

بررسی میزان شیوع و فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی در سرطان های غیر ملانومایی پوست سر به دنبال رادیوتراپی در کودکانی در مراجعه کنندگان به بیمارستان حضرت فاطمه (س) بین سال های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۴

دکتر امیراسدالله خواجه رحیمی*، دکتر بابک نیکومرام*، دکتر بهنوش جدیدی**، دکتر حسین اکبری***
دکتر محمدجواد فاطمی****

چکیده:

زمینه و هدف: سرطان های پوست از مهمترین انواع بدخیمی ها محسوب می گردند. شناخت عوامل خطر می تواند نقش مهمی در کاهش موارد سرطان های غیرملانومایی داشته باشد. این مطالعه به منظور بررسی میزان شیوع و فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی در سرطان های غیرملانومایی پوست سر به دنبال رادیوتراپی در کودکانی در مراجعه کنندگان به بیمارستان حضرت فاطمه (س) انجام شده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه مشاهده ای که به صورت یک بررسی از نوع مقطعی تحلیلی انجام شد، تعداد ۶۲ نفر از مراجعه کنندگان به بیمارستان حضرت فاطمه در سال های ۸۹ تا ۹۴ که مبتلا به سرطان های غیرملانومایی پوست سر (شامل BCC و SCC) به دنبال رادیوتراپی در کودکی بودند، به صورت در دسترس انتخاب شده و میزان شیوع و فاکتورهای تعیین کننده پیش آگهی (شامل متاستاز و عود و مورتالیتی) در آنها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ و آزمون های آماری کای اسکوار و تی مستقل ارزیابی گردید و سطح معناداری کمتر از پنج صدم در نظر گرفته شد.

یافته ها: با توجه به نتایج به دست آمده در این مطالعه، پیش آگهی بد (شامل وجود متاستاز یا عود یا مورتالیتی) در ۴۰ بیمار (۶۴/۵ درصد) مشاهده گردید. سن بالاتر، جنسیت مذکر، عدم سابقه خانوادگی و اندازه تومور بالای دو سانتیمتر فاکتورهای مرتبط با پیش آگهی نامطلوب در بیماران بودند ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه چنین استنباط می شود که بیش از سه چهارم از مبتلایان به سرطان های غیرملانومایی پوست سر به دنبال رادیوتراپی در کودکی، دارای پیش آگهی نامطلوب هستند که این مسأله چند عاملی بوده و فاکتورهای متعددی بر روی آن تأثیر گذار می باشند.

واژه های کلیدی: سرطان غیرملانومایی پوست سر، رادیوتراپی، پیش آگهی

نویسنده پاسخگو: دکتر حسین اکبری

تلفن: ۸۸۸۴۲۷۵

E-mail: hakbari1339@Yahoo.com

* استادیار گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی

** پزشک عمومی، دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

*** استادیار گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

**** استاد گروه جراحی پلاستیک و ترمیمی، مرکز تحقیقات سوختگی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت فاطمه (س)

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۰۱/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۰۱

زمینه و هدف

سرطان‌های پوست از مهمترین انواع بدخیمی‌ها محسوب می‌گردند. این سرطان‌ها به دو دسته عمده ملانوم و سرطان‌های غیرملانومایی تقسیم می‌شوند.^۱ انواع غیرملانومایی خود به دو دسته عمده SCC (کارسینوم سلول سنگفرشی) و BCC (کارسینوم سلول بازال) تقسیم می‌شوند که در سه چهارم موارد نوع BCC و یک چهارم نوع SCC می‌باشد.^۲

این سرطان‌ها در نقاط مختلف دنیا آمار بروز مختلفی دارند و برای مثال بیشترین بروز آن در استرالیا و کمترین آن در آفریقا گزارش شده است. هرچند که البته در کل میزان بروز سرطان‌های غیرملانومایی پوست روندی صعودی را نشان می‌دهد.^۳ مهمترین فاکتوری که در زمینه تفاوت‌های جغرافیایی تأثیرگذار می‌باشد، نقش تابش و مواجهه با اشعه آفتاب است که حتی در برخوردارهای با فراوانی کم نیز تأثیرگذار می‌باشد و خطر سرطان‌های غیرملانومایی پوست را افزایش می‌دهد.^۴

