النقيض كانت المشعرات التنظيرية عالية النوعية ذات حساسية منخفضة؛ بلغت نوعية البنى الورقية الشكل 90.91% والنزف 84.85% والإئتكالات الصغيرة المتعددة 78.79%. كما هو موضح في الجدول التالي:

جدول 23: المظاهر التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة نسيجياً.

		Pathology.High.risk.tumor			
		no		yes	
		Count	Layer N %	Count	Layer N %
Short.fine.telangiectasias	Present	32	34.4%	13	14.0%
	Not present	34	36.6%	14	15.1%
Arborizing.vessels	Present	47	50.5%	16	17.2%
	Not present	19	20.4%	11	11.8%
Serpentine.vessels	Present	18	19.4%	8	8.6%
	Not present	48	51.6%	19	20.4%
Multiple.small.erosions	Present	14	15.1%	6	6.5%
	Not present	52	55.9%	21	22.6%
Multiple.adnexal.openings	Present	9	9.7%	5	5.4%
	Not present	57	61.3%	22	23.7%
Leaflike.structures	Present	6	6.5%	3	3.2%
	Not present	60	64.5%	24	25.8%
Spoke.wheel.areas.and.concentric.structures	Present	5	5.4%	0	0.0%
	Not present	61	65.6%	27	29.0%
Blue.gray.ovoid.nest	Present	24	25.8%	9	9.7%
	Not present	42	45.2%	18	19.4%
multiple.blue.gray.globules.and.dots	Present	22	23.7%	6	6.5%
	Not present	44	47.3%	21	22.6%
white.to.red.structureless.and.milky.pink.areas	Present	24	25.8%	13	14.0%
	Not present	42	45.2%	14	15.1%
Ulceration	Present	24	25.8%	15	16.1%
	Not present	42	45.2%	12	12.9%
Bleeding	Present	10	10.8%	8	8.6%
	Not present	56	60.2%	19	20.4%

في السَّرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة حسب النمط النسيجي: كانت البنى الوعائية الخطية غير المنتظمة المشعر الأكثر حساسية 80% بنوعية 60.34% تلاها النزف 66.67% بنوعية 81.03%. كما هو موضح في الجدول (26).

جدول 24: المظاهر التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة نسيجياً.

		Pathology.High.risk.tumor			
		no		yes	
		Count	Layer N %	Count	Layer N %
Ulceration	Present	11	15.1%	3	4.1%
	Not present	47	64.4%	12	16.4%
Bleeding	Present	11	15.1%	10	13.7%
	Not present	47	64.4%	5	6.8%
Predominant.colour	White	22	30.1%	0	0.0%
	White-yellow	29	39.7%	4	5.5%
	Red	3	4.1%	6	8.2%
	Combination	4	5.5%	5	6.8%
Vessels.distribution	Diffuse	15	25.9%	13	22.4%
	Central	0	0.0%	0	0.0%
	Peripheral	28	48.3%	2	3.4%
Vessels.morphology	Monomorphous	27	46.6%	5	8.6%
	Polymorphous	16	27.6%	10	17.2%
Dotted.vessels	Present	27	37.0%	6	8.2%
	Not present	31	42.5%	9	12.3%
Hairpin.vessels	Present	15	20.5%	4	5.5%
	Not present	43	58.9%	11	15.1%
Linear.irregular.vessels	Present	23	31.5%	12	16.4%
	Not present	35	47.9%	3	4.1%
Scale	Present	43	58.9%	4	5.5%
	Not present	15	20.5%	11	15.1%
Scale.distribution	Diffuse	11	23.4%	2	4.3%
	Central	28	59.6%	1	2.1%
	Patchy	4	8.5%	1	2.1%
White.halos	Present	19	26.0%	4	5.5%
	Not present	39	53.4%	11	15.1%
White.circles	Present	22	30.1%	2	2.7%
	Not present	36	49.3%	13	17.8%
White.structureless.areas	Present	24	32.9%	5	6.8%
	Not present	34	46.6%	10	13.7%

جدول 25: المشعرات التنبؤية للمظاهر التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة نسيجياً في الدراسة الفردية.

	Sensitivity%	Specificity %	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	Positive Predictive Value%	Negative Predictive Value%
Short.fine.telangiectasias	48.15	51.52	0.99	1.01	28.89	70.83
Arborizing.vessels	59.26	28.79	0.83	1.42	25.40	63.33
Serpentine.vessels	29.63	72.73	1.09	0.97	30.77	71.64
Multiple.small.erosions	22.22	78.79	1.05	0.99	30.00	71.23
Multiple.adnexal.openings	18.52	86.36	1.36	0.94	35.71	72.15
Leaflike.structures	11.11	90.91	1.22	0.98	33.33	71.43
Spoke.wheel.areas.and.concentric.structures	0.00	92.42	0.00	1.08	0.00	69.32
Blue.gray.ovoid.nest	33.33	63.64	0.92	1.05	27.27	70.00
multiple.blue.gray.globules.and.dots	22.22	66.67	0.67	1.17	21.43	67.69
white.to.red.structureless.and.milky.pink.areas	48.15	63.64	1.32	0.81	35.14	75.00
Ulceration	55.56	63.64	1.53	0.70	38.46	77.78
Bleeding	29.63	84.85	1.96	0.83	44.44	74.67

جدول 26: المشعرات التنبؤية للمظاهر التنظيرية للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة نسيجياً في الدراسة الفردية.

	Sensitivity%	Specificity %	Positive Likelihood Ratio	Negative Likelihood Ratio	Positive Predictive Value%	Negative Predictive Value%
Ulceration	20	81.03	1.05	0.99	21.43	79.66
Bleeding	66.67	81.03	3.52	0.41	47.62	90.38
Dotted.vessels	40	53.45	0.86	1.12	18.18	77.5
Hairpin.vessels	26.67	74.14	1.03	0.99	21.05	79.63
Linear.irregular.vessels	80	60.34	2.02	0.33	34.29	92.11
Scale	26.67	25.86	0.36	2.84	8.51	57.69
White.halos	26.67	67.24	0.81	1.09	17.39	78
White.circles	13.33	62.07	0.35	1.4	8.33	73.47
White.structureless.areas	33.33	58.62	0.81	1.14	17.24	77.27

نذكر هنا أن النتائج السابقة هي للدراسة وحيدة العامل بغض النظر عن اجتماع عومل أخرى في نفس الورم قد تكون هي المحدد الأهم في التنبؤ بالخطورة النسيجية؛ لذلك كان لا بد من إجراء دراسة تضم العوامل مجتمعة لتأكيد استقلالية أهمية العامل المشاهد أثناء تنظير الجلد في توقع الخطورة النسيجية:

تم تطبيق التحليل الإحصائي المسمى بالانحدار المنطقي الثنائي **Binary Logistic Regression** حيث المتغير المعتمد هو الخطورة النسيجة حسب النمط النسيجي، والمتغيرات المقترحة المستقلة هي الموجودات التنظيرية، وتم بناء نموذج إحصائي **Statistical Model** خاص للسرطانة قاعدية الخلايا ونموذج خاص للسرطانة شائكة الخلايا.

Binary Logistic Regression Model for BCC: model R^2 =79%, Hosmer and Lemeshow Test for goodness of fit

نلاحظ من الجدول رقم (27) أن البنى الوعائية عالية التمايز أعطت معدل أرجحية **Odds ratio (OR)** واقي أقل من الواحد للخطورة النسيجية العالية، وكذلك البنى المصطبغة كالأعشاش والكريات الزرقاء الرمادية. في حين التقرح أعطى معدل أرجحية أكبر من الواحد أي يدعم الخطورة النسيجية العالية **(OR=4.51)** والنزف **(OR=1.89)** والبنى الورقية الشكل **(OR=3.57)**. علماً أن اثبات الاستقلالية كان هام إحصائياً في كل من التقرح **(*P*=.02)** والكريات الزرقاء الرمادية **(*P*=.046)**

جدول 27: نتائج نموذج الانحدار المنطقي الثنائي للسرطانة قاعدية الخلايا عالية الخطورة.

Variables in the Equation

	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B) Lower	Upper
Short.fine.telangiectasias	-0.417	0.549	0.659	0.168	2.579
Arborizing.vessels	-0.717	0.224	0.488	0.154	1.550
Serpentine.vessels	-0.247	0.725	0.781	0.197	3.099
Multiple.small.erosions	-0.110	0.877	0.896	0.222	3.614
Leaflike.structures	1.274	0.225	3.576	0.456	28.018
Blue.gray.ovoid.nest	-0.131	0.843	0.877	0.240	3.204
multiple.blue.gray.globules.and.dots	-1.766	0.046	0.171	0.030	0.967
white.to.red.structureless.and.milky.pink.areas	0.694	0.284	2.001	0.563	7.118
Ulceration	1.506	0.020	4.510	1.274	15.966
Bleeding	0.637	0.388	1.891	0.446	8.026
Constant	-0.839	0.063	0.432		

Binary Logistic Regression Model for SCC: model R2 =87%, Hosmer and Lemeshow Test for goodness of fit

نلاحظ من الجدول رقم (28) أن وجود الوسوف والدوائر البيضاء تتماشي مع أرجحية واقية ومستقلة وهامة إحصائياً للأنماط النسيجية الخطيرة للسرطانة شائكة الخلايا، حيث بلغ معدل الأرجحية للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة حسب النمط النسجي في حال وجود الوسوف **(*P*=0.002, OR=0.127)** وفي حال وجود الدوائر البيضاء **(*P*=.028, OR=0.049)**. بينما أعطى النزف **(*P*=.001, OR=8.54)** والنمط الوعائي المنتشر **(*P*=.002, OR=12.13)** والشكل الوعائي المتعدد **(*P*=.05, OR=3.37)** والأوعية الخطية غير المنتظمة **(*P*=.01, OR=6.08)** أرجحية مستقلة أعلى للأنماط النسيجية عالية الخطورة للسرطانة شائكة الخلايا.

جدول 28: نتائج نموذج الانحدار المنطقي الثنائي للسرطانة شائكة الخلايا عالية الخطورة.

Variables in the Equation

	B	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B) Lower	Upper
Ulceration	0.066	0.928	1.068	0.257	4.443
Bleeding	2.145	0.001	8.545	2.428	30.076
Predominant.colour		0.009			
white - yellow	19.222	0.998			
red	21.896	0.998			
Combination coulor	21.426	0.998			
Vessels.distribution: diffuse	2.496	0.002	12.133	2.412	61.029
Vessels.morphology: Polymorphous	1.216	0.054	3.375	0.978	11.650
Dotted.vessels	-0.669	0.302	0.512	0.144	1.826
Hairpin.vessels	0.278	0.695	1.321	0.329	5.310
Linear.irregular.vessels	1.806	0.010	6.087	1.546	23.959
Scale	-2.065	0.002	0.127	0.035	0.459
Scale.distribution		0.344			
Scale.distribution : central	-1.627	0.202	0.196	0.016	2.392
Scale.distribution : patchy	0.318	0.814	1.375	0.096	19.643
White.halos	1.926	0.235	6.862	0.286	164.376
White.circles	-3.017	0.028	0.049	0.003	0.722
White.structureless.areas	0.027	0.982	1.027	0.098	10.803
Constant	4.248	1.000			

		Short.fine.telangiectasias		Arborizing.vessels		Serpentine.vessels		Multiple.small.erosions		Multiple.adnexal.openings		Leaflike.structures		Spoke.wheel.areas.and.con centric.structures		Blue.gray.ovoid.nest		multiple.blue.gray.globules. and.dots		Shiny.white.to.red.structure less.and.milky.pink.areas		Ulceration		Bleeding	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Differentiated.Feature.NMSC.ex	Adenoid	4	22.2	12	66.7	9	50.0	2	11.1	2	11.1	2	11.1	3	16.7	9	50.0	7	38.9	5	27.8	7	38.9	3	16.7
	Nodular	18	51.4	28	80.0	3	8.6%	4	11.4	2	5.7%	3	8.6%	2	5.7%	11	31.4	12	34.3	10	28.6	13	37.1	5	14.3
	Pseudo Cystic	2	66.7	1	33.3	1	33.3	2	66.7	2	66.7	0	0.0%	0	0.0%	2	66.7	0	0.0%	1	33.3	1	33.3	0	0.0%
	Seborrhic-differentiated bcc	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0%	0	0.0%	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0
	Basosquamous carcinoma	1	20.0	3	60.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	20.0	0	0.0%	4	80.0	3	60.0	2	40.0	1	20.0	2	40.0
	Keratotic	3	75.0	3	75.0	2	50.0	1	25.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	50.0	0	0.0%	2	50.0	2	50.0	1	25.0
	Micronodular	1	50.0	1	50.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	50.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0%
	FIBROSIS NO TUMOR	1	100.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0	1	100.0	0	0.0%
	Nodular / Adenoid	1	50.0	2	100.0	2	100.0	2	100.0	1	50.0	0	0.0%	0	0.0%	1	50.0	0	0.0%	1	50.0	1	50.0	0	0.0%
	Adenoid / keratotic	2	100.0	2	100.0	1	50.0	1	50.0	1	50.0	0	0.0%	0	0.0%	1	50.0	0	0.0%	1	50.0	1	50.0	1	50.0
	Nodular / Micronodular	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0	0	0.0%	0	0.0%
	Nodular / Pseudo Cystic	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	1	100.0	0	0.0%	0	0.0%	1	100.0	0	0.0%	1	100.0	0	0.0%
Variant.NMSC.ex	Infiltrative	3	60.0	3	60.0	3	60.0	2	40.0	2	40.0	1	20.0	0	0.0%	1	20.0	1	20.0	3	60.0	3	60.0	1	60.0
	Morpheaform	2	28.6	3	42.9	1	14.3	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	28.6	5	71.4	1	14.3
	Pigmented	3	37.5	2	25.0	2	25.0	1	12.5	3	37.5	2	25.0	1	12.5	2	25.0	2	25.0	3	37.5	1	12.5	1	12.5
	Superficial BCC	2	66.7	1	33.3	0	0.0%	2	66.7	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	1	33.3	3	100.0	0	0.0%	0	0.0%
	Morpheaform / Infiltrative	1	50.0	1	50.0	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	50.0	2	100.0	1	50.0

جدول 29: المشاهدات التنظيرية للأنماط المختلفة للسرطانة قاعدية الخلايا.

		Ulceration	Bleeding	Predominant .colour				Vessels.distribution		Vessels.morphology						Scale.distribution				
				White	White-yellow	Red	Combination	Diffuse	Peripheral	Monomorphous	Polymorphous	Dotted.vessels	Hairpin.vessels	Linear.irregular.vessels	Scale	Diffuse	Central	Patchy	White.halos	White.circles	White.structureless.areas
		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Differentiated.Feature.NMSC.ex	Well-differentiated scc	17.1%	17.1%	42.9%	48.6%	2.9%	5.7%	16.7%	83.3%	66.7%	33.3%	40.0%	34.3%	34.3%	77.1%	18.5%	74.1%	7.4%	42.9%	40.0%	51.4%
	Moderately-differentiated scc	25.0%	25.0%	29.2%	50.0%	12.5%	8.3%	60.0%	40.0%	55.0%	45.0%	50.0%	16.7%	54.2%	70.8%	29.4%	52.9%	17.6%	20.8%	33.3%	29.2%
	Poorly-differentiated scc	14.3%	71.4%	0.0%	14.3%	57.1%	28.6%	100.0%	0.0%	14.3%	85.7%	42.9%	14.3%	85.7%	14.3%	100.0%	0.0%	0.0%	14.3%	14.3%	28.6%
	SCC	20.0	80.0	0.0%	20.0	20.0	60.0	80.0	20.0	40.0	60.0	60.0	40.0	60.0	20.0	100.0	0.0%	0.0%	40%	0%	40%
	Acantholytic Actinic Keratosis ONLY	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%
	SCC INSITU	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	100.0	0.0%	100.0	0.0%	0.0%	100.0	100.0	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	0.0%
Variant.NMSC.ex	Acantholytic Scc	20%	%80	0.0%	%20	%20	%60	%80	%20	40%	60%	%60	%40	%60	20%	100.0%	0.0%	0.0%	40%	0%	40%
	Scc memic acanthoma	100.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%	0.0%	50.0%	0.0%	50.0%	100.0%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%	100.0%	100.0%
	SCC INSITU	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	100.0	0.0%	100.0	0.0%	0.0%	100.0	100.0	0.0%	0.0%	0.0%	100.0	0.0%
	Conventional Scc	17.2%	%23.4	34.4%	%43.8	%12.5	9.4.%	44.9%	55.1%	53.1%	46.9%	%43.8	%26.6	%46.9	67.2%	%25.6	62.8%	11.6%	%29.7	32.8%	39.1%

جدول 30: المشاهدات التنظيرية للأنماط المختلفة للسرطانة شائكة الخلايا.

6.2.4 دراسة العلاقة بين امتداد المظاهر التنظيرية لحواف الورم غير العيانية مع درجة التصفية الورمية النسيجية:

حساب القيمة الحدية cutoff value لحافة الأمان للقطع الجراحي التقليدي المثالي

تم تحديد القيمة الحدية لحافة الأمان التي تحقق أفضل نسبة للقطع الجراحي المثالي باستخدام النموذج الإحصائي **Receiver Operating Characteristic Curve, (ROC curve)**.

نموذج السَّرطانة قاعدية الخلايا: بلغت القيمة الحدية لحافة الأمان التنظيرية للقطع المثالي 2.25 ملمتر. بمعنى أي حواف استئصال تقل عن 2.25 ملمتر بعد المنطقة المصابة تنظيرياً تترافق مع معدل قطع جراحي مثالي أقل بشكل ملحوظ من الحالات التي تتجاوز فيها الحافة الحرة تنظيرياً 2.25 ملمتر. حساسية القيمة الحدية 90%، والمساحة تحت المخطط التي تعكس القوة التفسيرية للتصنيف الملمتري لحواف الامان في التنبؤ بمثالية القطع بلغت 98.6%.

جدول 31: المساحة تحت المخطط والقيمة الحدية لحواف قطع السَّرطانة قاعدية الخلايا.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Dermoscopical.margins

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.986	.013	.000	.960	1.000

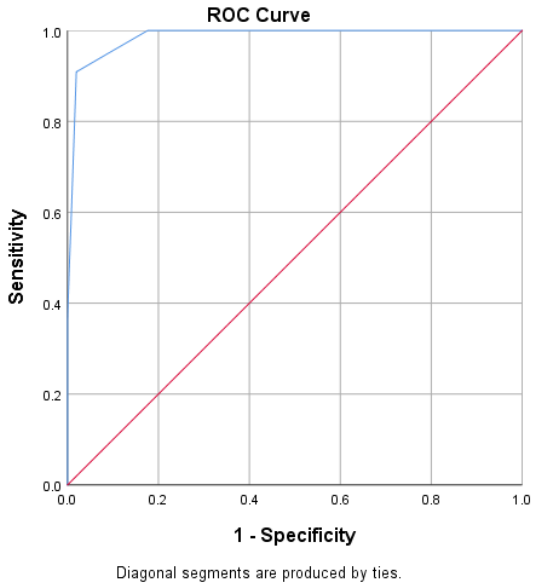
b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Dermoscopical.margins

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
-1.00-	1.000	1.000
.25	1.000	.451
1.25	1.000	.176
2.25	.909	.020
3.25	.364	.000
5.00	.000	.000

1 increment



Diagonal segments are produced by ties.

نموذج السَّرطانة شائكة الخلايا: بلغت القيمة الحدية لحافة الأمان التنظيرية للقطع المثالي 2.5 ملمتر. بمعنى أي حواف استئصال تقل عن 2.5 ملمتر بعد المنطقة المصابة تنظيرياً تترافق مع معدل قطع جراحي مثالي أقل بشكل ملحوظ من الحالات التي تتجاوز فيها الحافة الحرة تنظيرياً 2.5 ملمتر. حساسية القيمة الحدية 80%، والمساحة تحت المخطط التي تعكس القوة التفسيرية للتصنيف الملمتري لحواف الامان في التنبؤ بمثالية القطع بلغت 95.4%.

جدول 32: المساحة تحت المخطط والقيمة الحدية لحواف قطع السَّرطانة شائكة الخلايا.

