



Kliničko-epidemiološke karakteristike velikog, invazivnog bazocelularnog karcinoma skalpa

Vesna S. Rakić¹, Milan Stojčić¹, Snežana Živković³,
Dimitrije Brašanac²

¹Klinika za Opekotine plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju,
Klinički Centar Srbije, Beograd,

²Institut za Patologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u
Beogradu

³Institut za zaštitu zdravlja Republike Srbije "Dr Milan Jovanović
- Batut" Beograd, Srbija.

rezime Proučavali smo veliki, invazivni bazocelularni karcinom skalpa kod 42 operisana pacijenta (53 tumora) od kojih je 26 pacijenata sa recidivom i 16 bez recidiva. To je retka klinička forma ovog tumora koji zahvata pored kože neku ili sve od sledećih struktura: meka tkiva skalpa, kosti lobanje, ovojnice mozga i mozak. U literaturi je poznat kao Gigantski Bazocelularni karcinom a prema TNM klasifikaciji BCC u pT4 stadijumu. Prouzrokuju ga agresivni podtipovi BCC-a. Lečenje je isključivo hirurško i podrazumeva velike, mutilantne operacije i obimne rekonstrukcije. Često se javlja recidiv.

Cilj rada je bila analiza kliničkih i epidemioloških karakteristika velikih, invazivnih bazocelularnog karcinoma skalpa, pronalaženje uzroka učestalog recidiva i predlog pravovremene dijagnostike.

Zaključili smo da je pojava tumora u čeonj i temenoj regiji skalpa povezana sa prisustvom poznatih faktora rizika, da se tu češće dešava prodor tumora na kost i mozak i da je na toj lokalizaciji češći recidiv. Svi tumori su bili izazvani agresivnim formama BCC-a. Pacijenti koji su se ranije javili na lečenje (u proseku imaju više operacija) dobili su recidiv. Nepovoljan ishod lečenja desio se kod većine pacijenata (recidiv i/ili smrtni ishod).

Ključne reči: gigantski, bazocelularni karcinom, skalp, recidiv

UVOD

Bazocelularni karcinom (engl. Basal cell carcinoma - BCC) je najčešći maligni tumor kože^{1,2,3,4}. Češće se javlja kod osoba starijih od 50 godina⁷ dva puta češće kod muškaraca^{3,8}. Tipičan je za populaciju svetle boje kože, kod crne rase je veoma redak^{1,3,7,9,10}.

Ako govorimo o velikim BCC skalpa, od 1973 do danas u celom svetu je objavljeno 74 pacijenta sa BCC-om koji urasta u lobanju a za koji se koriste sledeći sinonimi: gi-

gantski (kada je tumor veći od 5cm), invazivni, agresivni, (prema načinu širenja) ili ulkus terebrans (prema izgledu ulceracije)^{5,6,14,15,16,17,18,19,20} (Slika 1).

Glavni predisponirajući faktor za pojavu BCC je izloženost Suncu (osobe koje rade na otvorenom, poljoprivrednici, građevinski radnici)²¹. Povećan rizik od BCC imaju osobe svetle puti. UV radijacija je označena kao važan inicirajući faktor s tim što se tumor kod 20% pacijenata pojavljuje na koži koja nikada nije bila izložena Suncu. Veliki, gigantski tumori češće se javljaju kod pacijenata koji imaju problem sa alkoholom^{14,22}, deluju zapušteno^{8,23} i dugo godina odbijaju da odu kod lekara zbog tumora koji imaju^{15,22}.

BCC potiče od nezrelih, pluripotentnih ćelija bazalnog sloja epidermisa, spoljašnjeg sloja folikula dlake, lojnih žlezda i drugih adneksa kože²⁴. Odlikuje se lokalno infiltrativnim a ponekad destruktivnim rastom²⁴. Ima tri jasno prepoznatljiva oblika rasta: 1. nodularni, 2. superficijalni, 3. morfeaformni². Nabrojane histološke forme klinički se mogu manifestovati kao desetak kliničkih formi²⁴. Za hirurge je možda najvažnija podela na agresivne i neagresivne. U prvoj grupi su: infiltrativni, morfeaformni, mikronodularni, bazoskvamozni kao i mešovite forme infiltrativni-morfeaformni i nodulo-infiltrativni^{2,25,26,27} dok u neagresivne spadaju: superficijalni, pigmentni i nodularni podtip^{2,28,29}. Agresivni podtipovi imaju osobinu rasta u obliku neprekidnog ćelijskog snopa, duž linija najmanjeg otpora, duž živaca, fascijalnih struktura i sl. Upravo oni su najčešći uzrok recidiva⁷. Dokazano je da se recidiv češće javlja kod pacijenata koji su duže oklevali da dodju na operaciju³¹. Najčešće lokalizacije su u predelu glave i vrata 70-98,4%,^{12,16,30,31,32} potom na rukama i leđjima. Na poglavini se pojavljuje sa učestalošću od 21-29%^{12,16,30,31,32} najčešće temporalno i retroaurikularno³³. Stopa metastaziranja BCC-a je manja od 0,1%^{34,35}. Kod Gigantskih BCC poglavine (većih od 5 cm) zahvati kosti lobanje i prodje

na ovojnice mozga - tada je povezan sa pojavom metastaza.¹⁵

CILJ ISTRAŽIVANJA

Analiza kliničkih i epidemioloških karakteristika velikih Bazocelularnog carcinoma kože poglavine koji prodiru u neku ili sve strukture skalpa, kranijuma i endokranijuma, pronalaženje uzroka recidiva i predlog pravovremene dijagnostike.