شناخت عوامل خطر می‌تواند نقش مهمی در کاهش موارد سرطان‌های غیرملانومایی داشته باشد و نه تنها خطر ایجاد سرطان را در افراد کاهش می‌دهد، بلکه سبب می‌شود بتوان با برنامه‌ریزی‌های بلند مدت اقدامات مفیدی در جهت کاهش بروز سرطان‌های غیرملانومایی انجام داد.^۵

کارسینوم سلول بازال نزدیک به ۲۵ درصد از تمام سرطان‌های بدن و ۸۰-۷۵٪ از بدخیمی‌های پوستی را شامل می‌شود.^{۶-۸} بروز سالیانه این سرطان را ۱۲۴ تا ۸۴۹ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر با توجه به مکان جغرافیایی سکونت تخمین زده‌اند.^۹ در ایالات متحده آمریکا هم آماری به میزان بیش از ۸۰۰۰۰۰ بروز سالیانه گزارش شده است.^{۱۰}

از مهمترین عوامل مسبب این سرطان را تابش مزمن نور خورشید نام برده‌اند. البته سوختگی‌های متعدد در کودکی ریسک ابتلا را افزایش می‌دهد در حالی که آفتاب سوختگی در سنین بالاتر یا به عبارتی سابقه حاد به نظر نمی‌رسد که در بروز این سرطان نقشی داشته باشد،^{۱۱} سایر ریسک فاکتورهایی که کمتر مؤثرند عبارتند از داروهای کاهش دهنده ایمنی بدن، آرسنیک، درمان برخی ضایعات پوستی از جمله پسروربازیس به شیوه رادیوتراپی. اکثر افراد مبتلا در زمان تشخیص بالای ۴۰ سال دارند. این کارسینوم در افراد بلوند و دارای چشم‌های رنگی بیشتر دیده می‌شود. عمدتاً میزان درگیری در زن و مرد مشابه است،^{۱۲} هرچند که

توده‌های مشاهده شده در مردان معمولاً بزرگتر از زنان است.^{۱۳} بیش از ۸۰٪ ضایعات آن در سر و گردن رخ می‌دهد و ۲۰٪ باقیمانده در تنه و اندام دیده می‌شود.^{۶-۸، ۱۴} در ناحیه سر و گردن ۲۵ تا ۳۰ درصد آن فقط روی بینی دیده شده است.^{۱۳} اگرچه این بدخیمی پوستی میزان متاستاز خونی و لنفاوی پایینی دارد، اما روند رشد آرام و پیشرونده‌ای که از ویژگی‌های بارز این سرطان است، می‌تواند تهاجم موضعی وسیع و عوارض شدیدی به دنبال داشته باشد.^{۱۵-۲۰}

سرطان سلول‌های سنگفرشی دومین سرطان شایع پوستی در سفید پوستان است که سلول‌های کراتینی پوست را گرفتار می‌کند و یک تکثیر بدخیم دارد و مهاجم بوده و به وسیله خون یا لنف متاستاز می‌دهد و ۷۵٪ مرگ‌های ناشی از سرطان سلول‌های پوششی می‌باشد. اغلب در نواحی باز پوست مانند پشت دست‌ها، لب‌ها، صورت و گوش دیده می‌شود. اکثراً در اثر اشعه فرا بنفش بر پوست ایجاد می‌شوند، اما عوامل خارجی دیگری نیز نقش دارند از جمله مواد شیمیایی (مانند هیدروکربن‌ها و آرسنیک)، استئومیلیت، التهاب مزمن، سوختگی‌ها و ...^{۲۱، ۲۲}

با تشخیص زودرس بیماری و درمان به موقع آن می‌توان جلوی خطرات آن را گرفت. برای درمان سرطان سلول‌های سنگفرشی روش‌های مختلفی وجود دارد. انتخاب بهترین روش درمان بستگی به نوع، اندازه، محل و عمق نفوذ تومور دارد. البته سن بیمار و وضعیت سلامتی وی نیز در تصمیم‌گیری مؤثر است.^{۲۳}

پیش‌آگهی دراز مدت SCC غیرمتاستاتیک که درست درمان شود، عالی است و در نوع متاستاتیک نیز پیش‌آگهی بستگی به میزان متاستاز دارد. اگر تومور در مناطق آسیب دیده با آفتاب ایجاد شده باشد، کمتر احتمال تهاجم دارد، در حالی که اگر در اثر تماس با آرسنیک و یا در محل ایجاد زخم ظاهر شود، احتمال بیشتری برای متاستاز دادن وجود دارد.^{۲۴}