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Dermoscopical.margins

Area	Std. Error[a]	Asymptotic Sig.[b]	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.954	.030	.000	.896	1.000

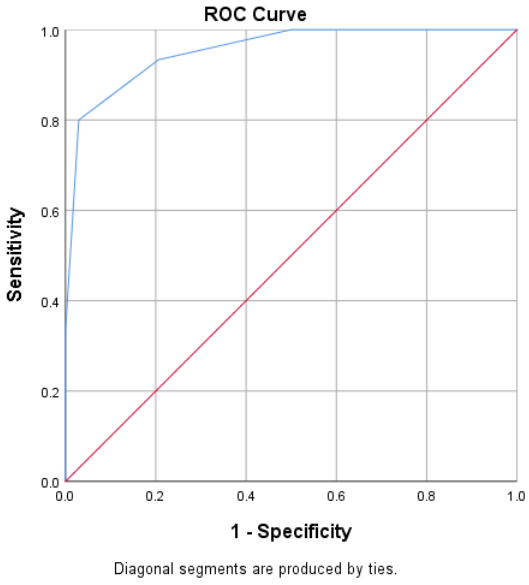
1 increment

b. Null hypothesis: true area = 0.5

Coordinates of the Curve

Test Result Variable(s): Dermoscopical.margins

Positive if Greater Than or Equal To[a]	Sensitivity	1 - Specificity
-1.00-	1.000	1.000
.50	1.000	.500
1.50	.933	.206
2.50	.800	.029
3.50	.333	.000
5.00	.000	.000



Diagonal segments are produced by ties.

6.2.5 دراسة الحواف المستأصلة في الجراحة المجهرية البيانية وعدد مراحل الجراحة:

السَّرطانة قاعدية الخلايا:

معظم الحالات احتاجت لمرحلة جراحية وحيدة بنسبة 64.5%. بينما بلغت نسبة الحالات التي تطلبت مرحلة جراحية ثانية 22.6% ومرحلة جراحية ثالثة 12.9%. بحساب لربط المراحل الجراحية مع المدى التنظيري غير العياني، فإن إضافة ملمتر واحد للقطع حر تنظيرياً حقق تصفية كاملة للورم بمرحلة جراحية واحدة في 95.83% من حالات الدراسة المعنية.

جدول 33: امتداد الحواف التنظيري للسرطانة قاعدية الخلايا وعدد مراحل الجراحة المجهرية البيانية.

BCC MMS.surgical.margin * Dermoscopical.margins Crosstabulation

			Dermoscopical.margins					
			Concordance	1mm	2mm	3mm	4mm	Total
MMS.surgical.margin	2mm stage1	Count	9	7	3	1	0	20
		% MMS.surgical.margin	45.0%	35.0%	15.0%	5.0%	0.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	100.0%	100.0%	33.3%	20.0%	0.0%	64.5%
	3mm stage2	Count	0	0	5	2	0	7
		% MMS.surgical.margin	0.0%	0.0%	71.4%	28.6%	0.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	0.0%	0.0%	55.6%	40.0%	0.0%	22.6%
	4mm stage3	Count	0	0	1	2	1	4
		% MMS.surgical.margin	0.0%	0.0%	25.0%	50.0%	25.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	0.0%	0.0%	11.1%	40.0%	100.0%	12.9%
Total		Count	9	7	9	5	1	31
		% MMS.surgical.margin	29.0%	22.6%	29.0%	16.1%	3.2%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

السَّرطانة شائكة الخلايا:

أيضاً معظم الحالات احتاجت لمرحلة جراحية وحيدة بنسبة 75%. بينما بلغت نسبة الحالات التي تطلبت مرحلة جراحية ثانية 16.7% ومرحلة جراحية ثالثة 8.3%. بحساب لربط المراحل الجراحية مع المدى التنظيري غير العياني، فإن إضافة ملمتر واحد للقطع حر تنظيرياً حقق تصفية كاملة للورم بمرحلة جراحية واحدة في 100% من الحالات من حالات الدراسة المعنية.

جدول 34: امتداد الحواف التنظيري للسرطانة شائكة الخلايا وعدد مراحل الجراحة المجهرية البيانية.

SCC MMS.surgical.margin * Dermoscopical.margins Crosstabulation

			Dermoscopical.margins					
			Concordance	1mm	2mm	3mm	4mm	Total
MMS.surgical.margin	2mm stage1	Count	10	5	2	1	0	18
		% MMS.surgical.margin	55.6%	27.8%	11.1%	5.6%	0.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	100.0%	100.0%	40.0%	33.3%	0.0%	75.0%
	3mm stage2	Count	0	0	3	1	0	4
		% MMS.surgical.margin	0.0%	0.0%	75.0%	25.0%	0.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	0.0%	0.0%	60.0%	33.3%	0.0%	16.7%
	4mm stage3	Count	0	0	0	1	1	2
		% MMS.surgical.margin	0.0%	0.0%	0.0%	50.0%	50.0%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	0.0%	0.0%	0.0%	33.3%	100.0%	8.3%
Total		Count	10	5	5	3	1	24
		% MMS.surgical.margin	41.7%	20.8%	20.8%	12.5%	4.2%	100.0%
		% Dermoscopical.margins	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

6.2.6 دراسة تأثير نوع الجراحة على مساحة النسيج المستأصل:

يمثل الجدول التالي نسبة المساحة المستأصلة إلى مساحة الورم الأصلي، أي نسبة الزيادة في الضياع المادي إضافة لمساحة الورم. حيث بلغ متوسط نسبة الزيادة 236% في مجموعة الجراحة التقليدية مقابل 84% في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية. بتطبيق الاختبار الاحصائي **(t-test *P*<.001)** بالتالي الفرق بين متوسط الزيادة في الضياع المادي بكلا طريقتي الجراحة هام إحصائياً، ولصالح الجراحة المجهرية البيانية التي أظهرت قدرة عالية على توفير النسيج السليم حول الورم.

جدول 35: متوسطات الزيادة في الضياع المادي بعد المداخلة الجراحية.

%area increase after surgery

Area.increase.percent

Surgery_type	N	Median	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	% of Total N
SE	111	221.5279	236.9554	90.50357	59.14	588.00	66.9%
MMS	55	71.6760	84.3948	53.15908	23.42	370.37	33.1%
Total	166	179.7666	186.4082	107.57870	23.42	588.00	100.0%

جدول 36: القيم الاحصائية لاختبار الفرق بين متوسطات الضياع المادي بعد المداخلة الجراحية.

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
									95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
Area.increase.percent	Equal variances assumed	20.468	.000	11.899	164	.000	156.16641	13.12461	130.25140	182.08141
	Equal variances not assumed			14.242	161.623	.000	156.16641	10.96519	134.51289	177.81992

7 المناقشة والتلخيص والمقارنة والتوصيات

SECTION 7: Discussion, Conclusions, Comparison and Recommendations

مناقشة وتلخيص

Chapter 3: Discussion & Conclusions

ضمت عينة الدراسة 166 حالة سرطانة جلد غير ميلانية، 56% منها قاعدية الخلايا و44% منها شائكة الخلايا. عولجت ثلثا الحالات تقريباً بالطريقة الجراحية التقليدية، والثلث بطريقة الجراحة المجهرية البيانية. بالعودة إلى الصفات الديموغرافية لعينة البحث فقد لاحظنا سيطرة واضحة للذكور بنسبة 2.53 بالعينة الكلية، و1.9 في السَّرطانة قاعدية الخلايا، و3.8 بالسَّرطانة شائكة الخلايا، مع التأكيد أن دراستنا سريرية علاجية وليست وبائية إلّا أن الشيوع العالي لإصابة الذكور بدى واضحاً، وقد يعود ذلك إلى نسب التعرض العالي للمسرطنات الصناعية والبيئية الطبيعية كأشعة الشمس والتدخين والدور الهرموني مما يفتح المجال لإجراء دراسة وبائية تجيب عن تلك النقطة بشكل إحصائي مقبول علمياً. مع التأكيد على توازن نسب الذكور والإناث في المجموعات الجراحية الفرعية في كلا نمطي السَّرطانة قاعدية وشائكة الخلايا، مما يمكننا من إجراء تقييم موضوعي لفائدة كل جراحة دون رد النتائج لاختلافات ثانوية بين مجموعات البحث. متابعة في سبر المتغيرات الديموغرافية في عينة البحث تراوحت أعمار المرضى بين 18 و87 عام، معظم الحالات كانت في العقد السادس والسابع. عند ربط هذا المتغير مع مساحات الأورام العالية نسبياً كما سنجد لاحقاً، يمكن الإشارة إلى تأخر تشخيص حالات أورام الجلد خاصة في حالات السَّرطانة قاعدية

الخلايا ذات النمو البطيء نسبياً، أثبت معامل ارتباط بيرسون ترابط طردي خطي بين زيادة عمر المريض، وزيادة قياس الورم **(Pearson's Correlation Coefficient: *P*<.001)**. علماً أن المجموعات الجراحية الفرعية في كلا نمطي السَّرطانة قاعدية وشائكة الخلايا كانت متجانسة عمرياً إحصائياً وتصلح للمقارنة الإحصائية.

بالانتقال إلى صفات الورم العيانية، ونبدأ بموقع الورم ذو الأهمية البالغة في تصنيف خطورته. توضعت النسبة العظمى من الأورام القاعدية والشائكة في الرأس والعنق مع بعض الحالات المتفرقة على الجذع والأطراف. تتفق هذه النتيجة مع حقيقة الأهمية القصوى لأشعة الشمس كمسرطن بيئي، وتلقي الضوء على قصور الوقاية منها في مجتمعنا الذي يعمل جزء كبير منه ضمن تعرض واضح مثل الزراعة والبناء. من جهة أخرى إن مناطق الرأس والعنق تعتبر عموماً عالية إلى متوسطة الخطورة، وتلك التي تصنف متوسطة الخطورة تصبح عالية عندما يتجاوز قطر الورم 10ملمتر، مما أدى إلى تصنيف معظم العينة كأورام عالية الخطورة أخذين بعين الاعتبار الصفة الورمية الثانية، وهي المساحة التي أبدت قياساً كبيراً نسبياً وهذا يعيدنا إلى حلقة تأخر التشخيص، وهي الحلقة الثانية التي ترتبط بالصحة العامة، بعد ضعف الوقاية من أشعة الشمس. نلاحظ تراكم الثغرات الصحية العامة التي يقودنا في النهاية إلى ضرورات مسحية وعلاجية خاصة لرفع سوية مقاربة أورام الجلد في مجتمعنا. اعتمد نظام **NCCN** في تحديد درجة الخطورة الورمية، بلغت نسبة الأورام عالية الخطورة في السَّرطانة القاعدية 90.32% وفي السَّرطانة الشائكة 97.3%، نذكر أن السبب الأساسي لتصنيف عالي الخطورة كان الموقع، وتلاه اجتماع الموقع متوسط الخطورة مع القياس الذي يتجاوز 10ملمتر. في حالة واحدة فقط لسرطانة شائكة الخلايا احتجنا إلى إضافة الصفات التشريحية المرضية لتصنيف الورم كعالي الخطورة بسبب البنية الصلدة له. مع العلم أن الصفات الباثولوجية تملك أهمية خاصة في تحديد خطورة الأورام خاصة تلك التي تشخص باكراً حيث القياس الورمي العياني صغير، وللأسف فإن معظم الأورام لدينا شخصت متأخراً بقياسات كبيرة مما أدى إلى انخفاض نسبة الاعتماد على

الصفات التشريحية المرضية، مما يترك ثغرة كبيرة في تقييم الورم، حيث للصفات الباثولوجية أهمية كبيرة في استقراء النقائل، والنكس بغض النظر عن مساحة الورم العيانية. مع تراجع الحاجة لها في تقييم الخطورة الذي سيبنى عليه قرار الجراحة السريع. صنفت تبعاً لتحديد النمط النسيجي 29% من حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا و20.5% من حالات السَّرطانة شائكة الخلايا كأورام عالية الخطورة حسب توصيات **.NCCN**

تجاوز متوسط قياس أورام العينة بكل مجموعاتها 130 ملمتر مربع، وتجاوز متوسط القطر الأعظمي لكل مجموعات البحث 12 ملمتر.

درست أورام عينة البحث من الناحية التشريحية المرضية ضمن الخزعات التشخيصية الأولية، والخزعات الاستئصالية النهائية. صنفت الموجودات التشريحية المرضية، إلى موجودات ترتبط بتمايز محدد مثل التمايز الغدي أو الكيسي أو التقرني في السَّرطانة قاعدية الخلايا، ودرجات التمايز النموذجية الجيد والمتوسط والسيئ في السَّرطانة شائكة الخلايا. صنفت الموجودات الأخرى كمتغايرات للنمط مثل النمط القشيعي والمرتشح والسطحي في السَّرطانة القاعدية، والنمط الكلاسيكي والمنحل الأشواك والشبيه بالشوكوم القرني في السَّرطانة شائكة الخلايا، وأخيراً تم ذكر أي مظاهر تشريحية مرضية مهمة كالنمط الصلد أو الترافق مع التقران السفعي، والذي تم اثباته في السَّرطانة شائكة الخلايا بنسبة عالية بلغت 46.6% مما يؤكد الارتباط مع التعرض للشمس في أورام الرأس والعنق. أثبت التجانس في التوزع التشريحي المرضي بين مجموعات البحث إحصائياً، ويمكن تحليل النتائج العلاجية دون ردها إلى اختلاف بالنمط التشريحي المرضي كما يمكن دراسة النمط التشريحي المرضي كعامل مشارك في خطورة النكس في نماذج الانحدار الإحصائية القادم ذكرها. **(Univariate Anova BCC *P*=.09 and SCC *P*=.26).**

ننتقل إلى الدراسة التحليلية للنتائج ونبدأ بمساحة الضياع المادي، حيث بلغت نسبة الزيادة في الضياع المادي عن مساحة الورم الأولية المعالجة بالجراحة التقليدية وسطياً 236% بينما شكلت فقط 84% في

الجراحة المجهرية البيانية، دون أن يترك ذلك مجالاً للشك بأفضلية قصوى وهامة إحصائياً **(*P*<.001 t-test)** في توفير النسيج باستخدام الجراحة المجهرية البيانية، علماً أن التوفير الكبير في المساحة يعود إلى مسلمة رياضية بسيطة حيث توفير 1 ملمتر من حافة الأمان بعيدة عن مركز الورم 5 ملمتر يقود الى توفير مساحة أكبر من توفير 1ملمتر يبعد عن الورم مسافة أقل ويزداد التوفير بزيادة البعد عن مركز الورم. أي أن قطر الورم هو الذي يعطي قيمة لكل 1 ملمتر من توفير حافة الأمان المطلوبة لتصفية كامل الورم. النتيجة الهامة الأخرى بعد التوفير النسيجي هي تقليل حالات النكس، بلغ معدل النكس في السَّرطانة قاعدية الخلايا المعالجة بطريقة الجراحة التقليدية 8.1% مقابل 3.2% في الجراحة المجهرية البيانية، أما في السَّرطانة شائكة الخلايا فبلغ معدل النكس بطريقة الجراحة التقليدية 6.1% مقابل عدم حدوث نكس في طريقة الجراحة المجهرية البيانية. بتطبيق الاختبار الاحصائي **Kaplan–Meier** لربط زمن حدوث النكس وعدد مراته بطريقة الجراحة المقدمة لكل ورم؛ كان معدل النجاة في نهاية فترة المتابعة الممتدة بين 12 شهر كحد أدنى و24 شهر كحد أقصى، في مجموعة الجراحة التقليدية 91.9% مقابل 96.8% في الجراحة المجهرية البيانية، وفي حالة السَّرطانة شائكة الخلايا كان معدل النجاة مجموعة الجراحة التقليدية 91.8% مقابل 100% في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية. قمنا ببناء نموذج تحليل إحصائي متعدد المتغيرات مرتبط بالزمن من نمط **Cox Regression** لتحديد قيمة رقمية لمعدل الخطورة **Hazard Ratio** لكل عامل مقترح تأثيره على النكس، وفي مقدمتها نمط الجراحة المستخدم. في هذا النموذج لم يبدي العمر والجنس وموقع الورم ومساحته أي تأثير هام إحصائياً على النكس، بالمقابل كان تأثير نمط الجراحة واضحا في النموذج حيث كان للجراحة المجهرية البيانية قيمة واقية، وخفضت معدل الخطورة للنكس في السَّرطانة قاعدية الخلايا حوالي 80%، وفي السَّرطانة شائكة الخلايا 98%. طبعاً إن تفسير التأثير الواقي من النكس في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية يعود إلى فكرة التقييم الشامل لحواف القطع الورمي بنسبة 100% مقابل الطرق التقليدية في تقييم حواف الورم، المعتمدة في التشريح المرضي التقليدي

الروتيني، والتي تقييم في أحسن الحالات 1% من حواف الورم المستأصلة مما يعطي فرصة كبيرة لوجود امتدادات ورمية غير مكتشفة في حواف القطع تؤدي إلى نسب سلبية كاذبة، ونكس عالية في الجراحة التقليدية.

لوحظ بتحليل نتائج الدراسة التنظيرية للسرطانة قاعدية الخلايا افتراق الشيوع والأهمية للمظاهر المشاهدة، حيث كان للبنى النوعية كالبنى الشبيهة بورق الشجر والشبيهة بالعجلة شيوع منخفض (9.7% و5.4% على التتالي)، بينما سيطرت البنى قليلة النوعية كالبنى الوعائية كالأوعية المتشعبة والتوسعات الشعرية الدقيقة القصيرة (67.7% و 48.4% على التتالي). بينما في السَّرطانة شائكة الخلايا سيطرت الموجودات التنظيرية كالوسوف والأنماط الوعائية المختلفة والتي تعتبر بنى تنظيرية غير نوعية. [64, 360] طبعاً هنا احتجنا لنسب البيانات الى الدراسات العالمية لغياب ذراع الشاهد غير الورمي حيث شرط الدخول في العينة للأورام المشمولة فقط. أظهر التحليل متعدد العوامل لربط المشاهدات التنظيرية مع الخطورة النسيجية في نموذج السَّرطانة قاعدية الخلايا ارتباط البنى الوعائية عالية التمايز مع الخطورة النسجية المنخفضة، أي مع الحالات الأكثر تمايزاً وهنا نتذكر حقيقة ارتباط السَّرطانة قاعدية الخلايا مع السدى المرافق، ويمكن القول إحصائياً أن الأنماط الأكثر تمايزاً الأقل خطورة تترافق مع سدى وعائي أكثر تمايزاً، بينما ارتبط التقرح مع الأنماط قليلة التمايز الأكثر خطورة مع أهمية إحصائية مستقلة. بشكل مشابه في السَّرطانة شائكة الخلايا إن وجود البنى الدالة على التمايز كالوسوف والدوائر البيضاء يتماشى مع الخطورة النسيجية الأقل التي تتبع التمايز الأفضل نسيجياً بشكل هام ومستقل إحصائياً، بينما النزف وتعدد الأنماط الوعائية وانتشارها على كامل سطح الورم ترافقت مع الأنماط النسيجية عالية الخطورة قليلة التمايز بشكل هام ومستقل إحصائيا. مما سبق نجد أنه كلما سيطرت البنى عالية التمايز تنظيرياً، كلما كان النمط النسيجي أعلى تمايزاً وأقل خطورة نسيجية. وبالعكس غياب المشاهدات التنظيرية للبنى عالية التمايز يدل على تمايز ورمي

أقل، واعتماد أقل على السدى المرافق، وبالتالي خطورة نسيجية أعلى، وهنا المجال متاح لإجراء دراسة لعلاقة الموجودات التنظيرية مع للغزو والانتقال.

درست مردودية تنظير الجلد في تقييم الحواف الورمية في مجموعة الجراحة التقليدية، والتي من الممكن تحديد مثالية القطع فيها بحساب بعد الحافة عن آخر الخلايا الورمية. عرف القطع المثالي عندما الحافة الحرة نسيجياً تجاوزت ا ملمتر. [361, 362] انطبقت الحواف العيانية والتنظيرية في السَّرطانة قاعدية الخلايا في 45.2% والسَّرطانة شائكة الخلايا في 34.7%. في باقي الحالات سجل امتداد تنظيري غير عياني لمدى مختلف في الملمترات الخمس المحيطة بالورم التي تم استئصالها بسياق الحافة الورمية النموذجية. حسبت القيم الحدية فكانت 2.25ملمتر في حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا أي امتداد القطع الجراحي 2.25 ملمتر حر تنظيرياً أعطى قطع مثالي بمساحة تحت المخطط 98.6%، وفي حالات السَّرطانة شائكة الخلايا امتداد القطع الجراحي 2.5 ملمتر حر تنظيرياً أعطى قطع مثالي بمساحة تحت المخطط 95.4%.