رشد کاربرد تصویربرداری فلوروسکوپی و مداخله‌ای در کودکان نشان‌دهنده مزیت فوق‌العاده آن برای تشخیص و درمان بیماری‌های خوش خیم است. تنها با افزایش استفاده و پیچیدگی این رویکردها، اثرات دیرهنگام در معرض قرار گرفتن اشعه می‌تواند زیان‌آور باشد. اگرچه دوز تابش برای روش واحد ممکن است کم باشد، اما دریافت مکرر اشعه به منظور ارزیابی شرایط بیمار می‌تواند خطرناک باشد. کودکان

اطلاعات شخصی بیماران، آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ انجام شد. آزمون‌های آماری مورد استفاده در این مطالعه شامل کای اسکوار و آزمون تی مستقل بودند و سطح معناداری پنج صدم محسوب شد.

یافته‌ها

یافته‌های حاصل از پژوهش نشان داد ۴۲ نفر از بیماران (۶۷/۷ درصد) را مردان و ۲۰ نفر از آنان (۳۲/۲ درصد) را زنان تشکیل دادند. میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۶۸/۲ سال با انحراف معیار ۷/۱ سال بود. ۱۰ نفر (۱۶/۱ درصد) از بیماران دارای سابقه خانوادگی بودند. توزیع فراوانی نوع پاتولوژیک بیماران مورد بررسی نشان داد که ۱۶ مورد (۲۵/۸ درصد) از تومورها به صورت Superficial BCC، ۱۴ مورد (۲۲/۶ درصد) به صورت Infiltrative BCC، ۱۴ مورد دیگر (۲۲/۶ درصد) دچار Noduloulcerative BCC، ۱۰ مورد (۱۶/۱ درصد) دچار Infiltrative SCC، ۴ مورد (۶/۵ درصد) دچار Sclerosing BCC و ۴ مورد (۶/۵ درصد) نیز دچار SCC in Situ بودند.

در ۳۶ بیمار (۵۸/۱ درصد) شیوع عود در عرض ۵ سال بعد از درمان ضایعه اولیه مشاهده گردید. ۱۸ نفر (۲۹ درصد) از بیماران فوت نمودند که تنها ۶ مورد آن مربوط به بدخیمی پوستی بود. ۱۲ نفر (۱۹/۴ درصد) از بیماران متاستاز داشتند که محل متاستاز در ۵۰ درصد غدد لنفاوی، ۱۶/۷ درصد ریه و در ۳۳/۳ درصد مغز بود. توزیع فراوانی اندازه تومور نشان داد که در ۲۴ مورد (۳۸/۷ درصد) سایز تومور کمتر از ۲ سانتیمتر و در ۳۸ مورد (۶۱/۳ درصد) سایز تومور بالای ۲ سانتیمتر بود.

پیش‌آگهی بد (شامل وجود متاستاز یا عود یا مورتالیتی) در ۴۰ بیمار (۶۴/۵ درصد) مشاهده گردید. ۷۱/۴ درصد در گروه SCC و ۴/۲ درصد در گروه BCC دچار متاستاز بودند که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P < 0.001$) (نمودار ۱).

به طور قابل توجهی بیشتر از بزرگسالان به این اثرات سرطان‌زای اشعه یونیزان حساس هستند و از آنجایی که امید به زندگی در کودکان طولانی‌تر است، در نتیجه فرصت بیشتری برای ابراز آسیب اشعه وجود خواهد داشت.^{۲۶و۲۵}

استفاده از اشعه یونیزان (اشعه X) نیز به صورت رادیوتراپی همراه با احتمال بیشتر ابتلا به SCC و BCC در سال‌های آتی پس از تماس (حدود ۲۰ سال بعد) با اشعه X است. به عنوان مثال امروزه بسیاری از افراد مبتلا به BCC در سر و صورت که به کلینیک‌ها و مطب‌های متخصصان پوست مراجعه می‌کنند، افراد مسنی هستند که در دوران کودکی به علت ابتلا به بیماری کچلی قارچی سر یا تینه‌آ، تحت درمان با اشعه X به صورت رادیوتراپی یا اصطلاحاً برق گذاشتن قرار گرفته‌اند، زیرا در آن زمان هنوز داروی مؤثر بر قارچ مولد کچلی سر کشف نشده بود و در دسترس عموم قرار نداشت.^{۲۷-۲۹}

بر همین اساس و نیز با توجه به اهمیت موضوع، در این مطالعه به بررسی میزان شیوع و فاکتورهای تعیین کننده پیش‌آگهی در سرطان‌های غیرملانومایی پوست سر به دنبال رادیوتراپی در کودکانی در مراجعه‌کنندگان به بیمارستان حضرت فاطمه (س) تهران پرداختیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مشاهده‌ای که به صورت یک بررسی از نوع مقطعی توصیفی انجام شد، تعداد ۶۲ نفر از مراجعه‌کنندگان به بیمارستان حضرت فاطمه در سال‌های ۱۳۸۹ تا ۱۳۹۴ مبتلا به سرطان‌های غیرملانومایی پوست سر (شامل BCC و SCC) به دنبال رادیوتراپی در کودکی بودند، به صورت در دسترس (غیرتصادفی) انتخاب شده و وارد مطالعه گردیدند. سپس با مطالعه کامل پرونده بیماران میزان شیوع و فاکتورهای تعیین کننده پیش‌آگهی (شامل متاستاز و عود و مورتالیتی) در آنها ارزیابی گردید.

در نهایت پس از جمع‌آوری اطلاعات مورد نیاز از کلیه افراد مورد مطالعه و با تأکید بر محرمانه بودن

دچار پیش آگهی بد بودند که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P=0/001$).

۱۰۰ درصد (۳۶ نفر) از افرادی که عود داشتند و ۱۵/۴ درصد (۴ نفر) از بیمارانی که عود نداشتند، دچار پیش آگهی بد بودند که نشان‌دهنده اختلاف معنادار است ($P=0/0001$). ۶ نفر (۱۰۰ درصد) از افرادی که فوت نمودند و ۳۴ نفر (۶۰/۷ درصد) از بیمارانی که زنده ماندند، دچار پیش آگهی بد بودند که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P=0/041$).

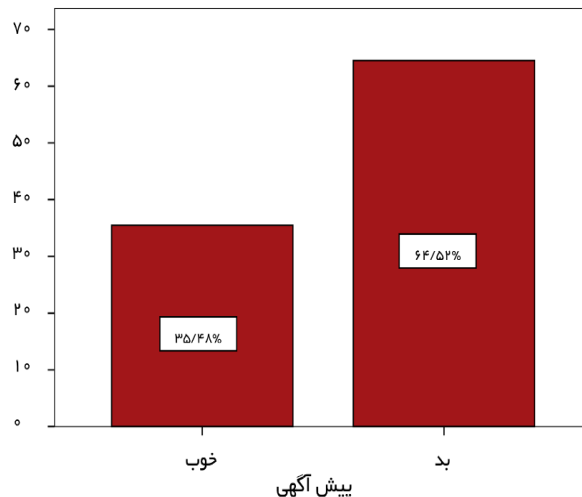
۱۲ نفر (۱۰۰ درصد) از افرادی که متاستاز داشتند و ۲۸ نفر (۵۶ درصد) از بیمارانی که متاستاز نداشتند، دچار پیش آگهی بد بودند که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P=0/004$). ۳۰ مورد (۷۸/۹ درصد) از افرادی که تومور بالای ۲ سانتیمتر داشتند و ۱۰ مورد (۴۱/۷ درصد) از بیمارانی که تومور کمتر از ۲ سانتیمتر داشتند، دچار پیش آگهی بد بودند که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P=0/003$) (نمودار ۲).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان دادند که پیش آگهی بد (شامل وجود متاستاز یا عود یا مورتالیتی) در ۴۰ بیمار (۶۴/۵ درصد) مشاهده گردید. سن بالاتر، جنسیت مذکر، سابقه خانوادگی منفی و اندازه تومور بالای دو سانتیمتر فاکتورهای مرتبط با پیش آگهی نامطلوب در بیماران بودند.