درست مردودية تنظير الجلد في تقييم الحواف الورمية في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية وخاصة في تأثيرها على عدد مراحل الجراحة وليس في مثالية القطع. حيث تعرف مثالية القطع في الجراحة المجهرية البيانية بشكل مختلف عن الجراحة التقليدية التي تتطلب 1 ملمتر حر نسيجياً. في الجراحة المجرية البيانية يكتفى بتأكيد نسجي لسلامة 4 ل 8 مقاطع بعد المقطع النسيجي السليم، وهنا لابد من التذكير أن الحواف الجراحية الحرة الضيقة قليلة التسبب بسلبية كاذبة في التقنيات الجراحية مع التقييم الشامل لحواف القطع Complete circumferential peripheral and deep margin assessment CCPDMA. وجد اعتماداً على المشاهدات التنظيرية أن إضافة ملمتر واحد حر تنظيرياً يعطي تصفية ورمية كاملة بمرحلة جراحية واحدة في 95.83% في السَّرطانة قاعدية الخلايا و100% في السَّرطانة شائكة الخلايا. مما

يساعد بشكل كبير في تخفيض زمن العمل الجراحي وجهد كادر الجراحة والتشريح المرضي المرافق ويخفف النفقات، ومن جهة المريض يخفف عبء العمل الجراحي الطويل نسبياً. يمكن القول إن تنظير الجلد يساعد بغياب تقنيات الجراحة المجهرية البيانية على تحديد مدى الاستئصال لتصفية مثالية للورم، والتنبؤ بالأنماط عالية الخطورة نسيجياً لكن مع الانتباه إلى إمكانية زيادة الضياع المادي غير الضروري في بعض الحالات التي يشاهد فيها امتداد تنظيري خارج حدود الورم نسيجياً والذي قد يعود للورم نفسه أو لمظاهر الأذية الشمسية للمنطقة المحيطة بمنطقة الورم، وهنا نؤكد على ضرورة توفر الخبرة العالية في تنظير الجلد لتحديد الحواف الحقيقة من المظاهر التنظيرية الخادعة. يساعد تنظير الجلد بوجود الجراحة المجهرية البيانية على تخفيض عدد مراحل الجراحة.

المقارنة مع الدراسات العالمية

Chapter 4: Comparison with International Researches

محور النكس الورمي

- المقارنة مع دراسة Mosterd, K وزملائها 2008 **Netherlands** [347]

"Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up"

شملت الدراسة 408 سرطانة قاعدية الخلايا عولج 204 منها بطريقة الجراحة التقليدية مقابل 62 في دراستنا و204 منها بطريقة الجراحة المجهرية البيانية مقابل 31 في دراستنا. فترة المتابعة القصوى كانت 60 شهر وتتراوح بين 0 و60 شهراً بينما كانت فترة المتابعة القصوى في دراستنا 24 شهراً وتراوحت بين 12–24 شهراً علماً أن الوقت المتاح لإجراء البحث من سنتين إلى 3 سنوات فقط وهو أقل عموماً من فترة المتابعة المعتمدة في الدراسات الورمية والتي غالبا ما تكون 5 سنوات. نسبة النكس بعد الجراحة التقليدية كانت 4.1% وفي دراستنا 8.1% وفي الجراحة المجهرية البيانية كان 2.5% وفي دراستنا كانت 3.2%. كانت قيمة **Kaplan–Meier** 0.718 وفي دراستنا كانت 0.81 وقيمة **Cox regression** كانت 1.69 لصالح وقاية الجراحة المجهرية البيانية وفي دراستنا 0.197أي خفضت الجراحة المجهرية البيانية النكس بنسبة 80%. دون وجود أي قيمة إحصائية لأي عامل خطر مدروس كما هو الحال في دراستنا.

- المقارنة مع دراسة van Lee, C وزملاءه 2019 **Netherlands** [363]

"Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study."

شملت الدراسة 672 سرطانة شائكة الخلايا عولج 380 منها بطريقة الجراحة المجهرية البيانية مقابل 24 في دراستنا، و292 منها بطريقة الجراحة التقليدية مقابل 49 في دراستنا. وسيط فترة المتابعة 4.6 سنة مقابل مجال 12–24 شهر في دراستنا. نسبة النكس بعد الجراحة التقليدية كانت 8% وفي دراستنا 6.1% وفي الجراحة المجهرية البيانية كان 3%، وفي دراستنا كانت 0%. خطر النكس اقل بـ 3 مرات عند استخدام الجراحة المجهرية البيانية مقابل الجراحة التقليدية، وفي دراستنا انخفض خطر النكس 98%.

- المقارنة مع دراسة Chren, M وزملاءه 2011 **University of California** [364]

"Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study"

تعتبر هذه الدراسة من أهم المصادر في المقاربة العلاجية لسرطانات الجلد غير الميلانية، والتي يعتمد عليها حتى الآن في الدليل العلاجي الصادر عن NCCN. شملت الدراسة 616 حالة عولج 75 سرطانة قاعدية الخلايا، و25 سرطانة شائكة الخلايا بطريقة الجراحة المجهرية البيانية: 24/31 في دراستنا، وعولج 66 سرطانة قاعدية الخلايا، و34 سرطانة شائكة الخلايا منها بطريقة الجراحة التقليدية: 49/62 في دراستنا. متوسط فترة المتابعة 6.6 سنة مقابل 12–24 شهر في دراستنا. نسبة النكس بعد الجراحة التقليدية 13.63% في السَّرطانة قاعدية الخلايا مقابل 8.1% لدينا. 11.76% في السَّرطانة شائكة الخلايا مقابل

6.1% في دراستنا. نسبة النكس بعد الجراحة المجهرية البيانية 5.33% في السَّرطانة قاعدية الخلايا مقابل 3.2% لدينا. 8% في السَّرطانة شائكة الخلايا مقابل 0% في دراستنا.

محور تنظير الجلد المساعد للجراحة:

- المقارنة مع دراسة G Caresana & R. Giardini 2010 **ITALY** [365]

"Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma"

الدراسة المرجعية التي صممت لتقييم فعالية تنظير الجلد لحواف السَّرطانة قاعدية الخلايا. ضم البحث 200 سرطانة قاعدية الخلايا مع حواف قطع حرة تنظيرياً 2 ملمتر. أظهر البحث تصفية الورم في 197 حالة 98.5% مقابل 3 حالات فقط كان القطع فيها غير كاف. انطبقت الحواف التنظيرية والعيانية في 65.5% بينما تجاوزت الحواف التنظيرية الورم العياني في 34.5%. أظهرت دراستنا بنموذج دراسة مقارب، وبالاعتماد على تعريف مثالية القطع التقليدي للسرطانة قاعدية الخلايا، أن القيمة الحدية المحسوبة التي تحقق أفضل حافة أمان حرة تنظيرياً 2.25 ملمتر بحساسية 90%. انطبقت الحواف التنظيرية والعيانية في دراستنا بحالة السَّرطانة قاعدية الخلايا المستأصلة بشكل تقليدي 45.2% بينما تجاوزت الحواف التنظيرية الورم العياني في 54.8%.

محور تأثير نوع الجراحة على مساحة الضياع المادي:

- المقارنة مع دراسة FRANK M. MULLER و زملاؤه 2009 **Scotland** [366]

"Randomized Comparison of Mohs Micrographic Surgery and Surgical Excision for Small Nodular Basal Cell Carcinoma: Tissue-Sparing Outcome"

الدراسة العشوائية المضبوطة الأولى في العالم التي درست تأثير الجراحة المجهرية البيانية في تقليل الضياع المادي التالي لاستئصال السَّرطانة قاعدية الخلايا العقيدية بالمقارنة مع الاستئصال التقليدي. ضمت الدراسة 30 حالة مناصفة بين الجراحة المجهرية البيانية والجراحة التقليدية بحواف 4 ملم. وسيط الضياع المادي في الجراحة المجهرية البيانية 116.6 ملمتر مربع (وسيط مساحة الورم الأولية 58.1 ملمتر مربع) زيادة 100.68% وفي مجموعة الجراحة التقليدية 187.7 ملمتر مربع (وسيط مساحة الورم الأولية 45.6 ملمتر مربع) زيادة 311.62 %. طبعاً فرق الزيادة كان هام إحصائياً. بلغ متوسط الزيادة في دراستنا، في كلا نوعي السَّرطانة قاعدية وشائكة الخلايا وبكل أنماطهما، في مجموعة الجراحة المجهرية البيانية 80% مقابل 236% في مجموعة الجراحة التقليدية، وبفرق هام إحصائياً لصالح توفير النسيج السليم المحيط بالورم في الجراحة المجهرية البيانية.

أكدت دراسة van Lee, C وزملاءه 2019 **Netherlands** [363] سابقة الذكر، على قدرة الجراحة المجهرية البيانية على توفير النسيج السليم حول الورم في جراحة السَّرطانة شائكة الخلايا. حيث كان الضياع المادي أقل من 2 سم بقطره الأكبر في 61% من حالات الجراحة المجهرية البيانية مقابل 32% من حالات القطع الجراحي التقليدي. وتجاوز 2سم في 39% من حالات الجراحة المجهرية البيانية مقابل 68% من حالات القطع الجراحي التقليدي.

التوصيات

Chapter 5: Recommendations

في ضوء نتائج، ومناقشة دراستنا، ومقارنتها مع الدراسات العالمية نوصي بما يلي:

I. اعتماد طريقة الجراحة المجهرية البيانية كخط علاجي أول في كل حالات السَّرطانة قاعدية الخلايا، وشائكة الخلايا عالية الخطورة في الرأس والعنق، لتقليل النكس باعتباره أحد أهم العواقب الكبرى للخباثات، وفي كل حالة يكون فيها توفير النسيج السليم أمراً حيوياً للمحافظة على وظيفة النسيج العضوية، والجمالية، وفي الحالات التي يكون فيها تحديد حواف الورم عيانياً أمر غير قابل للتطبيق بسبب مظهر الورم.

II. اعتماد تصنيف **NCCN** في تحديد خطورة الورم اعتماداً على الميزات السريرية، والتشريحية المرضية، وسوابق المريض المؤهبة للأورام.

III. انطلاقاً من أهمية السمات التشريحية المرضية نوصي باستخدام نموذج موحد لتقرير التشريح المرضي الورمي، في محاولة لعدم إغفال أي ميزة قد يكون لها دور كبير في تدبير المريض كغزو الأوعية، واللمف، والغزو العصبي، وعمق الإصابة، والأنماط الخاصة لكل ورم. وفي هذا السياق ننوه إلى أن الجمعية الأمريكية للمشرحين المرضيين قامت بتطوير نموذج ادخال محوسب يغطي معظم أورام الجسم في محاولة لضبط التقارير التشريحية المرضية، وتسهيل كتابتها على المشرح المرضي، إلا أن النسخة الأخيرة من تقاريرها CAP 2020 لم تدعم حتى الآن أورام الجلد غير الميلانية من نمط السَّرطانة القاعدية، والشائكة الجلدية.

IV. استخدام منظار الجلد كأداة مساعدة في تقييم حواف الورم، وتدريب الكادر الطبي على استخدامه بشكل واسع ودقيق.

V. إجراء دراسة متعددة المراكز لتحري وبائيات الوقوع العام لتلك الأورام، لتكون قاعدة لتحديد نسب زيادة الوقوع، ومجموعات الخطر العالية.

VI. توجيه الكوادر الطبية المختصة إلى ضرورة التدرب على مهارات الجراحة المجهرية البيانية بكل خطواتها الجراحية، والمخبرية، والتشريحية المرضية.

References

.1 Loeb, L.A., J.H. Bielas, and R.A. Beckman, *Cancers exhibit a mutator phenotype: clinical implications.* Cancer research, 2008. **68**(10): p. 3551-3557.

.2 Vogelstein, B., et al., *Genetic alterations during colorectal-tumor development.* New England Journal of Medicine, 1988. **319**(9): p. 525-532.

.3 Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer.* cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.

.4 Malumbres, M. and M. Barbacid, *Cell cycle, CDKs and cancer: a changing paradigm.* Nature reviews cancer, 2009. **9**(3): p. 153-1.66

.5 Wood, L.D., et al., *The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers.* Science, 2007. **318**(5853): p. 1108-1113.

.6 Walter, A., et al., *Cancer-testis antigens and immunosurveillance in human cutaneous squamous cell and basal cell carcinomas.* Clinical Cancer Research, 2010. **16**(14): p. 3562-3570.

.7 South, A.P., et al., *NOTCH1 mutations occur early during cutaneous squamous cell carcinogenesis.* Journal of Investigative Dermatology, 2014. **134**(10): p. 2630-2638.

.8 Lane, D.P., *Cancer. p53, guardian of the genome.* Nature, 1992. **358**: p. 15-16.

.9 Pelisson, I., et al., *A possible role for human papillomaviruses and c-myc, c-Ha-ras, and p53 gene alterations in malignant cutaneous lesions from renal transplant recipients.* Cancer detection and prevention, 1996. **20**(1): p. 20-30.

.10 Purdie, K.J., et al., *Single nucleotide polymorphism array analysis defines a specific genetic fingerprint for well-differentiated cutaneous SCCs.* Journal of investigative dermatology, 2009. **129**(6): p. 1562-1568.

.11 Wang, N.J., et al., *Loss-of-function mutations in Notch receptors in cutaneous and lung squamous cell carcinoma.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. **108**(43): p. 17761-17766.

.12 Lee, C.S., et al., *Recurrent point mutations in the kinetochore gene KNSTRN in cutaneous squamous cell carcinoma.* Nature genetics, 2014. **46**(10): p. 1060-1062.

.13 Su, F., et al., *RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors.* New England Journal of Medicine, 2012. **366** :(3)p. 207-215.

.14 Van Scott, E. and R. Reinertson, *The modulating influence of stromal environment on epithelial cells studied in human autotransplants.* Journal of Investigative Dermatology, 1961. **36**(2): p. 109-131.

.15 Pontén, F., et al., *Molecular pathology in basal cell cancer with p53 as a genetic marker.* Oncogene, 1997. **15**(9): p. 1059-1067.

.16 Teh, M.-T., et al., *Genomewide single nucleotide polymorphism microarray mapping in basal cell carcinomas unveils uniparental disomy as a key somatic event* .Cancer Research, 2005. **65**(19): p. 8597-8603.

.17 Brash, D.E., et al., *A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1991. **88**(22): p. 10124-10128.

.18 Sunshine, J.C., et al., *Are there multiple cells of origin of Merkel cell carcinoma?* Oncogene, 2018. **37**(11): p. 1409-1416.

.19 Feng, H., et al., *Clonal integration of a polyomavirus in human Merkel cell carcinoma.* Science, 2008. **319**(5866): p. 1096-1100.

.20 Miller, R.W. and C.S. Rabkin, *Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1999. **8**(2): p. 153-158.

.21 Brenner, B., et al., *Second neoplasms in patients with Merkel cell carcinoma.* Cancer, 2001. **91**(7): p. 1358-1362.

.22 Buell, J.F., et al., *Immunosuppression and Merkel cell cancer.* Transplant Proc, 2002. **34**(5): p. 1780-1.

.23 Tsuruta, D., et al., *Merkel cell carcinoma, Bowen's disease and chronic occupational arsenic poisoning.* Br J Dermatol, 1998. **139**(2): p. 291-4.
.24 Starrett, G.J., et al., *Clinical and molecular characterization of virus-positive and virus-negative Merkel cell carcinoma.* Genome medicine, 2020. **12**(1): p. 1-22.
.25 Pott, P., *Chirurgical Observations Relative to The Cataract, The Polypus of the Nose, The Cancer of the Scrotum, The Different Kinds of Ruptures, and The Mortification of the Toes and Feet, By Percivall Pott, FRS Surgeon to St. Bartholomew's-Hospital*. 1775: Printed, by TJ Carnegy, For L. Hawes, W. Clarke ,and R. Collins, in Pater….
.26 Bolognia, J., J.V. Schaffer, and L. Cerroni, *Dermatology*. 2018.
.27 Paul, F., *The Pathology of Rodent Ulcer.* British medical journal, 1885. **1**(1270): p. 881.
.28 Wales, A., *Sir Jonathan Hutchinson (1828-1913).* British Journal of Venereal Diseases, 1963. **39**(2): p. i1.
.29 Montgomery, H., *Basal squamous cell epithelioma.* Archives of Dermatology and Syphilology, 1928. **18**(1): p. 50-73.
.30 Heidenhain, R., *Untersuchangen uber den Bau der Labridusen.* Arch Mikrosk Anat Entwicklungsmech, 1870(6): p. 368-406.
.31 Fitzmaurice, C., et al., *Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study.* JAMA oncology, 2019. **5**(12): p. 1749-1768.
.32 Rogers, H.W., et al., *Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer (keratinocyte carcinomas) in the US population, 2012.* JAMA dermatology, 2015. **151**(10): p. 1081-108.6
.33 Miller, D.L. and M.A. Weinstock, *Nonmelanoma skin cancer in the United States: incidence.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1994. **30**(5): p. 774-778.
.34 Karia, P.S., J. Han, and C.D. Schmults, *Cutaneous squamous cell carcinoma: estimated incidence of disease, nodal metastasis, and deaths from disease in the United States, 2012.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2013. **68**(6): p. 957-966.
.35 Demers, A.A., et al., *Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a Canadian population.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **53**(2): p. 320-328.
.36 Guy Jr, G.P., et al., *Prevalence and costs of skin cancer treatment in the US, 2002− 2006 and 2007− 2011.* American journal of preventive medicine, 2015. **48** :(2)p. 183-187.
.37 Juzeniene, A., et al., *Minimal and maximal incidence rates of skin cancer in Caucasians estimated by use of sigmoidal UV dose–incidence curves.* International journal of hygiene and environmental health, 2014. **217**(8): p. 839-844.
.38 Wassberg, C., et al., *Increasing incidence rates of squamous cell carcinoma of the skin in Sweden.* Acta dermato-venereologica, 2001. **81**.(4)
.39 Zanetti, R., et al., *Comparison of risk patterns in carcinoma and melanoma of the skin in men: a multi-centre case–case–control study.* British journal of cancer, 2006. **94**(5): p. 743-751.
.40 Xiang, F., et al., *Incidence of nonmelanoma skin cancer in relation to ambient UV radiation in white populations, 1978-2012: empirical relationships.* JAMA dermatology, 2014. **15** :(10)0p. 1063-1071.
.41 Alfonso, J.H., et al., *Occupation and relative risk of cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC): A 45-year follow-up study in 4 Nordic countries.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **75**(3): p. 548-555.
.42 Trakatelli, M., et al., *Skin cancer risk in outdoor workers: a European multicenter case–control study.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016. **30**: p. 5-11.
.43 Suárez, B., et al., *Occupation and skin cancer: the results of the HELIOS-I multicenter case-control study.* BMC public health, 2007. **7**(1): p. 180.

.44 Robsahm, T.E., P. Helsing, and M.B. Veierød, *Cutaneous squamous cell carcinoma in norway 1963–2011: increasing incidence and stable mortality.* Cancer medicine, 2015. **4**(3): p-472 . .480
.45 Perera, E., et al., *Incidence and prevalence of non-melanoma skin cancer in A ustralia: A systematic review.* Australasian Journal of Dermatology, 2015. **56**(4): p. 258-267.
.46 Wehner, M.R., et al., *Indoor tanning and non-melanoma skin cancer :systematic review and meta-analysis.* Bmj, 2012. **345**: p. e5909.
.47 Karagas, M.R., 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: p. 776-78.4
.48 Sitek, A., et al., *Skin color parameters and Fitzpatrick phototypes in estimating the risk of skin cancer: a case-control study in the Polish population.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **74**(4): p. 716-723.
.49 Subramaniam, P ,.et al., *Anatomical distributions of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in a population-based study in Queensland, Australia.* JAMA dermatology, 2017. **153**(2): p. 175-182.
.50 Das, K.K., et al., *Incidences of malignancy in chronic burn scar ulcers: Experience from Bangladesh.* Burns, 2015. **41**(6): p. 1315-1321.
.51 Senet, P., et al., *Malignancy and chronic leg ulcers: the value of systematic wound biopsies: a prospective, multicenter, cross-sectional study.* Archives of dermatology, 2012. **148** :(6)p. 704-708.
.52 Rowe, D.E., R.J. Carroll, and C.L. Day Jr, *Prognostic factors for local recurrence, metastasis, and survival rates in squamous cell carcinoma of the skin, ear, and lip: implications for treatment modality selection.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **26**(6): p. 976-990.
.53 Xiong, M.Y., et al., *Predictors of squamous cell carcinoma in high-risk patients in the VATTC trial.* Journal of Investigative Dermatology, 2013. **133**(6): p. 1521-1532.
.54 Choi, S.-H., K.-H. Kim, and K-.H. Song, *Clinical features of cutaneous premalignant lesions in Busan city and the Eastern Gyeongnam province, Korea: a retrospective review of 1,292 cases over 19 years (1995~ 2013).* Annals of dermatology, 2016. **28**(2): p. 172-178.
.55 Dika, E., et al ,.*Risk of skin cancer development in 672 patients affected by actinic keratosis.* Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia, 2016. **151**(6): p. 628-633.
.56 Bradford, P.T., et al., *Cancer and neurologic degeneration in xeroderma pigmentosum: long term follow-up characterises the role of DNA repair.* Journal of medical genetics, 2011. **48**(3): p. 168-176.
.57 Yakubu, A. and O.A. Mabogunje, *Skin cancer in Zaria, Nigeria.* Tropical doctor, 1995 . 25(1_suppl): p. 63-67.
.58 Miranda, M., et al., *Secondary malignancies in chronic myeloid leukemia patients after imatinib-based treatment: long-term observation in CML Study IV.* Leukemia, 2016. **30**(6): p. 1255-1262.
.59 Jensen, A.Ø., et al., *Skin cancer risk among solid organ recipients: a nationwide cohort study in Denmark.* Acta dermato-venereologica, 2010. **90**(5): p. 474-479.
.60 Garritsen, F.M., et al., *Risk of non-melanoma skin cancer in patients with atopic dermatitis treated with oral immunosuppressive drugs.* Acta dermato-venereologica, 2017. **97**(6-7): p. 724-730.
.61 Bowling, J., *Diagnostic dermoscopy: the illustrated guide*. 2011: John Wiley & Sons.
.62 Marghoob, A. and R. Braun, *An atlas of dermoscopy*. 2012: CRC Press.
.63 Rosendahl, C., et al., *Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma.* Archives of dermatology, 2012. **148**(12): p. 1386-1392.
.64 Yélamos, O., et al., *Dermoscopy and dermatopathology correlates of cutaneous neoplasms.* Journal of the American Academy of Dermatology, 201 :(2)80 .9p. 341-363.