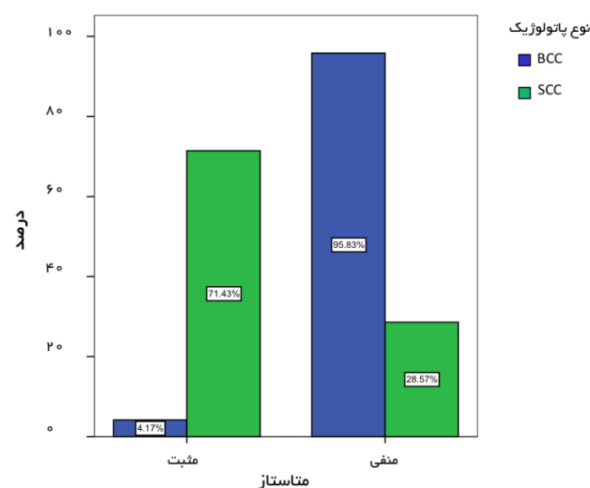
در مطالعه‌ای مورد - شاهی که Yoshinaga و همکارانش در ایالات متحده در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، با بررسی ۱۳۵۵ مورد BCC و ۲۷۰ مورد SCC در قیاس با گروه شاهد به این نتیجه رسیدند که مواجهه طولانی مدت با اشعه UV به ویژه سبب افزایش خطر بروز BCC می‌شود. ۲۵ در مطالعه ما نیز طی یک دوره ۶ ساله ۶۲ نفر مبتلا به SCC و BCC در بین مراجعه‌کنندگان حضور داشتند.

در مطالعه‌ای نیمه تجربی که توسط Ramos و همکارانش در آمریکا در سال ۲۰۰۴ انجام شد، با بررسی ۳۱۱ نفر اعلام گردید که اشعه UV سبب افزایش بروز BCC و SCC می‌شود و خطر در مناطق سطحی بیشتر بوده و با میزان کمتری از اشعه، سرطان ایجاد می‌شود.^{۲۶} در مطالعه ما نیز ۲۵/۸ درصد از تومورها به صورت Superficial BCC بودند که شایعترین نوع تومور در بیماران مورد بررسی بود.



نمودار ۱ - توزیع فراوانی پیش آگهی در بیماران مورد بررسی

میانگین سنی بیمارانی که پیش آگهی بد داشتند، $69/5 \pm 7/24$ سال و کسانی که پیش آگهی خوب داشتند، $65/9 \pm 6/45$ سال بود که اختلاف آماری معناداری را نشان می‌داد ($P=0/047$). پیش آگهی در ۷۱/۴ درصد (۳۰ نفر) از بیماران مذکر و ۵۰ درصد (۱۰ نفر) از بیماران مؤنث بد بود که این اختلاف نیز معنادار بوده است ($P=0/019$). نتایج نشان می‌دهد که پیش آگهی ارتباطی با نوع پاتولوژیک تومور نداشت ($P > 0/05$).



نمودار ۲ - توزیع فراوانی متاستاز بر اساس نوع تومور در بیماران مورد بررسی

۲۰ درصد از کسانی که سابقه خانوادگی مثبت داشتند و ۷۳/۱ درصد از کسانی که سابقه خانوادگی مثبت نداشتند،

به BCC، ۱۸۰ مورد SCC و ۴۰۶ نفر به عنوان گروه شاهد اعلام گردید که مواجهه با اشعه UV ناشی از منابع غیرخورشیدی سبب افزایش ریسک بروز SCC و BCC نمی‌شود.^{۲۹} در حالی که در مطالعه ما این افزایش در مورد سابقه رادیوتراپی دیده شد.

در مجموع بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه و مقایسه آنها با سایر مطالعات انجام شده چنین استنباط می‌شود که بیش از سه چهارم از مبتلایان به سرطان‌های غیرملانومایی پوست سر به دنبال رادیوتراپی در کودکی، دارای پیش‌آگهی نامطلوب هستند که این مسأله چند علیتی بوده و فاکتورهای متعددی بر روی آن تأثیرگذار می‌باشند. در مقایسه با مطالعاتی که تا به حال صورت گرفته میزان پیش‌آگهی بد در افرادی که به دنبال رادیوتراپی دچار این بیماری شده‌اند، بیش از سایرین می‌باشد. در انتها پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری نیز به منظور تأیید یافته‌های به دست آمده در این مطالعه، با حجم نمونه بالاتر و به صورت چندمرکزی و نیز با بررسی سایر عوامل مؤثر بر پیش‌آگهی بیماران انجام شوند.