.65 Manfredini, M., et al., *Dermoscopic and reflectance confocal microscopy features of cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2017. **31**(11): p. 1828-1833.
.66 Zalaudek, I ,.et al., *Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(4): p. 589-597.
.67 Lallas, A., et al., *The clinical and dermoscopic features of invasive cutaneous squamous cell carcinoma depend on the histopathological grade of differentiation.* British Journal of Dermatology, 2015. **172**(5): p. 1308-1315.
.68 Pyne, J., D. Sapkota, and J.C. Wong, *Squamous cell carcinoma: variation in dermatoscopic vascular features between well and non-well differentiated tumors.* Dermatology practical & conceptual, 2012. **2**.(4)
.69 Benati, E., et al., *Dermoscopic features of squamous cell carcinoma on the lips.* British Journal of Dermatology, 2016.
.70 Calonje, E., et al., *McKee's pathology of the skin with clinical correlations.* 2020.
.71 Min Kim, J., et al., *Marjolin's ulcer: immunohistochemical study of 17 cases and comparison with common squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma.* Journal of cutaneous pathology, 1992. **19**(4): p. 278-285.
.72 Bukhari, M.H., S. Niazi, and N.A. Chaudhry, *Relationship of immunohistochemistry scores of altered p53 protein expression in relation to patient's habits and histological grades and stages of squamous cell carcinoma.* Journal of cutaneous pathology, 2009. **36**(3): p. 342-349.
.73 Son, K.D., et al., *Comparative analysis of immunohistochemical markers with invasiveness and histologic differentiation in squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma of the skin.* Journal of surgical oncology, 2008. **97**(7): p. 615-620.
.74 Iyer, P.V. and A.S.Y. Leong, *Poorly differentiated squamous cell carcinomas of the skin can express vimentin.* Journal of cutaneous pathology, 1992. **19**(1): p. 34-39.
.75 Aljerian, K., et al ,.*Squamous cell carcinoma with rhabdoid phenotype and osteoclast-like giant cells in a renal–pancreas transplant recipient.* Journal of clinical pathology, 2006. **59**(12): p. 1309-1311.
.76 Pai, S., A. Borges, and C. Soman, *Rhabdoid phenotype in cutaneous squamous carcinoma: an earlier report!* Journal of clinical pathology, 2001. **54**(8): p. 656-656.
.77 Monteagudo, C., et al., *Erythrophagocytic tumour cells in melanoma and squamous cell carcinoma of the skin.* Histopathology, 1997. **31**(4): p. 367-373.
.78 Kwa, R.E., K. Campana, and R.L. Moy, *Biology of cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **26**(1): p. 1-26.
.79 Johnson, T.M., et al., *Squamous cell carcinoma of the skin (excluding lip and oral mucosa).* Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **26**(3): p. 467-484.
.80 Miracco, C., et al., *Benign lymphoepithelial lesion associated with squamous cell carcinoma of the skin: an immunohistochemical and molecular genetic study.* Journal of cutaneous pathology, 2 :(1)29 .002p. 33-37.
.81 Emanuel, P.O., H. Shim, and R.G. Phelps, *Poorly differentiated squamous cell carcinoma with osteoclastic giant-cell-like proliferation.* Journal of cutaneous pathology, 2007. **34**(12): p. 930-933.
.82 Emanuel, P., *Osteoclast-type giant cells accompanying cutaneous squamous cell carcinoma.* The American Journal of Dermatopathology, 2009. **31**(1): p. 96.
.83 Landman, G., R. Taylor, and K. Friedman, *Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. A report of two cases.* Journal of cutaneous pathology, 1990. **17**(2): p. 105-110.
.84 Masouyé, I. and Y. Kapanci, *A third case of cutaneous papillary squamous cell carcinoma.* Journal of cutaneous pathology, 1991. **18**(2): p. 142-143.
.85 Martin III, R.W., et al., *Cutaneous papillary squamous cell carcinoma in an immunosuppressed host.* Journal of cutaneous pathology, 1994. **21**(5): p. 476-477.

.86 Azorín, D., et al., *Cutaneous papillary squamous cell carcinoma. Report of three new cases and review of the literature.* Virchows Archiv, 2003. **442**(3): p. 298-30.1
.87 Mullen, J.T., et al., *Invasive squamous cell carcinoma of the skin: defining a high-risk group.* Annals of surgical oncology, 2006. **13**(7): p. 902-909.
.88 Skulsky, S.L., et al., *Review of high-risk features of cutaneous squamous cell carcinoma and discrepancies between the American Joint Committee on Cancer and NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology.* Head & neck, 2017. **39**(3): p. 578-594.
.89 Schmitt, A.R., et al., *Staging for cutaneous squamous cell carcinoma as a predictor of sentinel lymph node biopsy results: meta-analysis of American Joint Committee on Cancer criteria and a proposed alternative system.* JAMA dermatology, 2014. **150**(1): p. 19-24.
.90 Thompson, A.K., et al., *Risk factors for cutaneous squamous cell carcinoma recurrence, metastasis, and disease-specific death: a systematic review and meta-analysis.* JAMA dermatology, 2016. **152**(4): p. 419-428.
.91 Breuninger, H., B. Black, and G. Rassner, *Microstaging of squamous cell carcinomas.* American journal of clinical pathology, 1990. **94** :(5)p. 624-627.
.92 Brantsch, K.D., et al., *Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study.* The lancet oncology, 2008. **9**(8): p. 713-720.
.93 Quaedvlieg, P., et al., *Histopathological characteristics of metastasizing squamous cell carcinoma of the skin and lips.* Histopathology, 2006. **49**(3): p. 256-264.
.94 Veness, M.J., C.E. Palme, and G.J. Morgan, *High-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: results from 266 treated patients with metastatic lymph node disease.* Cancer, 2006. **106**(11): p. 2389-2396.
.95 Goepfert, H., et al., *Perineural invasion in squamous cell skin carcinoma of the head and neck.* The American journal of surgery, 1984. **148**(4): p. 542-547.
.96 Amin, M.B. and S.B. Edge, *AJCC cancer staging manual*. 2017: springer.
.97 Menzies, S.W., et al., *Surface microscopy of pigmented basal cell carcinoma.* Archives of dermatology, 2000. **136**(8): p. 1012-1016.
.98 Altamura, D., et al., *Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2010. **62**(1): p. 67-75.
.99 Scalvenzi, M., et al., *Dermoscopic patterns of superficial basal cell carcinoma.* International journal of dermatology, 2008. **47**(10): p. 1015-1018.
.100 Marghoob, A.A., et al., *Observation of chrysalis structures with polarized dermoscopy.* Archives of dermatology, 2009. **145**(5): p. 618-618.
.101 Lallas, A., et al., *The dermatoscopic universe of basal cell carcinoma.* Dermatology practical & conceptual, 2014. **4**(3): p. 11.
.102 Micantonio, T., et al., *Vascular patterns in basal cell carcinoma.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2011. **25**(3): p. 358-361.
.103 Giacomel, J. and I. Zalaudek ,*Dermoscopy of superficial basal cell carcinoma.* Dermatologic Surgery, 2005. **31**(12): p. 1710-1713.
.104 Ahnlide, I., et al., *Preoperative prediction of histopathological outcome in basal cell carcinoma: flat surface and multiple small erosions predict superficial basal cell carcinoma in lighter skin types.* British Journal of Dermatology, 2016. **175**(4): p. 751-761.
.105 Navarrete-Dechent, C., et al., *Association of shiny white blotches and strands with nonpigmented basal cell carcinoma: evaluation of an additional dermoscopic diagnostic criterion.* JAMA dermatology, 2016. **152**(5): p. 546-552.
.106 Emiroglu, N., F.P. Cengiz, and F. Kemeriz, *The relation between dermoscopy and histopathology of basal cell carcinoma.* Anais brasileiros de dermatologia, 2015. **90** :(3)p. 351-356.

.107 Pan, Y., et al., *Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque–features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(2): p. 268-274.
.108 Krüger, K., U. Blume-Peytavi, and C.E. Orfanos, *Basal cell carcinoma possibly originates from the outer root sheath and/or the bulge region of the vellus hair follicle.* Archives of dermatological research, 1999. **291** :(5)p. 253-259.
.109 Jih, D.M., et al., *Cytokeratin 15 expression in trichoepitheliomas and a subset of basal cell carcinomas suggests they originate from hair follicle stem cells.* Journal of cutaneous pathology, 1999. **26**(3): p. 113-118.
.110 Wade, T.R. and A.B. Ackerman, *The many faces of basal-cell carcinoma.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1978. **4**(1): p. 23-28.
.111 McNutt, N., *Ultrastructural comparison of the interface between epithelium and stroma in basal cell carcinoma and control human skin.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology, 1976. **35**(2): p. 132-142.
.112 Merot, Y., et al., *Loss of bullous pemphigoid antigen in peritumoral lacunas of basal cell carcinomas.* Acta dermato-venereologica, 1984. **64** :(3)p. 209-213.
.113 Lane, A., et al., *Decreased anchoring-fibril antigens (AF1 and AF2) in basal-cell carcinoma.* Archives of dermatological research, 1985. **277**(6): p. 499-501.
.114 Olsen, K. and P. Westermark, *Amyloid in basal cell carcinoma and seborrheic keratosis.* Acta dermato-venereologica, 1994. **74**(4): p. 273-275.
.115 Looi, L.M., *Localized amyloidosis in basal cell carcinoma. A pathologic study.* Cancer, 1983. **52**(10): p. 1833-1836.
.116 Buselmeier, T. and J. Uecker, *Invasive Basal Cell Carcinoma with Metaplastic Bone Formation Associated with a Long-Standing Dermatofibroma.* Journal of cutaneous pathology, 1979. **6**(6): p. 496-500.
.117 Burgdorf, W. and T. Nasemann, *Cutaneous osteomas: a clinical and histopathologic review.* Archives of Dermatological Research, 1977. **260**(2): p. 121-135.
.118 Hendrix, J.D. and H.L. Parlette, *Micronodular basal cell carcinoma: a deceptive histologic subtype with frequent clinically undetected tumor extension.* Archives of dermatology, 1996. **132**(3): p. 295-298.
.119 Armstrong ,L.T., M.R. Magnusson, and M.P. Guppy, *Risk factors for recurrence of facial basal cell carcinoma after surgical excision: a follow-up analysis.* Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2017. **70**(12): p. 1738-1745.
.120 Demirseren, D.D., et al., *Basal cell carcinoma of the head and neck region: a retrospective analysis of completely excised 331 cases.* Journal of skin cancer, 2014. **2014**.
.121 Emmett, A., *Surgical analysis and biological behaviour of 2277 basal cell carcinomas.* Australian and New Zealand Journal of Surgery, 1990. **60**(11): p. 855-863.
.122 Lang Jr, P.G. and J.C. Maize, *Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1986. **14**(2): p. 186-196.
.123 Sloane, J., *The value of typing basal cell carcinomas in predicting recurrence after surgical excision.* British Journal of Dermatology, 1977. **96**(2): p. 127-132.
.124 Maloney, M.E., D.B. Jones, and F.M. Sexton, *Pigmented basal cell carcinoma: investigation of 70 cases.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1992. **27**(1): p. 74-78.
.125 Richman, T. and N. Penneys, *Analysis of morpheaform basal cell carcinoma.* Journal of cutaneous pathology, 1988. **15**(6): p. 359-362.
.126 Salasche, S.J. and R.A. Amonette, *Morpheaform basal-cell epitheliomas: a study of subclinical extensions in a series of 51 cases.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1981. **7**(5): p. 387-394.
.127 Brown, C.I. and A.E. Perry, *Incidence of perineural invasion in histologically aggressive types of basal cell carcinoma.* The American journal of dermatopathology, 2000. **22**(2): p. 123-125.

.128 Foley, P. and G. Mason, *Keratotic basal cell carcinoma of the upper eyelid.* Australasian Journal of Dermatology, 1995. **36**(2): p. 95-96.
.129 SAN JUAN, E.B., et al., *Aggressive trichoepithelioma versus keratotic basal cell carcinoma.* International journal of dermatology, 1993. **32**(10): p. 728-730.
.130 de Faria, J.L. and M. Navarrete, *The Histopathotogy of the Skin Basal Cell Carcinoma with Areas of Intermediate Differentiation: A Metatypical Carcinoma?* Pathology-Research and Practice, 1991. **187**(8): p. 978-985.
.131 Martin, R.C., et al., *Basosquamous carcinoma: analysis of prognostic factors influencing recurrence.* Cancer, 2000. **88**(6): p. 136.1369-5
.132 Bowman, P.H., et al., *Basosquamous carcinoma.* Dermatologic surgery, 2003. **29**(8): p. 830-833.
.133 Şendur, N., et al., *Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2004. **18**(3): p. 334-336.
.134 Cunneen, T.S., J.L. Yong, and R. Benger, *Lung metastases in a case of metatypical basal cell carcinoma of the eyelid: an illustrative case and literature review to heighten vigilance of its metastatic potential.* Clinical & experimental ophthalmology, 2008. **36**(5): p. 475-477.
.135 Garcia, C., E. Poletti, and A.N. Crowson, *Basosquamous carcinoma.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60**(1): p. 137-143.
.136 Tan, C.Z., K.E. Rieger, and K.Y. Sarin, *Basosquamous carcinoma: controversy, advances, and future directions.* Dermatologic Surgery, 2017. **43**(1): p. 23-31.
.137 Cribier, B., Y. Scrivener, and E. Grosshans, *Tumors arising in nevus sebaceus: a study of 596 cases.* Journal of the American Academy of Dermatology :(2)42 .2000 ,p. 263-268.
.138 Lan, C.C.E., et al., *Pigmentation in basal cell carcinoma involves enhanced endothelin-1 expression.* Experimental dermatology, 2005. **14**(7): p. 528-534.
.139 Jalilian, C., et al., *Clinical and dermoscopic characteristics of Merkel cell carcinoma.* Br J Dermatol, 2013. **169**(2): p. 294-7.
.140 Harting, M.S., et al., *Dermatoscopic vascular patterns in cutaneous Merkel cell carcinoma.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(6): p. 923-927.
.141 Dalle, S., et al ,.*Dermoscopy of Merkel cell carcinoma.* Dermatology, 2012. **224**(2): p. 140-4.
.142 Farasat, S., et al., *A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2011. **64**(6): p. 1051-1059.
.143 Haas, A., *Features associated with metastasis (squamous cell carcinoma).* Cutaneous Oncology: Pathophysiology Diagnosis and Management. Malden: Blackwell Science, 1998 . :500p. 505.
.144 Brougham, N.D., et al., *The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors.* Journal of surgical oncology, 2012. **106**(7): p. 811-815.
.145 Schmults, C.D., et al., *Factors predictive of recurrence and death from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year, single-institution cohort study.* JAMA dermatology, 2013. **149**(5): p. 541-547.
.146 Harris, B.N., et al., *Factors associated with recurrence and regional adenopathy for head and neck cutaneous squamous cell carcinoma.* Otolaryngology–Head and Neck Surgery, 2017. **156**(5): p. 863-869.
.147 Swanson, N.A., *Mohs surgery: technique, indications, applications, and the future.* Archives of dermatology, 1983. **119**(9): p. 761-773.
.148 Swanson, N.A. and T.M. Johnson, *Management of basal and squamous cell carcinoma.* Otolaryngology Head and Neck Surgery. New York: Mosby Yearbook, 1998: p. 486-501.
.149 Silverman, M.K., et al., *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas: part 1: overview.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1991. **17**(9): p. 713-718.
.150 Silverman, M.K., et al., *Recurrence Rates of Treated Basal Cell Carcinomas: Part 2: Curettage-Electrodesiccation.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1991. **17**(9): p. 720-7.26

.151 Connolly, S.M., et al., *AAD/ACMS/ASDSA/ASMS 2012 appropriate use criteria for Mohs micrographic surgery: a report of the American Academy of Dermatology, American College of Mohs Surgery, American Society for Dermatologic Surgery Association, and the American Society for Mohs Surgery.* Dermatol Surg, 2012. **38**(10): p. 1582-603.
.152 Eroğlu, A., U. Berberoğlu, and S. Berreroğlu, *Risk factors related to locoregional recurrence in squamous cell carcinoma of the skin.* Journal of surgical oncology, 1996 :(2)61 .p. 124-130.
.153 Clayman, G.L., et al., *Mortality risk from squamous cell skin cancer.* Journal of Clinical Oncology, 2005. **23**(4): p. 759-765.
.154 Haisma, M.S., et al., *Multivariate analysis of potential risk factors for lymph node metastasis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **75**(4): p. 722-730.
.155 Jambusaria-Pahlajani, A., et al., *Evaluation of AJCC tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma and a proposed alternative tumor staging system.* JAMA dermatology, 2013. **149**(4): p. 402-410.
.156 Karia, P.S., et al., *Evaluation of American Joint Committee on Cancer, International Union Against Cancer, and Brigham and Women's Hospital tumor staging for cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of clinical oncology, 2014. **32**(4): p. 327.
.157 Cherpelis, B.S., C. Marcusen, and P.G. Lang, *Prognostic factors for metastasis in squamous cell carcinoma of the skin.* Dermatologic Surgery, 2002. **28**(3): p. 268-273.
.158 Maciburko, S.J., et al., *Skin cancers of the hand: a series of 541 malignancies.* Plastic and reconstructive surgery, 2012. **129**(6): p. 1329-1336.
.159 de Lima Vazquez, V., et al., *Prognostic factors for lymph node metastasis from advanced squamous cell carcinoma of the skin of the trunk and extremities.* World journal of surgical oncology, 2008. **6**(1): p. 73.
.160 Wermker, K., et al., *Prediction score for lymph node metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the external ear.* European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2015. **41**(1): p. 128-135.
.161 Moore, B.A., et al., *Lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck.* The Laryngoscope, 2005. **115**(9): p. 1561-1567.
.162 Palme, C.E., et al., *Extent of parotid disease influences outcome in patients with metastatic cutaneous squamous cell carcinoma.* Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2003. **129**(7): p. 750-753.
.163 Oddone, N., et al., *Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck :the Immunosuppression, Treatment, Extranodal spread, and Margin status (ITEM) prognostic score to predict outcome and the need to improve survival.* Cancer, 2009. **115**(9): p. 1883-1891.
.164 Wang, J., et al., *In patients with metastatic cutaneous head and neck squamous cell carcinoma to cervical lymph nodes, the extent of neck dissection does not influence outcome.* The Journal of Laryngology & Otology, 2013. **127**(S1): p. S2-S7.
.165 McDowell, L.J., et al., *Outcomes of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck with parotid metastases.* Journal of medical imaging and radiation oncology, 2016. **60**(5): p. 668-676.
.166 Schmidt, C., et al., *Outcomes of nodal metastatic cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated in a regional center* .Head & neck, 2015. **37**(12): p. 1808-1815.
.167 Southwell, K.E., et al., *Effect of immunocompromise on metastatic cutaneous squamous cell carcinoma in the parotid and neck.* Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2006. **2** :(3)8p. 244-248.
.168 Ch'ng, S., et al., *Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of surgical oncology, 2008. **98**(2): p. 101-105.

.169 Shao, A., et al., *Parotid metastatic disease from cutaneous squamous cell carcinoma: prognostic role of facial nerve sacrifice, lateral temporal bone resection, immune status and P-stage.* Head & neck, 2014. **36**(4): p. 545-550.
.170 Manyam, B.V., et al., *Inferior outcomes in immunosuppressed patients with high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation therapy.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **73**(2): p. 221-227.
.171 Lott, D.G., et al., *Aggressive behavior of nonmelanotic skin cancers in solid organ transplant recipients.* Transplantation, 2010. **90**(6): p. 683-687.
.172 Manyam, B.V., et al., *A multi-institutional comparison of outcomes of immunosuppressed and immunocompetent patients treated with surgery and radiation therapy for cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck.* Cancer, 2017. **123**(11): p. 2054-2060.
.173 Gonzalez, J.L., et al., *Comparison of the American Joint Committee on Cancer seventh edition and Brigham and Women's Hospital cutaneous squamous cell carcinoma tumor staging in immunosuppressed patients.* Dermatologic Surgery, 2017. **43**(6): p. 784-791.
.174 Harwood, C.A., et al., *Clinicopathologic features of skin cancer in organ transplant recipients: a retrospective case-control series.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2006. **54**(2): p. 290-300.
.175 Rabinovics, N., et al., *Cancer of the head and neck region in solid organ transplant recipients.* Head & neck, 2014. **36**(2): p. 181-186.
.176 Goldenberg, A., et al., *Squamous cell carcinoma with aggressive subclinical extension: 5-year retrospective review of diagnostic predictors.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **73**(1): p. 120-126.
.177 Levine, D.E., P.S. Karia, and C.D. Schmults, *Outcomes of patients with multiple cutaneous squamous cell carcinomas: a 10-year single-institution cohort study.* JAMA dermatology, 2015. **151**(11): p. 1220-1225.
.178 Natafji, N. and M. Tidman, *Improving detection of non-melanoma skin cancer Non-melanoma skin cancer.* The Practitioner :(1784)259 .2015 ,p. 23-7, 3.
.179 Martin, H., E. Strong, and R.H. Spiro, *Radiation-induced skin cancer of the head and neck.* Cancer, 1970. **25**(1): p. 61-71.
.180 Gül, Ü. and A. Klç, *Squamous cell carcinoma developing on burn scar.* Annals of plastic surgery, 2006. **56**(4): p. 406-408.
.181 Kowal-Vern, A. and B.K. Criswell, *Burn scar neoplasms: a literature review and statistical analysis.* Burns, 2005. **31**(4): p. 403-413.
.182 Kyrgidis, A., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck :risk factors of overall and recurrence-free survival.* European Journal of Cancer, 2010. **46**(9): p. 1563-1572.
.183 Han, A. and D. Ratner, *What is the role of adjuvant radiotherapy in the treatment of cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion?* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2007. **109**(6): p. 1053-1059.
.184 Galloway, T.J., et al., *Impact of radiographic findings on prognosis for skin carcinoma with clinical perineural invasion.* Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2005. **103**(6): p. 1254-1257.
.185 Durham, A.B., et al., *Sentinel lymph node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma on the head and neck.* JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery, 2016. **1** :(12)42p. 1171-1176.
.186 Gore, S.M., et al., *Prospective study of sentinel node biopsy for high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck.* Head & neck, 2016. **38**(S1): p. E884-E889.
.187 Ampil, F.L., et al., *Perineural invasion in skin cancer of the head and neck: a review of nine cases.* Journal of oral and maxillofacial surgery, 1995. **53**(1): p. 34-38.
.188 Sapir, E., et al., *Skin cancer of the head and neck with gross or microscopic perineural involvement: patterns of failure.* Radiotherapy and Oncology, 2016. **120**(1): p. 81-86.

.189 Lin, C., et al., *Perineural infiltration of cutaneous squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma without clinical features.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2012. **82**(1): p.340-334 .
.190 Jackson, J.E., et al., *Radiotherapy for perineural invasion in cutaneous head and neck carcinomas: toward a risk-adapted treatment approach.* Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2009. **31**(5): p. 604-610.
.191 Warren, T.A., et al., *Outcomes after surgery and postoperative radiotherapy for perineural spread of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma.* Head & neck, 2016. **38**(6): p. 824-831.
.192 Thomas, S.S. and R.N. Matthew, *Squamous cell carcinoma of the pinna: a 6-year study.* British journal of plastic surgery, 1994. **47**(2): p. 81-85.
.193 Endo, Y., M. Tanioka, and Y. Miyachi, *Prognostic factors in cutaneous squamous cell carcinoma: is patient delay in hospital visit a predictor of survival?* ISRN dermatology, 2011. **2011**.
.194 Brinkman, J.N., et al., *The effect of differentiation grade of cutaneous squamous cell carcinoma on excision margins, local recurrence, metastasis, and patient survival: a retrospective follow-up study.* Annals of plastic surgery, 2015. **75**(3): p. 323-326.
.195 Cassarino, D.S., D.P. DeRienzo, and R.J. Barr, *Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification: part two.* Journal of cutaneous pathology, 2006. **33**(4): p. 261-279.
.196 Banks, E.R. and P.H. Cooper, *Adenosquamous carcinoma of the skin: a report of 10 cases.* Journal of cutaneous pathology, 1991. **18**(4): p. 227-234.
.197 Barr, R.J., *Classification of cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of cutaneous pathology, 1991. **18**(4): p. 225-226.
.198 Nappi, O., G. Pettinato, and M. Wick, *Adenoid (acantholytic) squamous cell carcinoma of the skin.* Journal of cutaneous pathology, 1989. **16**(3): p. 114-121.
.199 Patel, N.K., et al., *Primary metaplastic carcinoma (carcinosarcoma) of the skin: a clinicopathologic study of four cases and review of the literature.* The American journal of dermatopathology, 1997. **19**(4): p. 363-372.
.200 Ogawa, T., et al., *Acantholytic squamous cell carcinoma is usually associated with hair follicles, not acantholytic actinic keratosis, and is not "high risk": Diagnosis, management, and clinical outcomes in a series of 115 cases.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **76**(2): p. 327-333.
.201 Garcia, C. and A.N. Crowson, *Acantholytic squamous cell carcinoma: is it really a more-aggressive tumor?* Dermatologic surgery, 2011. **37**(3): p. 353-356.
.202 Patel, V., et al., *Cutaneous adenosquamous carcinoma: a rare neoplasm with biphasic differentiation.* Cutis, 2014. **94**(5): p. 231-233.
.203 Weidner, N. and E. Foucar, *Adenosquamous carcinoma of the skin: an aggressive mucin-and gland-forming squamous carcinoma.* Archives of dermatology, 1985. **121**(6): p. 775-779.
.204 Breuninger, H., et al., *Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer.* Cancer, 1997. **79**(5): p. 915-919.
.205 Salmon, P.J., et al., *Sclerosing squamous cell carcinoma of the skin, an underemphasized locally aggressive variant: a 20-year experience.* Dermatologic surgery, 2011. **37**(5): p. 664-670.
.206 Griffiths, R., S. Suvarna, and K. Feeley, *Audit of clinical and histological prognostic factors in primary invasivesquamous cell carcinoma of the skin: assessment in a minimum 5 year follow-up study after conventional excisional surgery.* British journal of plastic surgery, 2002. **55**(4): p. 287-292.
.207 Hassanein, A.M., et al., *Peritumoral fibrosis in basal cell and squamous cell carcinoma mimicking perineural invasion: potential pitfall in Mohs micrographic surgery.* Dermatologic surgery, 2005. **31**(9): p.1106-1101 .

.208 Garcia-Serra, A., et al., *Carcinoma of the skin with perineural invasion.* Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 2003. **25**(12): p. 1027-1033.
.209 Lin, C., et al., *Cutaneous carcinoma of the head and neck with clinical features of perineural infiltration treated with radiotherapy.* Clinical oncology, 2013. **25**(6): p. 362-367.
.210 Leibovitch, I., et al., *Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **53**(3): p. 458-463.
.211 Lawrence, N. and W.I. Cottel, *Squamous cell carcinoma of skin with perineural invasion.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1994. **31**(1): p. 30-33.
.212 Kadakia, S., et al., *The role of elective superficial parotidectomy in the treatment of temporal region squamous cell carcinoma.* Oral and maxillofacial surgery, 2016. **20**(2): p. 143-147.
.213 Leibovitch, I., et al., *Cutaneous squamous cell carcinoma treated with Mohs micrographic surgery in Australia II. Perineural invasion.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **53**(2): p. 261-266.
.214 Campoli, M., D.G. Brodland, and J. Zitelli, *A prospective evaluation of the clinical, histologic, and therapeutic variables associated with incidental perineural invasion in cutaneous squamous cell carcinoma.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(4): p. 630-636.
.215 Gandhi, M., B. Panizza, and D. Kennedy, *Detecting and defining the anatomic extent of large nerve perineural spread of malignancy: comparing "targeted" MRI with the histologic findings following surgery.* Head & neck, 2011. **33**(4): p. 469-475.
.216 Williams, L.S., A.A. Mancuso, and W.M. Mendenhall, *Perineural spread of cutaneous squamous and basal cell carcinoma: CT and MR detection and its impact on patient management and prognosis.* International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2001. **49**(4): p. 1061-1069.
.217 Balamucki, C.J., et al., *Impact of radiographic findings on for prognosis skin cancer with perineural invasion.* American journal of clinical oncology, 2015. **38**(3): p. 248-251.
.218 Carter, J.B., et al., *Outcomes of primary cutaneous squamous cell carcinoma with perineural invasion: an 11-year cohort study.* JAMA dermatology, 2013. **149** :(1)p. 35-42.
.219 Silverman, M.K., et al., *Recurrence rates of treated basal cell carcinomas: part 3: surgical excision.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1992. **18**(6): p. 471-476.
.220 Dubin, N. and A.W. Kopf, *Multivariate risk score for recurrence of cutaneous basal cell carcinomas.* Archives of dermatology, 1983. **119**(5): p. 373-377.
.221 Saabye Bøgelund, F., P. Ashlede Philipsen, and R. Gniadecki, *Factors affecting the recurrence rate of basal cell carcinoma.* Acta dermato-venereologica :(4)87 .2007 ,p. 330-334.
.222 Rigel, D.S., P. Robins, and R.J. Friedman, *Predicting Recurrence of Basal-Cell Carcinomas Treated by Microscopically Controlled Excision. A Recurrence Index Score.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1981. **7** :(10)p. 807-810.
.223 Domarus, H.v. and P.J. Stevens, *Metastatic basal cell carcinoma: report of five cases and review of 170 cases in the literature.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1984. **10**(6): p. 1043-1060.
.224 Nguyen-Nielsen, M., et al ,*.The incidence of metastatic basal cell carcinoma (mBCC) in Denmark, 1997–2010.* European Journal of Dermatology, 2015. **25**(5): p. 463-468.
.225 Van Iersel, C., et al., *Prognostic factors for a subsequent basal cell carcinoma: implications for follow-up.* British Journal of Dermatology, 2005. **153**(5): p. 1078-1080.
.226 Codazzi, D., et al., *Positive compared with negative margins in a single-centre retrospective study on 3957 consecutive excisions of basal cell carcinomas. Associated risk factors and preferred surgical management.* Journal of plastic surgery and hand surgery, 2014. **48**(1): p. 38-43.
.227 GARCíA, J.B., et al., *Risk factors for non-melanoma skin cancer in kidney transplant patients in a Spanish population in the Mediterranean region.* Acta dermato-venereologica, 2013. **93**(4): p. 422-427.

.228 Archier, E., et al., *Carcinogenic risks of psoralen UV-A therapy and narrowband UV-B therapy in chronic plaque psoriasis: a systematic literature review.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012. **26**: p. 22-31.
.229 Krynitz, B., et al., *Risk of basal cell carcinoma in Swedish organ transplant recipients: a population-based study.* British Journal of Dermatology, 2016. **174**(1): p. 95-103.
.230 Park, G.-H., et al., *Incidence of primary skin cancer after organ transplantation: an 18-year single-center experience in Korea.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2014. **70**(3): p. 465-472.
.231 Harwood, C., et al., *A surveillance model for skin cancer in organ transplant recipients: a-22 year prospective study in an ethnically diverse population.* American Journal of Transplantation, 2013. **13**(1): p. 119-129.
.232 Rashtak, S., et al., *Incidence and risk factors for skin cancer following lung transplantation.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **72**(1): p. 92-98.
.233 Kanitakis, J., et al., *Basal cell carcinomas developing in solid organ transplant recipients: clinicopathologic study of 176 cases.* Archives of dermatology, 2003. **139**(9): p. 1133-1137.
.234 Perkins, J.L., et al., *Nonmelanoma skin cancer in survivors of childhood and adolescent cancer: a report from the childhood cancer survivor study.* J Clin Oncol, 2005. **23**(16): p. 3733-3741.
.235 Watt, T.C., et al., *Radiation-related risk of basal cell carcinoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.* Journal of the National Cancer Institute, 2012. **104**(16): p. 1240-1250.
.236 Ratner, D., et al., *Perineural spread of basal cell carcinomas treated with Mohs micrographic surgery.* Cancer, 2000. **88**(7): p. 1605-1613.
.237 Scrivener, Y., E. Grosshans, and B. Cribier, *Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype.* British Journal of Dermatology, 2002. **147**(1): p. 41-47.
.238 McCormack, C.J., J.W. Kelly, and A.P. Dorevitch, *Differences in age and body site distribution of the histological subtypes of basal cell carcinoma: a possible indicator of differing causes.* Archives of dermatology, 1997. **133**(5): p. 593-596.
.239 Ramachandran, S., et al., *The rate of increase in the numbers of primary sporadic basal cell carcinomas during follow up is associated with age at first presentation.* Carcinogenesis, 2002. **23**(12): p. 2051-2054.
.240 Lear, J.T., 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.* Journal of investigative dermatology, 1997. **108**(4): p. 519-522.
.241 Dinehart, S.M., et al., *Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery: a comparison of 54 younger patients with 1050 older patients.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1992. **18**(7): p. 560-566.
.242 Milán, T., et al., *Subsequent primary cancers after basal-cell carcinoma: A nationwide study in Finland from 1953 to 1995.* International journal of cancer, 2000. **87**(2): p. 283-288.
.243 McCusker, M., et al., *Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease.* European Journal of Cancer, 2014. **50**(4): p. 774-783.
.244 Dixon, A.Y., S.H. Lee, and D.H. McGregor, *Factors predictive of recurrence of basal cell carcinoma.* The American journal of dermatopathology, 1989. **11**(3): p. 222-232.
.245 Smeets, N., et al., *Mohs' micrographic surgery for treatment of basal cell carcinoma of the face——results of a retrospective study and review of the literature.* British journal of dermatology, 2004. **151**(1): p. 141-147.
.246 Cigna, E., et al., *Basal cell carcinoma: 10 years of experience.* Journal of skin cancer, 2011. **2011**.
.247 Szewczyk, M.P., et al., *Analysis of selected recurrence risk factors after treatment of head and neck basal cell carcinoma.* Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 2014. **31**(3): p. 146.

.248 Sartore, L., et al., *Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies.* Oncology reports, 2011. **26**(6): p. 1423-1429.
.249 Costantino, D., L. Lowe, and D.L. Brown, *Basosquamous carcinoma—an under-recognized, high-risk cutaneous neoplasm: case study and review of the literature.* Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery, 2006. **59**(4): p. 424-428.
.250 Wermker, K., et al., *Basosquamous carcinoma of the head and neck: clinical and histologic characteristics and their impact on disease progression.* Neoplasia, 2015. **17**(3): p. 301-305.
.251 Callens, J., et al., *Epidemiology of basal and squamous cell carcinoma in Belgium: the need for a uniform and compulsory registration.* Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2016. **30**(11): p. 1.1918-912
.252 Chen, J., et al., *Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy.* Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(17): p. 1215-1222.
.253 Banan, P., et al., *An A ustralian cohort of 210 patients with multiple invasive squamous cell carcinomas: risk factors and associated increased risk of melanoma and internal malignancies.* Australasian Journal of Dermatology, 2016. **57**(1): p. 29-32.
.254 Wehner, M.R., et al., *Timing of subsequent new tumors in patients who present with basal cell carcinoma or cutaneous squamous cell carcinoma.* JAMA dermatology, 2015. **151**(4): p. 382-388.
.255 SJ, M.M.M., *Aggressive vs nonaggressive subtypes (basal cell carcinoma).* Cutaneous Oncology Pathophysiology Diagnosis and Management. Malden, MA: Blackwell Science, 1998. **609**: p. 613.
.256 Salasche, S., *Features associated with recurrence (squamous cell carcinoma).* Cutaneous Oncology Pathophysiology Diagnosis and Management. Malden, MA: Blackwell Science, 1998. **494**: p. 499.
.257 Akay, B.N., et al., *Basosquamous carcinoma: dermoscopic clues to diagnosis.* The Journal of dermatology, 2017. **44**(2): p. 127-134.
.258 Marrazzo, G., et al., *Clinical and pathologic factors predictive of positive radiologic findings in high-risk cutaneous squamous cell carcinoma.* Dermatologic Surgery, 2015. **41**(12): p. 1405-1410.
.259 Ruiz, E.S., et al., *The positive impact of radiologic imaging on high-stage cutaneous squamous cell carcinoma management.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **76**(2): p. 217-225.
.260 Ross, A.S. and C.D. Schmults, *Sentinel lymph node biopsy in cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review of the English literature.* Dermatologic Surgery, 2006. **32**(11): p. 1309-1321.
.261 Karagas, M.R., et al., *Risk of subsequent basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma of the skin among patients with prior skin cancer.* Jama, 1992. **267**(24): p. 3305-3310.
.262 Flohil, S.C., et al., *Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis.* European Journal of Cancer, 2013. **49**(10): p. 2365-2375.
.263 Marcil, I. and R.S. Stern, *Risk of developing a subsequent nonmelanoma skin cancer in patients with a history of nonmelanoma skin cancer: a critical review of the literature and meta-analysis.* Archives of dermatology, 2000. **136**(12): p. 1524-1530.
.264 Roozeboom, M.H., et al., *Clinical and histological prognostic factors for local recurrence and metastasis of cutaneous squamous cell carcinoma: analysis of a defined population.* Acta dermato-venereologica, 2013. **93**(4): p. 417-421.
.265 Weinstock, M.A., et al., *Tretinoin and the prevention of keratinocyte carcinoma (Basal and squamous cell carcinoma of the skin): a veterans affairs randomized chemoprevention trial.* Journal of investigative dermatology, 2012. **132**(6): p. 1583-1590.
.266 Weinstock, M.A., et al., *Topical tretinoin therapy and all-cause mortality.* Archives of dermatology, 2009. **145**(1): p. 18-24.

.267 Tangrea, J.A., et al., *Long-term therapy with low-dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial.* JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1992. **84**(5): p. 328-332.
.268 Levine, N., et al., *Trial of retinol and isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1997. **6**(11): p. 957-961.
.269 Moon, T.E., et al., *Effect of retinol in preventing squamous cell skin cancer in moderate-risk subjects: a randomized, double-blind, controlled trial. Southwest Skin Cancer Prevention Study Group.* Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 1997. **6**(11): p. 949-956.
.270 Kadakia, K.C., et al., *Randomized controlled trial of acitretin versus placebo in patients at high-risk for basal cell or squamous cell carcinoma of the skin (North Central Cancer Treatment Group Study 969251).* Cancer, 2012. **118**(8): p. 2128-2137.
.271 Clark, L.C., et al., *Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin: a randomized controlled trial.* Jama, 1996. **276**(24): p. 1957-1963.
.272 Duffield-Lillico, A.J., et al., *Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial.* Journal of the National Cancer Institute, 2003. **95**(19): p. 1477-1481.
.273 Greenberg, E.R., et al., *A clinical trial of beta carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin.* New England Journal of Medicine, 1990. **323**(12): p. 789-795.
.274 Chen, A.C., et al., *A phase* 3 *randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention.* New England Journal of Medicine, 2015. **373**(17): p. 1618-1626.
.275 Kreul, S.M., et al., *A phase III skin cancer chemoprevention study of DFMO: long-term follow-up of skin cancer events and toxicity.* Cancer Prevention Research, 2012. **5**(12): p. 1368-1374.
.276 Bailey, H.H., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of α-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer* . Cancer prevention research, 2010. **3**(1): p. 35-47.
.277 Elmets, C.A., et al., *Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with celecoxib: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Journal of the National Cancer Institute, 2010. **102**(24): p. 183.1844-5
.278 Nijsten, T.E. and R.S. Stern, *Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: a nested cohort study.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2003. **49**(4): p. 644-65.0
.279 Mohs, F.E., *Chemosurgery in cancer, gangrene and infections*. 1956: Charles C Thomas Publisher.
.280 Mohs, F.E., *Mohs micrographic surgery: a historical perspective.* Dermatologic clinics, 1989. **7**(4): p. 609-612.
.281 Rapini, R.P., *Comparison of methods for checking surgical margins.* Journal of the American Academy of Dermatology, 1990. **23**(2): p. 288-294.
.282 Mohs, F., *Origin and progress of Mohs micrographic surgery. Mohs micrographic surgery. 2. baskı. Ed. Snow SN, Mikail GR. Wisconsin*. 2004, The University of Wisconsin Press.
.283 Mohs, F.E., *Chemosurgery in cutaneous malignancy.* California medicine, 1949. **71**(3): p. 173.
.284 Mohs, F.E., *Chemosurgery: a microscopically controlled method of cancer excision.* Archives of Surgery, 1941. **42**(2): p. 27.295-9
.285 MOHS, F.E., *Chemosurgical treatment of cancer of the face: a microscopically controlled method of excision.* Archives of dermatology and syphilology, 1947. **56**(2): p. 143-156.
.286 Stegman, S., S. SJ, and T. TA, *Fresh tissue chemosurgery for tumors of the nose.* 1976.
.287 ROBINS, P., *Chemosurgery: my 15 years of experience.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1981. **7**(10): p. 779-789.
.288 Mohs, F.E., *Chemosurgery for skin cancer: fixed tissue and fresh tissue techniques.* Archives of dermatology, 1976. **112**(2): p. 211-215.