در مطالعه‌ای به صورت کوهورت که Ronckers و همکارانش در هلند در سال ۲۰۰۲ انجام دادند، ۳۴۴۰ فرد مواجهه یافته با اشعه در دوران کودکی جهت رادیوتراپی سر و گردن با ۳۰۸۸ فرد بدون مواجهه مقایسه شدند و اعلام گردید که در گروه دارای مواجهه ۲۳ مورد و در گروه بدون مواجهه ۲۱ مورد تومور خوش‌خیم مشاهده شد. بعلاوه خطر BCC سر و گردن تا ۲/۶ برابر افزایش یافت^{۲۷} که البته ما در مطالعه خود تنها به بررسی تومورهای پوست سر پرداختیم.

در مطالعه‌ای مورد - شاهدی که Lichter و همکارانش در ایالات متحده در سال ۲۰۰۰ انجام دادند، با بررسی ۵۹۲ نفر مبتلا به BCC، ۲۸۹ مورد SCC و ۵۳۶ نفر به عنوان گروه شاهد مشخص گردید که مواجهه با اشعه جهت رادیوتراپی در دوران کودکی سبب افزایش خطر BCC به میزان ۳/۳ برابر و SCC تا ۲/۹ برابر می‌شود.^{۲۸} در مطالعه ما نیز فراوانی موارد BCC بیش از فراوانی موارد SCC بود.

در مطالعه‌ای مورد - شاهدی که Bajdik و همکارانش در کانادا در سال ۱۹۹۶ انجام دادند، با بررسی ۲۲۶ نفر مبتلا

Abstract:**A Prevalence Rate and Prognostic Contributing Factors of Non-Melanoma Scalp Cancer due to Childhood Radiotherapy in Subjects Attending to Hazrat-e-Fatemeh Hospital between 2010 and 2015**

*Khajeh Rahimi A.A. MD**, *Nikoumaram B. MD**, *Jadidi B. MD***

*Akbari H. MD****, *Fatemi M. J. MD*****

(Received: 27 March 2016 Accepted: 21 June 2016)

Introduction & Objective: Skin cancers are the most important types of malignancies. Identify of the risk factors can play a role in reducing the incidence of non melanoma cancer. This study was performed to determine the prevalence rate and contributing factors of prognosis in non-melanoma scalp cancer due to childhood radiotherapy in subjects attending to Hazrat-e-Fatemeh Hospital.

Materials & Methods: In this observational study that was performed as a cross-sectional comparative survey, 62 consecutive patients with non-melanoma scalp cancer due to childhood radiotherapy attending to Hazrat-e-Fatemeh Hospital between 2010 and 2015 were enrolled and the prevalence rate and prognostic contributing factors (including metastasis, recurrence, and mortality) for it were determined among them.

Results: The findings revealed that bad prognosis was present in 48 patients (77.4%). Higher age, male gender, negative family history, and presence of tumor with size larger than 2 centimeter were related to bad prognosis ($P < 0.05$).

Conclusions: According to the obtained results, it may be concluded that more than three-fourth of subjects with non-melanoma scalp cancer due to childhood radiotherapy would have bad prognosis which is a multidimensional entity.

Key Words: Non-melanoma Scalp Cancer, Childhood Radiotherapy, Prognosis

* Assistant Professor of Plastic & Reconstructive Surgery, Islamic Azad University, Tehran Medical Sciences Branch, Tehran, Iran

** General Physicians, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Assistant Professor of Plastic & Reconstructive Surgery, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran

**** Professor of Plastic & Reconstructive Surgery, Burn Research Center, Iran University of Medical Sciences, Hazrate Fateme Hospital, Tehran, Iran

References:

1. Samarasinghe V, Madan V. Nonmelanoma skin cancer. *J Cutan Aesthet Surg.* 2012 Jan; 5(1): 3-10.
2. Madan V, Lear JT, Szeimies RM. Non-melanoma skin cancer. *Lancet.* 2010 Feb 20; 375(9715): 673-85.
3. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012 May; 166(5): 1069-80.
4. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer-the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008; 624: 89-103.
5. Marcil I, Stern RS. 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. *Arch Dermatol.* 2000 Dec; 136(12): 1524-30.
6. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (part i). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 1-13.
7. Tiftikcioglu YO, Karaaslan O, Aksoy HM, Aksoy B, Kocer U. Basalcell carcinoma in turkey. *J Dermatol* 2006; 33: 91-5.
8. Gudi V, Ormerod AD, Dawn G, et al. Management of basal cell carcinoma by surveyed dermatologists in scotland. *ClinExpDermatol* 2006; 31: 648-52.
9. Leman JA, McHenry PM. Basal cell carcinoma: still an enigma. *Arch Dermatol.* 2001; 137(9):1239-40.
10. Nevil BW, Dam DD, Allen CM, Bouquoot JE. *Oral & Maxillofacial Pathology.* 3rd ed. 2009; chap 10,430.
11. Firmhaber JM. Diagnosis and treatment of Basal cell and squamous cell carcinoma. *Am Fam Physician.* 2012 Jul 15; 86(2): 161-8.
12. Yap FB. Clinical characteristics of basal cell carcinoma in a tertiary hospital in Sarawak, Malaysia. *Int J Dermatol.* 2010; Feb; 49(2):176-9.
13. Marcil I, Stern RS. 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. *Arch Dermatol.* 2000; 136(12): 1524-30.
14. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol.* 1990; 23 (6 pt 1): 1118-26.
15. Cook BE, Bartley GB. Epidemiologic characteristics and clinical course of patients with malignant eyelid tumors in an incidence cohort in Olmstead County, Minnesota. *Ophthalmology.* 1999; 106: 746-50.
16. Bath-Hextall F, Leonardi-Bee J, Smith C, Meal A, Hubbard R. Trends in incidence of skin basal cell carcinoma. Additional evidence from a UK primary care database study. *Int J Cancer.* 2007; 121: 2105-8.
17. Athas WF, Hunt WC, Key CR. Changes in nonmelanoma skin cancer incidence between 1977-1978 and 1998-1999 in northcentral New Mexico. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 1105-8.
18. Demers AA, Nugent Z, Mihalciou C, Wiseman MC, Kliwer EV. Trends of nonmelanoma skin cancer from 1960 through 2000 in a canadian population. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 320-8.
19. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Karvonen J. Basal cell skin carcinoma and other nonmelanoma skin cancers in Finland from 1956 through 1995. *Arch Dermatol* 1999; 135: 781-6.
20. Levi F, Te VC, Randimbison L, Erler G, La VC. Trends in skin cancer incidence in vaud: An update, 1976-1998. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 371-3.
21. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinic pathologic classification. Part one. *J Cutan Pathol.* 2006 Mar; 33(3): 191-206.
22. Cassarino DS, Derienzo DP, Barr RJ. Cutaneous squamous cell carcinoma: a comprehensive clinicopathologic classification-part two. *J Cutan Pathol.* 2006 Apr; 33(4): 261-79.
23. Green AC, McBride P. Squamous cell carcinoma of the skin (non-metastatic). *BMJ Clin Evid.* 2010 May 4; 2010. pii: 1709.
24. Vasconcelos L, Melo JC, Miot HA, Marques ME, Abbade LP. Invasive head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: clinical and histopathological characteristics, frequency of local recurrence and metastasis. *A Bras Dermatol.* 2014 Jul-Aug; 89(4): 562-8.
25. Yoshinaga S, Hauptmann M, Sigurdson AJ, Doody MM, Freedman DM, Alexander BH, et al. Nonmelanoma skin cancer in relation to ionizing radiation exposure among U.S. radiologic technologists. *Int J Cancer.* 2005 Jul 10; 115(5): 828-34.
26. Ramos J, Villa J, Ruiz A, Armstrong R, Matta J. UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Dec; 13(12): 2006-11.
27. Ronckers CM, Land CE, Hayes RB, Verduijn PG, Stovall M, van Leeuwen FE. Late health effects of childhood nasopharyngeal radium irradiation: nonmelanoma skin cancers, benign tumors, and hormonal disorders. *Pediatr Res.* 2002 Dec; 52(6): 850-8.
28. Lichter MD, Karagas MR, Mott LA, Spencer SK, Stukel TA, Greenberg ER. Therapeutic ionizing radiation and the incidence of basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. The New Hampshire Skin Cancer Study Group. *Arch Dermatol.* 2000 Aug; 136(8): 1007-11.
29. Bajdik CD, Gallagher RP, Astrakianakis G, Hill GB, Fincham S, McLean DI. Non-solar ultraviolet radiation and the risk of basal and squamous cell skin cancer. *Br J Cancer.* 1996 Jun; 73(12): 1612-4.