.289 Brodland, D.G., et al., *The history and evolution of Mohs micrographic surgery.* Dermatologic Surgery, 2000. **26**(4): p. 303-308.
.290 Knackstedt, T.J. and F.H. Samie, *Shared medical appointments for the preoperative consultation visit of Mohs micrographic surgery.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **72**(2): p. 340-344.
.291 Delaney, A., S. Diamantis, and V.J. Marks, *Complications of tissue ischemia in dermatologic surgery.* Dermatologic therapy :(6)24 .2011 ,p. 551-557.
.292 Wright, T.I., et al., *Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: advisory statement 2008.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(3): p. 464-473.
.293 Rosengren, H. and A. Dixon, *Antibacterial prophylaxis in dermatologic surgery.* American journal of clinical dermatology, 2010. **11**(1): p. 35-44.
.294 Tønnesen, H., et al., *Smoking and alcohol intervention before surgery: evidence for best practice.* British journal of anaesthesia, 2009. **102**(3): p. 297-306.
.295 Goldminz, D. and R.G. Bennett, *Cigarette smoking and flap and full-thickness graft necrosis.* Archives of dermatology, 1991. **127**(7): p. 1012-1015.
.296 Chang, L.K. and D.C. Whitaker, *The impact of herbal medicines on dermatologic surgery.* Dermatologic surgery, 2001. **27**(8): p. 759-763.
.297 Dinehart, S.M. and L. Henry, *Dietary supplements: altered coagulation and effects on bruising.* Dermatologic surgery, 2005. **31**: p. 819-826.
.298 Ah-Weng, A., et al., *Preoperative monitoring of warfarin in cutaneous surgery.* British Journal of Dermatology, 2003. **149**(2): p. 386-389.
.299 Callahan, S., et al., *The management of antithrombotic medication in skin surgery.* Dermatologic surgery, 2012. **38**(9): p. 1417-1426.
.300 Henley, J. and J.D. Brewer, *Newer hemostatic agents used in the practice of dermatologic surgery.* Dermatology research and practice, 2013. **2013**.
.301 Nemeth, S.A. and N. Lawrence, *Site identification challenges in dermatologic surgery: a physician survey.* Journal of the American Academy of Dermatology :(2)67 .2012 ,p. 262-268.
.302 Butler, S.T., et al., *The importance of reviewing pathology specimens before Mohs surgery.* Dermatologic surgery, 2009. **35**(3): p. 407-412.
.303 Humphreys, T.R., et al., *The role of imaging in the management of patients with nonmelanoma skin cancer: when is imaging necessary?* Journal of the American Academy of Dermatology, 2017. **76**(4): p. 591-607.
.304 Wee, E., et al., *Retrospective audit of patients referred for further treatment following Mohs surgery for non-melanoma skin cancer.* Australasian Journal of Dermatology, 2018. **59**(4): p. 302-308.
.305 Bunick, C.G. and S.Z. Aasi, *Hemorrhagic complications in dermatologic surgery.* Dermatologic therapy, 2011. **24**(6): p. 537-550.
.306 Christensen, K.N., et al., *Comparison of MITF and Melan-A immunohistochemistry during Mohs surgery for lentigo maligna-type melanoma in situ and lentigo maligna melanoma.* Dermatologic Surgery, 2016. **42**(2): p. 167-175.
.307 Rhinehart, B.M., et al., *Sterile versus nonsterile gloves during Mohs micrographic surgery: infection rate is not affected.* Dermatologic surgery, 2006. **32**(2): p. 170-176.
.308 Mehta, D., et al., *Comparison of the prevalence of surgical site infection with use of sterile versus nonsterile gloves for resection and reconstruction during Mohs surgery.* Dermatologic Surgery, 2014. **40**(3): p. 234-239.
.309 Xia, Y., et al., *Infection rates of wound repairs during Mohs micrographic surgery using sterile versus nonsterile gloves: a prospective randomized pilot study.* Dermatologic surgery, 2011. **3** :(5)7p. 651-656.
.310 McGinness, J.L. and G. Goldstein, *The value of preoperative biopsy-site photography for identifying cutaneous lesions.* Dermatologic surgery, 2010. **36**(2): p. 194-197.

.311 Alam, M., et al., *A multistep approach to improving biopsy site identification in dermatology: physician, staff, and patient roles based on a Delphi consensus.* JAMA dermatology, 2014. **150**(5): p. 550-558.
.312 Tajirian, A. and M. Tsui, *Central forehead reconstruction with a simple primary vertical linear closure.* The Journal of clinical and aesthetic dermatology, 2016. **9**(8): p. 47.
.313 Collins, L.K., T.J. Knackstedt, and F.H. Samie, *Antiseptic use in Mohs and reconstructive surgery: an American College of Mohs Surgery member survey.* Dermatologic Surgery, 2015. **41**(1 :(p. 164-166.
.314 Kouba, D.J., et al., *Guidelines for the use of local anesthesia in office-based dermatologic surgery.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2016. **74**(6): p. 1201-1219.
.315 Huang, C.C., et al., *Randomized, controlled surgical trial of preoperative tumor curettage of basal cell carcinoma in Mohs micrographic surgery.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2004. **51**(4): p. 585-591.
.316 Chung, V.Q., L. Bernardo, and S.B. Jiang, *Presurgical curettage appropriately reduces the number of Mohs stages by better delineating the subclinical extensions of tumor margins.* Dermatologic surgery, 2005. **31**(9): p. 1094-1100.
.317 Ratner, D. and E. Bagiella, *The efficacy of curettage in delineating margins of basal cell carcinoma before Mohs micrographic surgery.* Dermatologic surgery, 2003. **29**(9): p. 899-903.
.318 Singh, B., et al., *Detection of high-risk histologic features and tumor upstaging of nonmelanoma skin cancers on debulk analysis: a quantitative systematic review.* Dermatologic Surgery, 2017. **43**(8): p. 1003-1011.
.319 Tromovitch, T.A. and S.J. Stegman, *Microscopic-controlled excision of cutaneous tumors. Chemosurgery, fresh tissue technique.* Cancer, 1978. **41**(2): p. 653-658.
.320 Bouzari, N. and S. Olbricht, *Histologic pitfalls in the Mohs technique.* Dermatologic clinics, 2011. **29**(2): p. 261-272.
.321 Li, J.Y., et al., *Mohs mapping fidelity: optimizing orientation, accuracy, and tissue identification in Mohs surgery.* Dermatologic Surgery, 2018. **44**(1): p. 1-9.
.322 Mansouri, B ,.et al., *Mohs micrographic surgery for the management of cutaneous malignancies.* Facial Plastic Surgery Clinics, 2017. **25**(3): p. 291-301.
.323 Ellis, J.I., et al., *Mohs math–where the error hides.* BMC dermatology, 2006. **6**(1): p. 10.
.324 Lin, B.B. and R.S .Taylor, *Digital photography for mapping Mohs micrographic surgery sections.* Dermatologic surgery, 2001. **27**(4): p. 411-414.
.325 Alcalay, J., *Mohs Mapping in the Cloud: An Innovative Method for Mapping Tissue in Mohs Surgery.* Journal of drugs in dermatology: JDD, 2015. **14**(10): p. 1127-1130.
.326 Cottel, W.I. and S. Proper, *Mohs' surgery, fresh-tissue technique: Our technique with a review.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1982. **8**(7): p. 576-587.
.327 Randle, H.W., et al., *Histologic preparation for Mohs micrographic surgery: the single section method.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1993. **19**(6): p. 522-524.
.328 Abide, J.M., F. Nahai, and R.G. Bennett, *The meaning of surgical margins.* Plastic and reconstructive surgery :(3)73 .1984 ,p. 492-497.
.329 Ebede, T.L., et al., *Clinical value of paraffin sections in association with Mohs micrographic surgery for nonmelanoma skin cancers.* Dermatologic surgery, 2012. **38**(10): p. 1631-1638.
.330 Benedetto, P.X. and C. Poblete-Lopez ,*Mohs micrographic surgery technique.* Dermatologic clinics, 2011. **29**(2): p. 141-151.
.331 Cocco, C., G.V. Melis, and G.-L. Ferri, *Embedding media for cryomicrotomy: an applicative reappraisal.* Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology, 2003. **11** :(3)p. 274-280.
.332 Erickson, Q.L., et al., *Flash freezing of Mohs micrographic surgery tissue can minimize freeze artifact and speed slide preparation.* Dermatologic surgery, 2011. **37**(4): p. 503-509.
.333 Taylor, B.R., J.A. Groover, and J. Cook, *Facing the block and false positives in Mohs surgery: a retrospective study of 2,198 cases.* Dermatologic Surgery, 2013. **39**(11): p. 1662-1670.

.334 Silapunt, S., et al., *Mohs tissue mapping and processing: a survey study.* Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2004. **30**(6): p. 961.
.335 El Tal, A.K., et al., *Immunostaining in Mohs micrographic surgery: a review.* Dermatologic surgery, 2010. **36**(3): p. 275-290.
.336 Semkova, K., et al., *Mohs micrographic surgery concordance between Mohs surgeons and dermatopathologists.* Dermatologic Surgery, 2013. **39**(11): p. 1648-1652.
.337 Mariwalla, K., et al., *Mohs micrographic surgery histopathology concordance.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2009. **60** :(1)p. 94-98.
.338 Gardner, E.S., W.T. Sumner, and J.L. Cook, *Predictable tissue shrinkage during frozen section histopathologic processing for Mohs micrographic surgery.* Dermatologic surgery, 2001. **27**(9): p. 813-818.
.339 Desciak, E.B. and M.E. Maloney, *Artifacts in frozen section preparation.* Dermatologic surgery, 2000. **26**(5): p. 500-504.
.340 Alam, M., et al., *Correlation of inflammation in frozen sections with site of nonmelanoma skin cancer.* JAMA dermatology, 2016. **152**(2): p. 173-176.
.341 Macdonald, J ,.et al., *Tumor Detection After Inflammation or Fibrosis on M ohs Levels.* Dermatologic Surgery, 2013. **39**(1pt1): p. 64-66.
.342 Zabielinski, M., et al., *Laboratory errors leading to nonmelanoma skin cancer recurrence after Mohs micrographic surgery.* Dermatologic Surgery, 2015. **41**(8): p. 913-916.
.343 Cartee, T.V. and G.D. Monheit, *How many sections are required to clear a tumor? Results from a web-based survey of margin thresholds in Mohs micrographic surgery.* Dermatologic Surgery, 2013. **39**(2): p. 179-186.
.344 Alam, M., et al., *Association between number of stages in Mohs micrographic surgery and surgeon-, patient-, and tumor-specific features: a cross-sectional study of practice patterns of 20 early-and mid-career Mohs surgeons.* Dermatologic surgery, 20 :(12)36 .10p. 1915-1920.
.345 Alam, M., et al., *Adverse events associated with mohs micrographic surgery: multicenter prospective cohort study of 20 821 cases at 23 centers.* JAMA dermatology, 2013. **149**(12): p. 1378-1385.
.346 Leibovitch, I., et al., *Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2005. **53**(3): p. 452-457.
.347 Mosterd, K., et al., *Surgical excision versus Mohs' micrographic surgery for primary and recurrent basal-cell carcinoma of the face: a prospective randomised controlled trial with 5-years' follow-up.* The lancet oncology, 2008. **9**(12): p. 1149-1156.
.348 Rowe, D.E., R.J. Carroll, and C.L. Day Jr, *Mohs surgery is the treatment of choice for recurrent (previously treated) basal cell carcinoma.* The Journal of dermatologic surgery and oncology, 1989. **15**(4): p. 424-431.
.349 Kim, J.E., et al., *Analysis of habitat characteristics of mosquitoes in Danwon-gu, Ansan city, Korea, based on civil complaint data.* Entomological research, 2018. **48**(6): p. 540-549.
.350 Kauvar, A.N., et al., *Consensus for nonmelanoma skin cancer treatment: basal cell carcinoma, including a cost analysis of treatment methods.* Dermatologic Surgery, 2015. **41**(5): p. 550-571.
.351 Schell, A.E., M.A. Russell, and S.S. Park, *Suggested excisional margins for cutaneous malignant lesions based on Mohs micrographic surgery.* JAMA facial plastic surgery, 2013. **15**(5): p. 337-343.
.352 Kunishige, J.H., D.G. Brodland, and J.A. Zitelli, *Surgical margins for melanoma in situ.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2012. **66**(3): p. 438-444.
.353 McKENNA, J.K., et al., *Lentigo maligna/lentigo maligna melanoma: current state of diagnosis and treatment.* Dermatologic surgery, 2006. **32**(4): p.504-493 .
.354 Higgins II, H.W., et al., *Melanoma in situ: Part II. Histopathology, treatment, and clinical management.* Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **73**(2): p. 193-203.

.355 Etzkorn, J.R., et al., *Low recurrence rates for in situ and invasive melanomas using Mohs micrographic surgery with melanoma antigen recognized by T cells 1 (MART-1) immunostaining: tissue processing methodology to optimize pathologic staging and margin assessment.* Journal of the American Academy of Dermatology :(5)72 .2015 ,p. 840-850.
.356 Hui, A.M., et al., *Mohs micrographic surgery for the treatment of melanoma.* Dermatologic clinics, 2012. **30**(3): p. 503-515.
.357 Valentín-Nogueras, S.M., et al., *Mohs micrographic surgery using Mart-1 immunostains in the treatment of invasive melanoma and melanoma in situ.* Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery [et al.], 2016. **42**(6): p. 733.
.358 Thosani, M.K., A. Marghoob, and C.S.J. CHEN, *Current progress of immunostains in Mohs micrographic surgery: a review.* Dermatologic surgery, 2008. **34**(12): p. 1621-1636.
.359 Doig, G.S. and F.J.J.o.c.c. Simpson, *Randomization and allocation concealment: a practical guide for researchers.* 2005. **20**(2): p. 187-191.
.360 Yélamos, O., et al ,.*Usefulness of dermoscopy to improve the clinical and histopathologic diagnosis of skin cancers.* 2019. **80**(2): p. 365-377.
.361 *Cancer Council Australia Keratinocyte Cancers Guideline Working Party. Clinical practice guidelines for keratinocyte cancer. Sydney: Cancer Council Australia. [Version URL: https://wiki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=213931, cited 2020 Nov 6]. Available from: https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Keratinocyte_carcinoma*.
.362 Beirne, G.A. and C.G. Beirne, *Observations on the critical margin for the complete excision of carcinoma of the skin.* Arch Dermatol, 1959. **80**: p. 344-5.
.363 van Lee, C., et al., *Recurrence rates of cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck after Mohs micrographic surgery vs. standard excision: a retrospective cohort study.* 2019. **181**(2): p. 338-343.
.364 Chren, M.-M., et al., *Recurrence after treatment of nonmelanoma skin cancer: a prospective cohort study.* 2011. **147**(5): p. 540-546.
.365 Caresana, G. and R. Giardini, *Dermoscopy-guided surgery in basal cell carcinoma.* J Eur Acad Dermatol Venereol, 2010. **24**(12): p. 1395-9.
.366 Muller, F.M., et al., *Randomized comparison of Mohs micrographic surgery and surgical excision for small nodular basal cell carcinoma: tissue-sparing outcome.* Dermatol Surg, 2009. **35**(9): p. 1349-54.

Appendices

Appendix A

الموافقة المستنيرة:

الاسم:..... الجنس:..... العمر: .....

1. **عنوان البحث باللغة العربية:**

الجراحةُ المجهريةُ البيانيةُ لسرطاناتِ الجلدِ غيرِ الميلانوما.

2. **الفريق البحثي :** سيقوم بالبحث **الدكتور علي كحيله** بإشراف الأستاذ المساعد **الدكتورة كندة الشوا** ، في مستشفى الامراض الجلدية الجامعي بدمشق.

3. **ما سوف يتم إجراؤه في البحث:**

هو دراسة الاختلاف في النتائج السريرية بين نوعين من جراحة الاورام هما الطريقة التقليدية المعتمدة حالياً، وطريقة حديثة تضمن أفضل النتائج على المدى البعيد من الناحية الوظيفة، والجمالية لكن صعوبة الإجراء، ومدة الإجراء وحاجته لخبرة واسعة تمنع انتشاره على مدى واسع، ونأمل في جعله إجراء روتيني يضمن أفضل تدبير للحالات المماثلة في حال ثبوت فرضيتنا بإمكانية استخدامها الفعال، والآمن.

4. **المخاطر المحتمل حدوثها من إجراء الجراحة:** وهي قليلة الحدوث، ولا يوجد اختلاف يذكر في معدل وقوعها بين طريقتي الجراحة موضوع الدراسة **وأهمها :(حدوث انتان أو تندب معيب او ألم وخدر بسبب تأذي عصبي صغير أثناء الجراحة)** بالإضافة إلى المخاطر التخديرية والتي يحملها أي عمل جراحي.

5. **البدائل المتاحة:** في حالة رفضك الاشتراك في هذا البحث ستتلقى علاجك المعتاد، كما يمكنك الانسحاب متى شئت، ودون أية عواقب.

6. **سرية معلوماتك :**

سوف تعامل معلوماتك بسرية كاملة ولن يطلع على بياناتك سوى الباحث الرئيسي. وعند انتهاء الدراسة سيتم إبلاغك بنتائج البحث كما سيتم إبلاغك بأي نتائج تتعلق بحالتك الصحية خاصةً.

7. **عند وجود أي استفسار لديك يمكنك الاتصال بالباحث** د. علي كحيله/00963935660948/

اسم وتوقيع المشترك اسم وتوقيع الباحث

Appendix B

استمارة المريض:

استمارة البحث العلمي

المريض السيد / ة: _____ **الجنس:** O ذكر O أنثى

العمر: _____ **موقع الإصابة:** _____

عنوان السكن: _____

رقم الهاتف: الثابت: _____ **الجوال :** _____

تاريخ التشخيص: / / 20

نتائج الفحص السريري والتنظيري : _____

التشريح المرضي التشخيصي: _____

التشريح المرضي التالي للجراحة: _____

السبيل الجراحي المتبع : O MMS O SE

قياسات الورم: _____

عدد مراحل الجراحة البيانية: _____

حواف الاستئصال بالملمتر: _____

النكس الورمي: _____

مُلحق الصّور

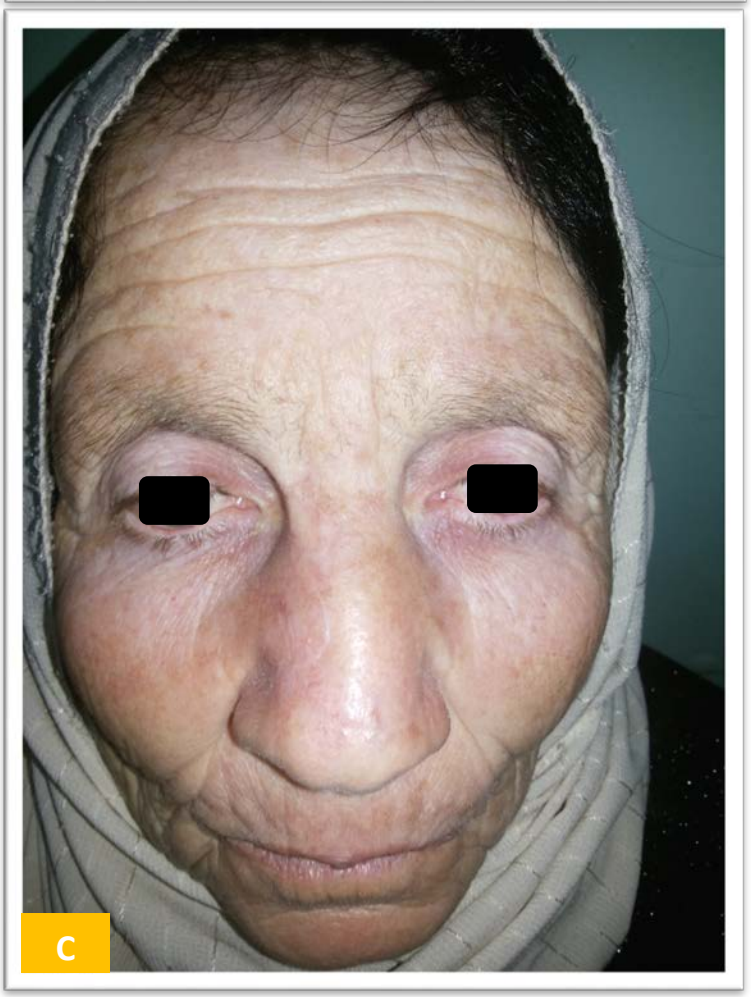
الجراحيّة والتنظيريّة والباثولوجيّة



حالة رقم (1): جراحة مجهرية بيانية لسرطانة قاعدية الخلايا تحت العين. (A) القطع الجراحي الاولي. (B) توسيع القطع الجراحي في الجهة الأنسية حيث أظهرت الدراسة التشريحية المرضية وجود إصابة ورمية محيطية. (C) تصميم شريحة تقدمية بعد التأكد من سلامة الحواف المحيطية والعميقة. (D) الخياطة النهائية للشريحة لتعويض الضياع المادي.







حالة رقم (2): جراحة مجهرية بيانية من مرحلة واحدة لسرطانة قاعدية الخلايا على الأنف. (A) مخطط الشريحة ثنائية الفص المقترحة لتعويض الضياع المادي. (B) الخياطة النهائية للشريحة التي أجريت بعد التأكيد النسيجي لسلامة الحواف المحيطية والعميقة. (C) صورة متابعة المريضة بعد سنتين من العمل الجراحي دون نكس.



حالة رقم (3): جراحة مجهرية بيانية من مرحلة واحدة لسرطانة قاعدية الخلايا على الوجنة. (A) الورم عيانياً. (B) تحديد حواف القطع الدائري وتقسيم العينة إلى أرباع. (C) استئصال الورم والضياع المادي الناتج. (D) صورة متابعة الاغلاق المباشر بعد شهر.

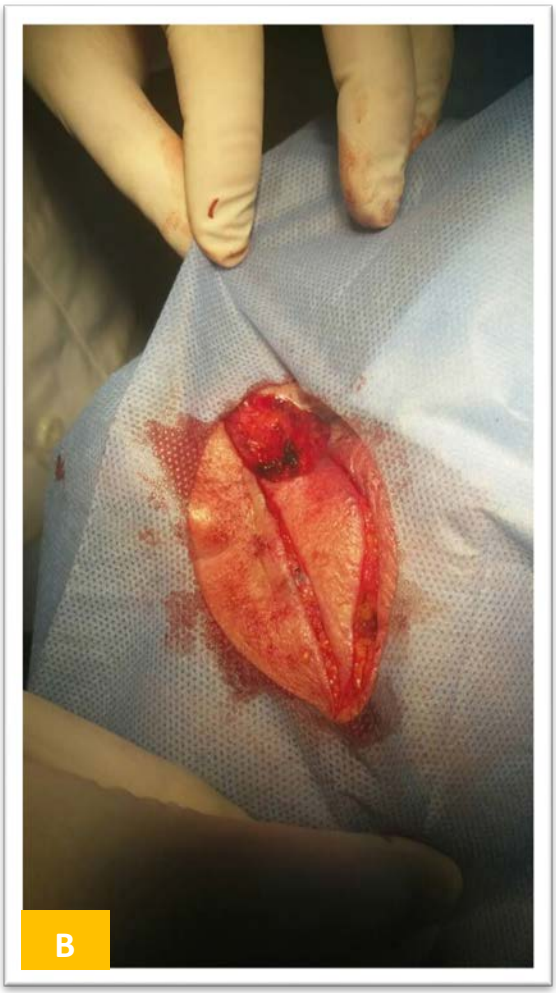






حالة رقم (4): جراحة مجهرية بيانية لحالة بوفن على الظهر. (A) الورم عيانياً. (B) القطع الجراحي الأولي والضياع المادي الناتج. (C) الإغلاق المباشر بعد تأكيد سلامة الحواف المحيطية والعميقة.

حالة رقم (5): جراحة مجهرية بيانية لسرطانة قاعدية الخلايا تحت العين.
(A) تخطيط الشريحة المقترحة نمط الجزيرة. (B) القطع الجراحي والضياع المادي التالي لاستئصال الورم مع قطع حواف الشريحة. (C) الخياطة النهائية للشريحة. (D) صورة المتابعة بعد 3 سنوات.





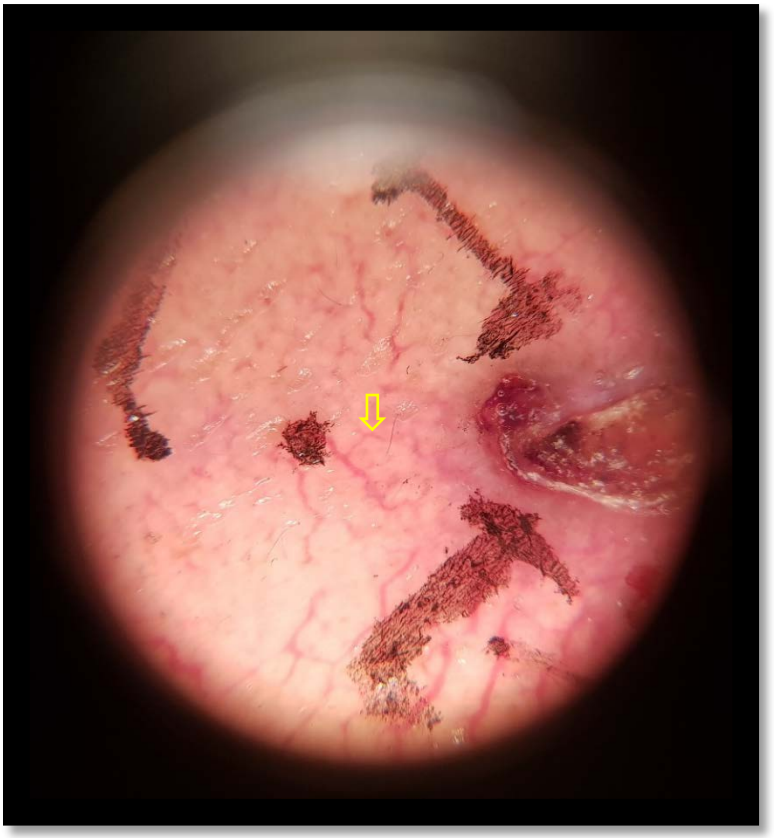






CASE1: BCC

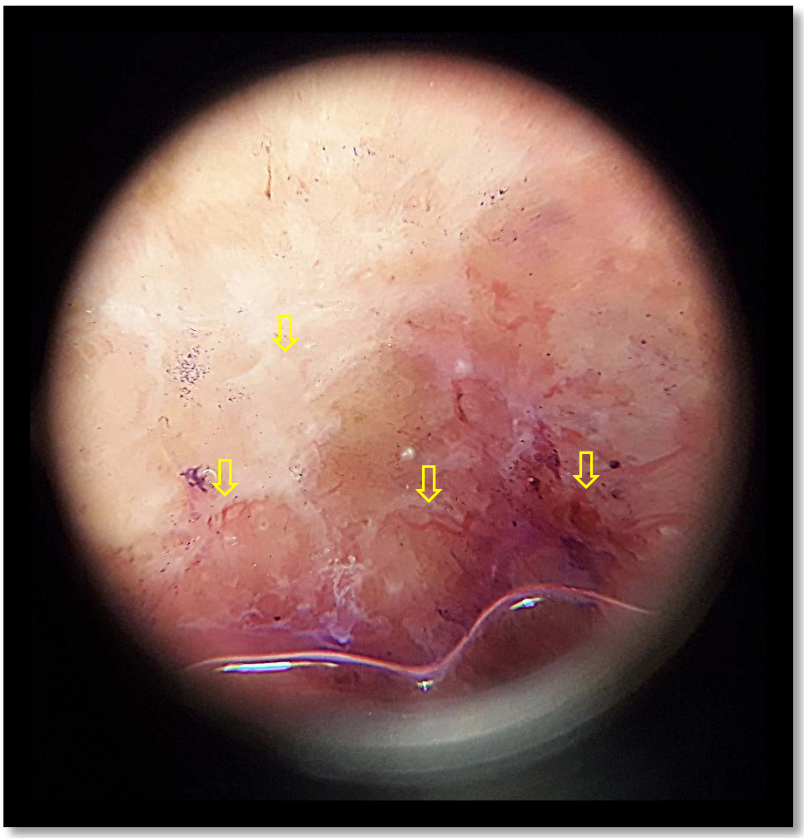
توسع الشعريات من المظاهر الشائعة السليمة في الوجه ويجب ألا تختلط بأي حال من الأحوال مع توسع الشعريات الورمي وألا تعتبر امتداداً للورم.

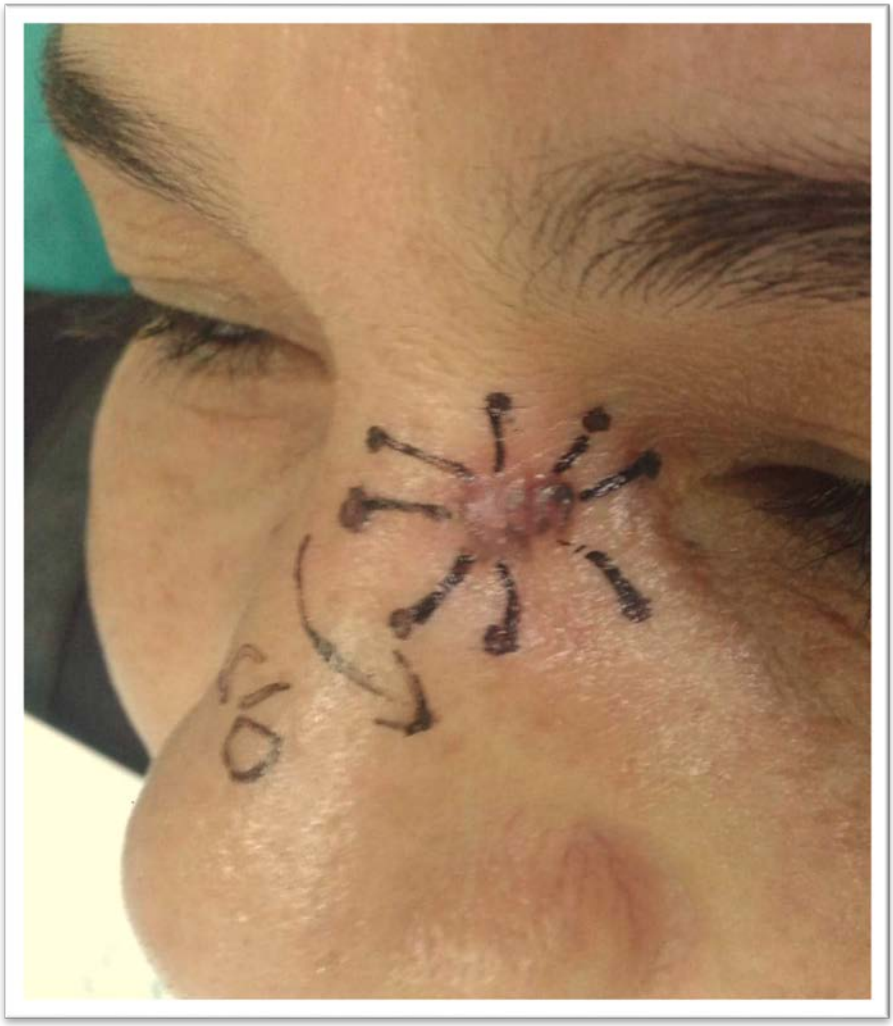




CASE2: BCC

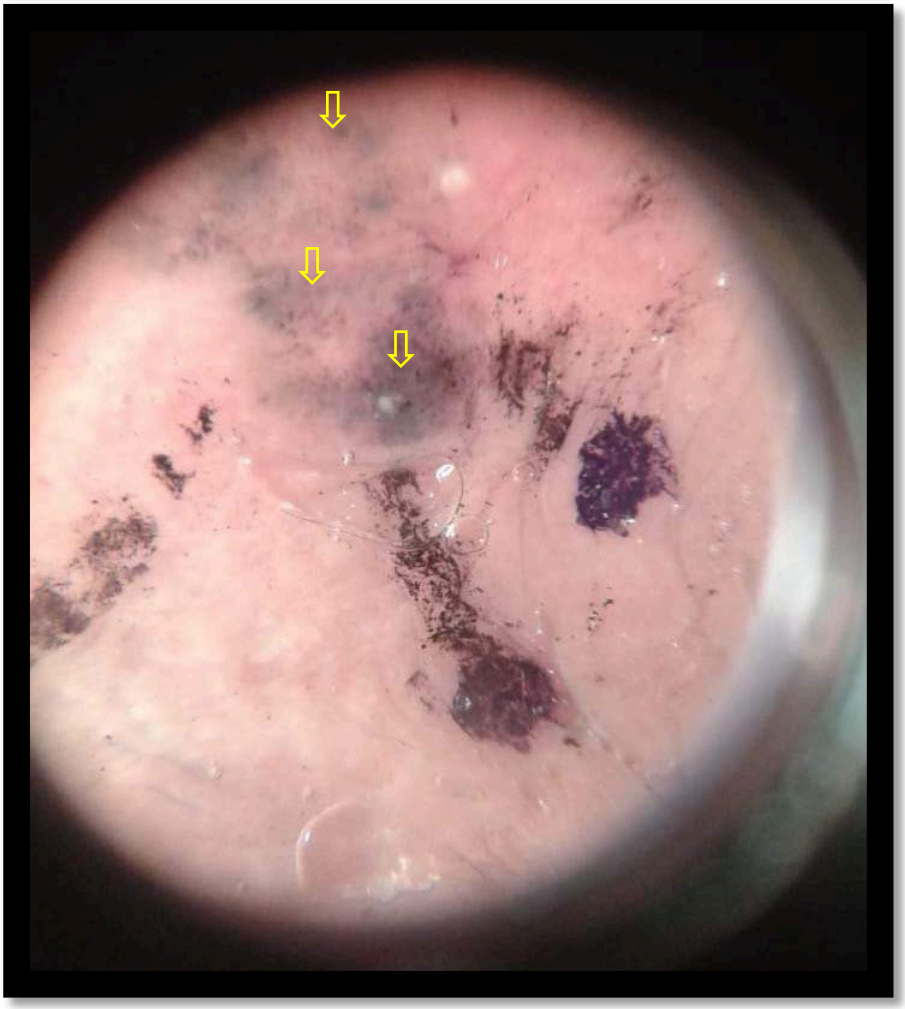
سرطانه قاعدية الخلايا تبدي أوعية متعرجة ثعبانية الشكل وأوعية متشعبة دقيقة إضافة لمناطق بيضاء فاقدة للبنى وتقرح صغير.



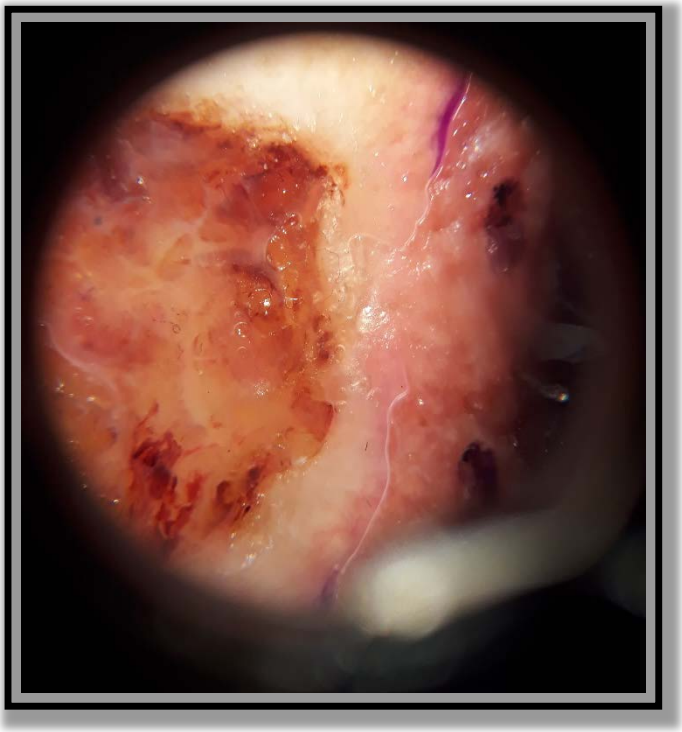


CASE3: BCC

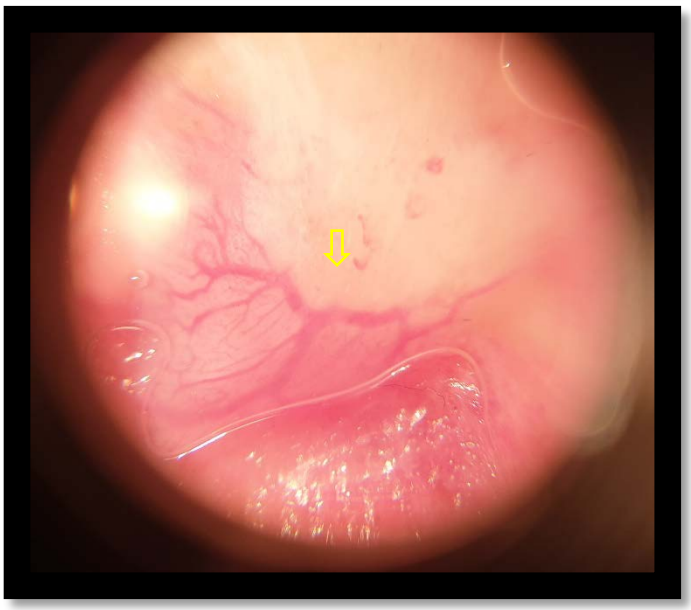
سرطانة قاعدية الخلايا مصطبغة تبدي أعشاش زرقاء رمادية وكريات زرقاء رمادية وبنى متراكزة.







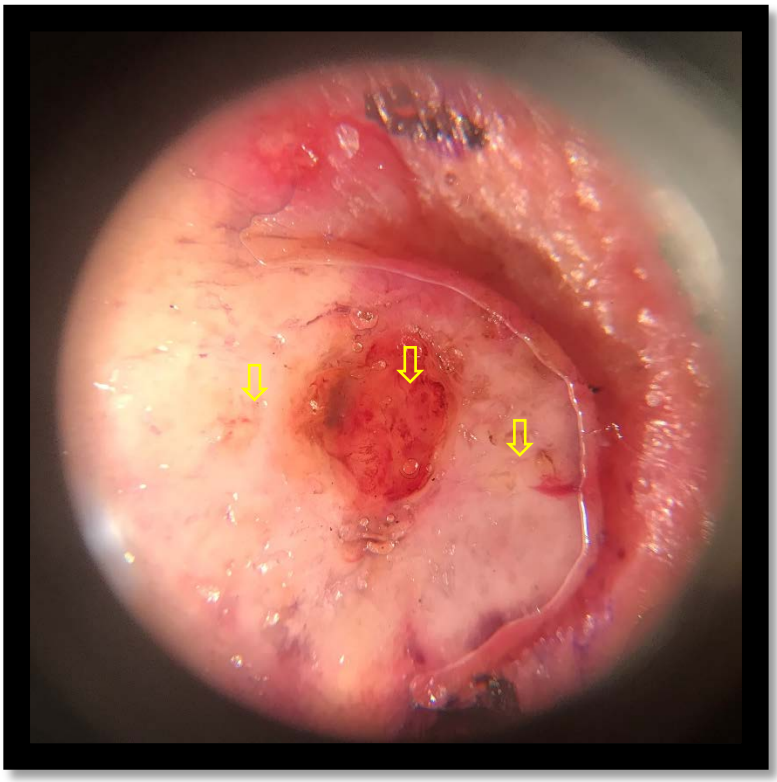




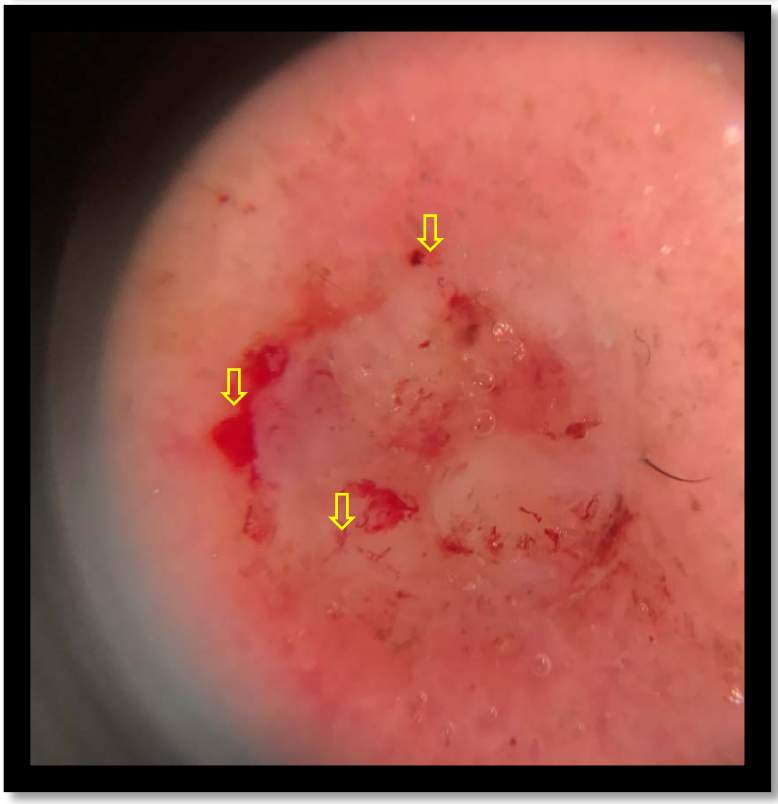
CASE4: BCC

سرطانة قاعدية الخلايا متقرحة. تطورت أوعية متشعبة كبيرة القطر في منطقة ندبة العمل الجراحي الاستئصالي. أظهر التشريح المرضي لتحري النكس سلبية الخلايا الشاذة في الخزعة التشخيصية المجراة لنفي لتحري النكس.









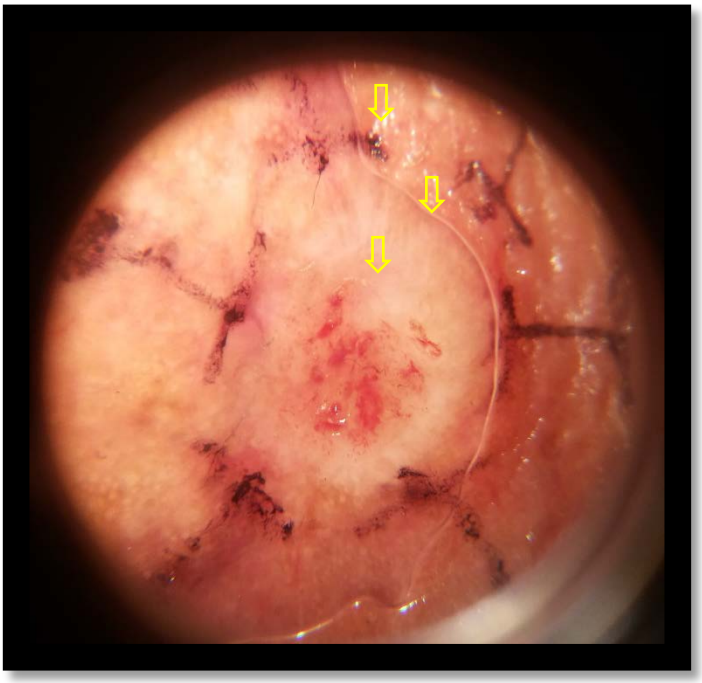
CASE 6 & 5: BCC

سرطانة قاعدية الخلايا قليلة الاصطباغ حيث سيطرت البنى الوعائية والنزف والتقرح كمظاهر تنظيرية.



CASE7 : SCC

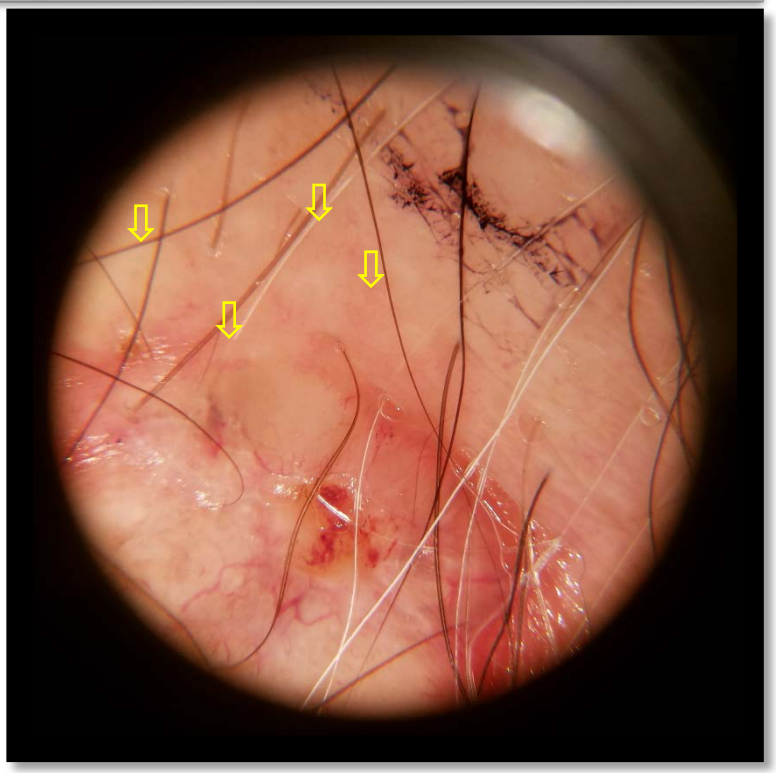
سرطانه شائكة الخلايا متوسطة التمايز حيث سيطرت البنى الوعائية المختلفة الحلقية ونمط دبوس الشعر وبتوزع مركزي مع محيط حليبي أبيض.





CASE8: BCC

سرطانه قاعدية الخلايا حيث يلاحظ الاوعية الدقيقة المتشعبة والتقرح الدقيق والنزف والمناطق البيضاء عديمة البنى.





CASE9 : SCC

سرطانه شائكة الخلايا جيدة التمايز حيث يلاحظ التقرن المركزي بلون أصفر مع محيط وردي حليبي ونزف حول التقرن.

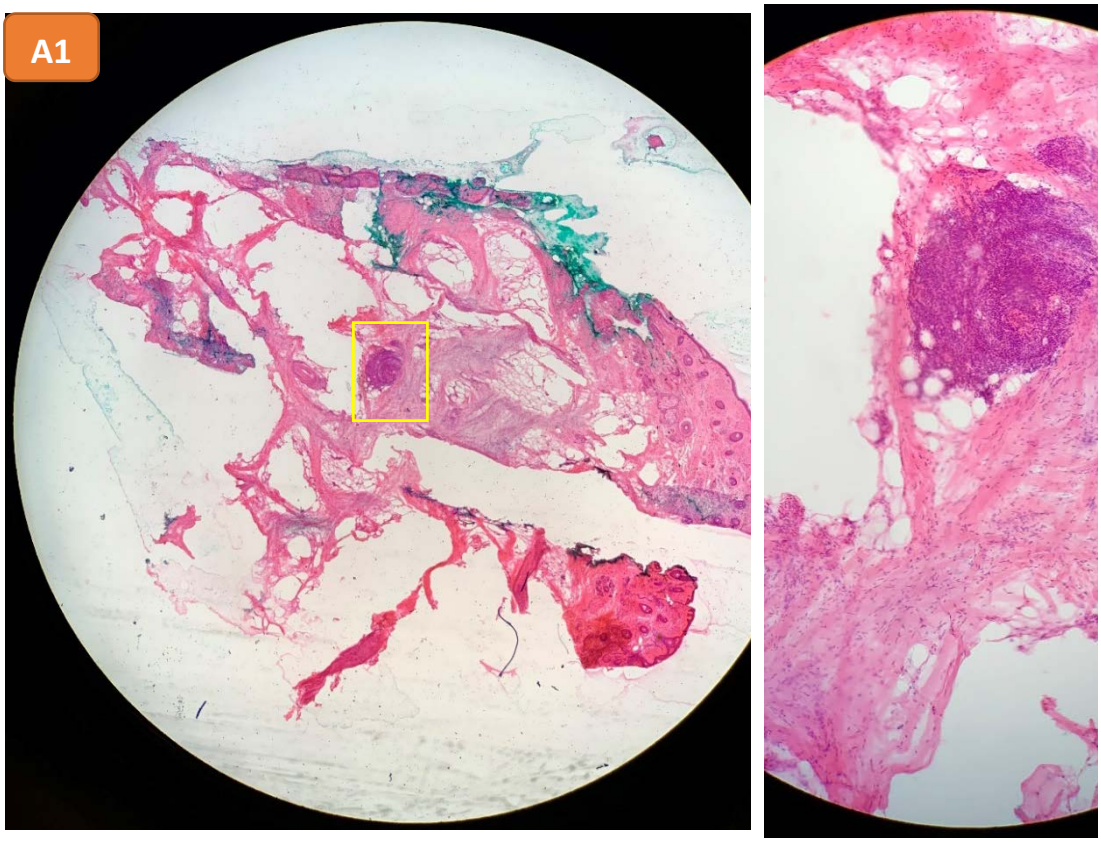


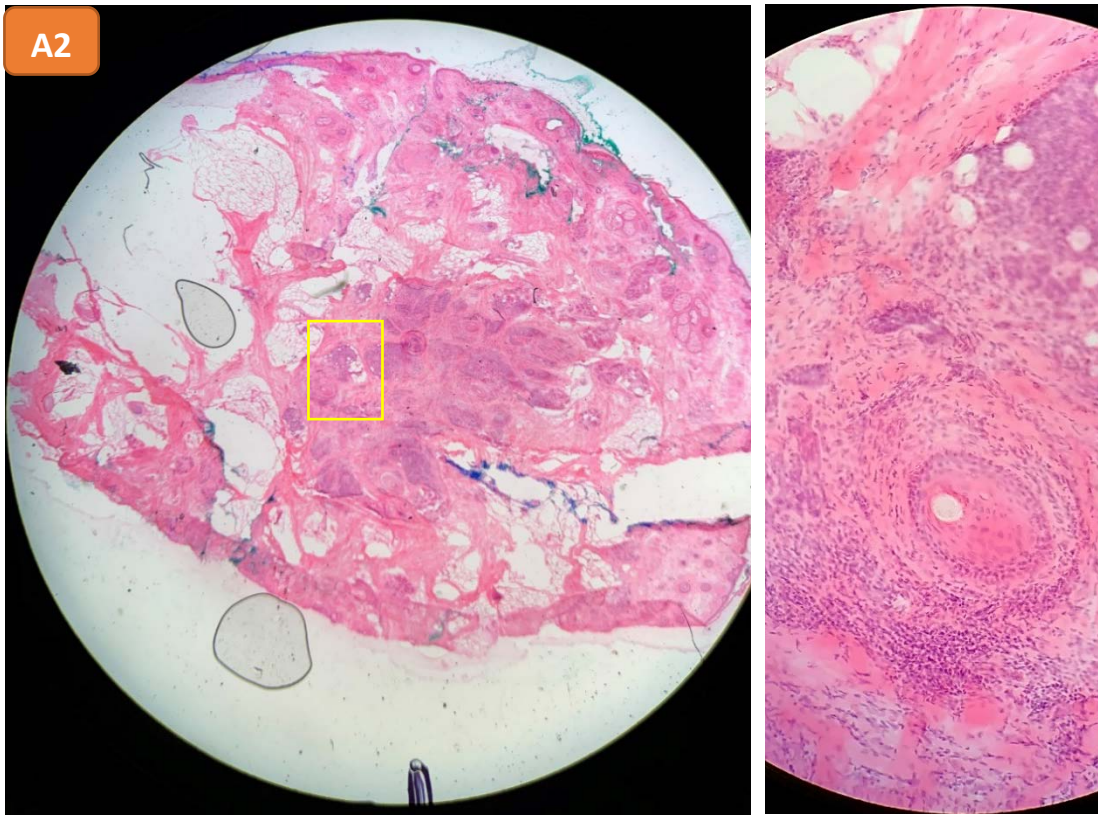


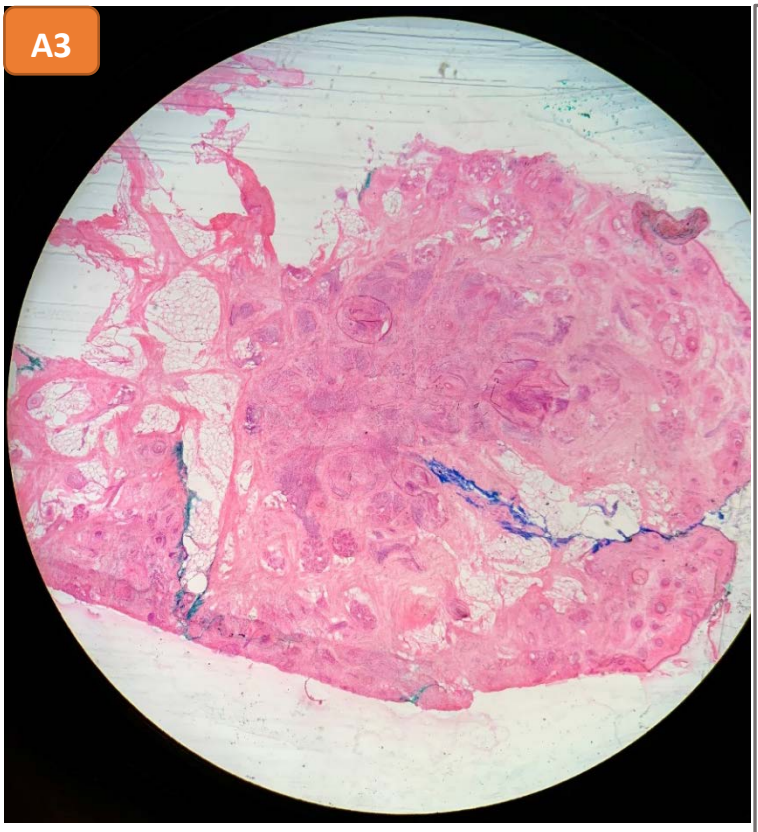
CASE10 : SCC

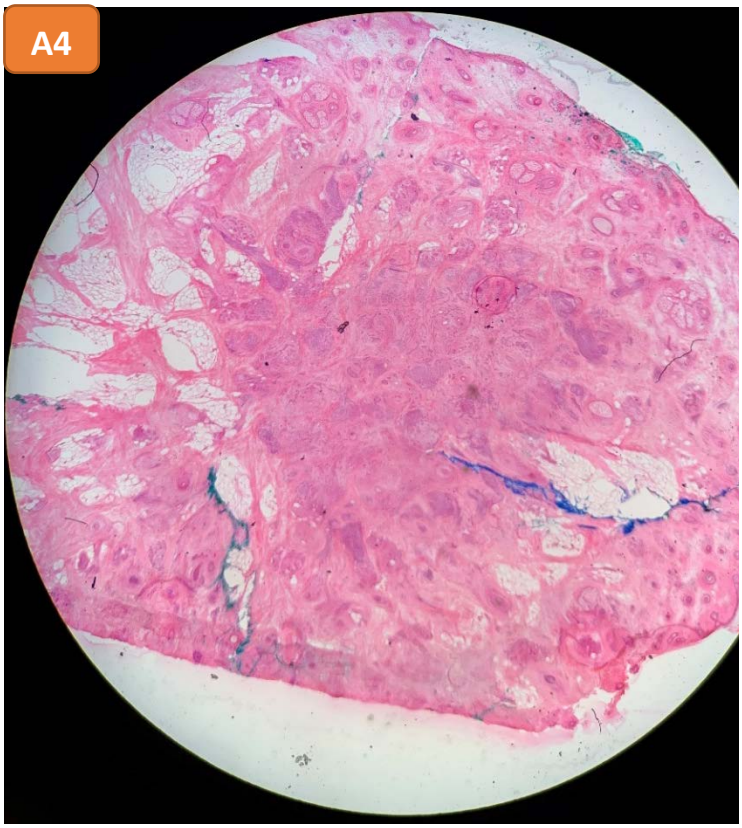
سرطانه شائكة الخلايا على أرضية تأذي ضيائي شديد عند مريض جفاف جلد مصطبغ حيث يلاحظ سيطرة كاملة للبنى التقرحية النزفية مع اندماج حدود الورم والبنى قبل الورمية المحيطة به مما يصعب مهمة استئصال النسيج الورمي كاملاً دون أذية الوظيفة خاصة قرب العين.




A1

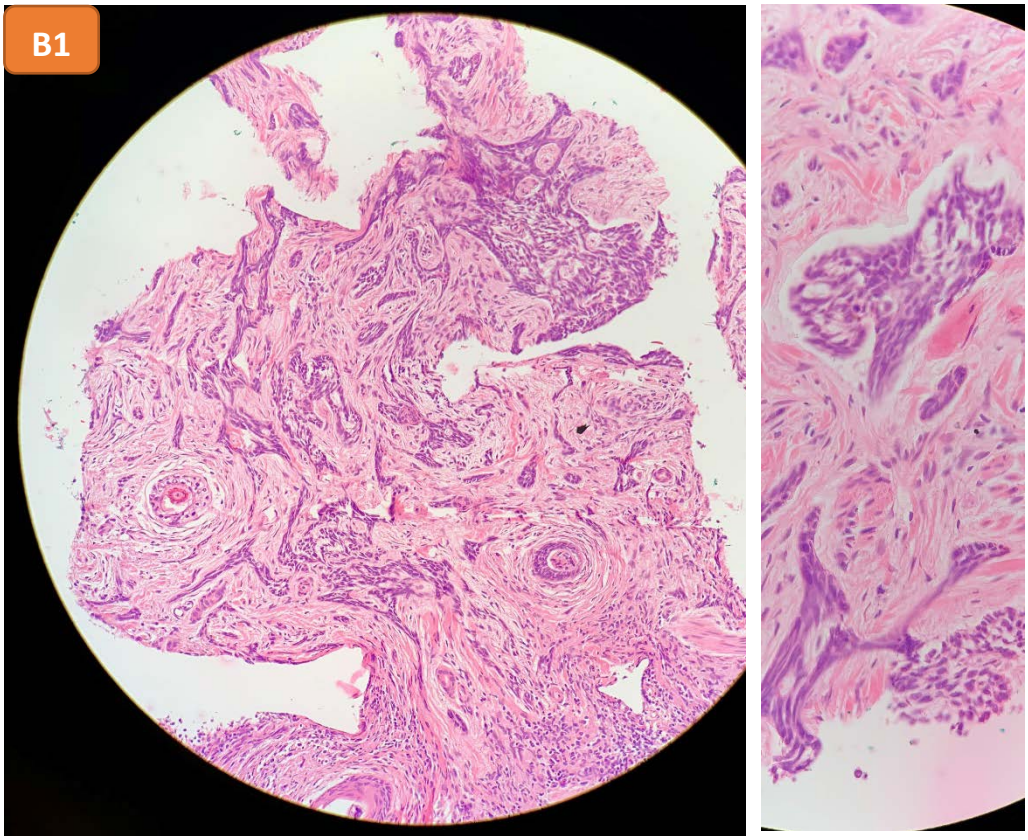

A2





Micrographic surgery pathology stage

يمثل المقطع الأول A1 المقطع الأعمق وأبدى عقيدة مكونة من خلايا إلتهابية لمفاوية وهي إحدى المؤشرات الباثولوجية الهامة لقرب وجود خلايا ورمية. مع استمرار عملية القطع يرتفع مستوى المقطع مقتربا من سطح الجلد وهنا أصبح المقطع أكثر اكتمالاً لغياب النسيج الشحمي صعب القطع بالمقاطع المجمدة. نلاحظ في المقاطع A2 ,A3,A4 ظهور الخلايا الورمية إلى جوار رشاحة التهابية كثيفة وزيادتهما كلما ارتفعنا نحو سطح الورم وبشكل خاص ضمن مركز المقاطع وهذا دليل على أن الحواف الجنبية سليمة حيث الحواف الجانبية للورم انتقلت إلى الوضع الافقي خلال عملية ضغط الورم وتسطيحه عند تجميد الورم في القاطع المجمد ووضع المشتت الحراري فوقه ويلاحظ أن البشرة مطوقة للمقطع. من خلال المقاطع السابقة يمكن القول إن الحواف العميقة والجانبية سليمة إلا أن الحواف العميقة تحوي رشاحة لمفاوية مجاورة بشكل سفلي لخلايا ورمية تعلوها وهنا يمكن إجراء عملية توسيع القطع في حال كان الموقع التشريحي يسمح بذلك وفي حالتنا هذه كان القطع فوق أحد فروع العصب الوجهي الهامة لذلك لم نقم بتوسيع القطع من العمق. تبدي المقاطع المجمدة نمط صغير العقيدات وارتشاحي وقد أظهرت البقايا النسيجية التي أرسلت بعد إزالة التجميد لإجراء مقاطع بارافين روتينية B1 لإثبات التشخيص والتنميط سرطانة قاعدية الخلايا نمط ارتشاحي.


B1

Syrian Arab Republic
Ministry of Higher Education
Damascus University
Faculty of Medicine
Department of Dermatology

Micrographic Surgery for Non-Melanoma Skin Cancers.

A Dissertation Submitted in Partial Fulfillment of the Requirement for the degree of Doctor of Philosophy in Dermatology

By

ALI IBRAHIM KAHILA

Supervisor Dr. ***Kinda alshawa*** Assistant Professor of Dermatology

Chair Dr. ***Nidal hamadi*** Assistant Professor of Dermatology

Program Authorized to Offer Degree:

Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Damascus University

2021

Damascus
University
Faculty of Medicine

Micrographic Surgery for Non-Melanoma Skin Cancers.

ALI IBRAHIM KAHILA

Ph.D. thesis

2021