MATERIJAL I METOD

Istraživanje sprovedeno na Klinici za opekotine plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju i Institutu za neurohirurgiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu od 2005-2007. godina na materijalu od 1998 do 2007. U retrospektivno-prospektivnoj studiji analizirali smo kliničko-epidemiološke karakteristike 42 operisanih pacijenata (53 tumora) od kojih je 26 pacijenata je sa recidivom i 16 bez recidiva. Podatke smo dobili, iz istorije bolesti, zatim u direktnom razgovoru sa pacijentom ili njegovom familijom i ponovnim pregledom patohistoloških pločica. Analizirali smo sledeća obeležja: 1. demografske karakteristike pacijenata (pol, starost, obrazovanje i pripadnost rasi), 2. faktore rizika (zanimanje, ekspozicija suncu, alkoholizam, postojanje rane na mestu kasnije pojave tumora), 3. lokalizaciju tumora (u odnosu na stranu glave, u odnosu na regiju poglavine, u odnosu na faktore rizika), 4. nivo invazije tumora, 5. histološki podtip BCC-a, 6. dimenzije tumora, 7. vremenski period od pojave tumora do operacije, 8. vrstu i broj operacija, 9. trajanje hospitalizacije, 10. ishod lečenja (pojavu recidiva, smrtni ishod), 11. funkcionalni i estetski nedostaci, 12. komplikacije. Patološka obeležja, margine i linije resekcije su bila predmet drugog istraživanja. Rezultati obradjeni statističkim testovima: Studentovim T-testom, Mann-Whitney U test.

REZULTATI ISTRAŽIVANJA I DISKUSIJA

Na Klinici za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju KCS od 1998. do 2007. godine operisano je 684 BCC-a skalpa koje su prouzrokovali agresivni histološki podtipovi BCC-a. Tumori su bili uglavnom promera do 2 cm. Jedan deo njih, 53 tumora (7,7%) su bili veliki, gigantski, invazivni tumori skalpa čije su prosečne dimenzije bile 57,9cm x 38,3cm kod primarnih tumora i 34,2cm x 23,4cm kod recidiva. Svi su bili izazvani agresivnim histološkim podtipovima a tumor je obavezno zahvatao pored kože neku ili sve od sledećih struktura: meka tkiva skalpa, kosti lobanje, ovojnice mozga i mozak. Dosadašnji radovi o Gigantskom, agresivnom BCC-a skalpa, prikazali su histološke podtipove BCC-a^{2, 28, 25, 26, 27, 29} vrste rekonstruktivnih operacija^{16, 17, 36, 37, 38, 39} i sklonost metastaziranju⁴⁰. Detaljnim pretraživanjem nismo našli radove koji se bave kliničko-epidemiološkim karakteristikama (Tabela 1).

Demografske karakteristike pacijenata: Pacijenti pretežno starije životne dobi, od 51-70 god. ($p < 0,05$), prosečno 63 godine^{7, 11} većinom muškog pola, 66,7% ($p < 0,05$)^{3, 8}, svi bele rase^{1, 3, 7, 9, 10}. To odgovara dosadašnjim rezultati-



SLIKA 1.
VELIKI, INVAZIVNI BCC POGLAVINE

ma istraživanja. Većina pacijenata bez ikakvog obrazovanja ili imaju osnovno obrazovanje (71,4%) ($p < 0,05$), sa dugogodišnjim poslom vezanim za otvoreni prostor (gradjevinski radnici i zemljoradnici), što potpuno odgovara rezultatima prethodnih istraživanja^{2, 3, 7, 21} (Tabela 2).

Kad govorimo o lokalizaciji tumora, oni su češće javljali u frontalnoj i parijetalnoj regiji 31 slučaj ili 58,5% u odnosu na druge regije poglavine ($p = 0,181$) (Grafikon 2). Oni pacijenti koji su imali tumor u frontalnoj i parijetalnoj regiji, većinom su imali i karakteristične faktore rizika (izloženost suncu) ($p = 0,027$, $p < 0,05$). Prema podacima iz literature, na poglavini se BCC pojavljuje sa učestalošću od 21% do 29% u odnosu na sve druge regije tela^{12, 16, 30, 31, 32}. Naši rezultati su pokazali da je to 29,1%. Najveći broj tumora, kod 42 pacijenta, bio sa desne strane glave (62,3%) ($p = 0,03 < 0,05$).

Invazija tumora u kost, duru mater i mozak najčešće se dešavao u frontalnoj i parijetalnoj regiji, ukupno u 58% slučajeva u odnosu na druge regije, od kojih je većina bila sa recidivom ($p = 0,181$) (Grafikon 1).

Istaživanje podataka iz dostupne literature o gigantskim BCC, pokazuju da je u 58,7% slučajeva bio prodor u frontalnoj i parijetalnoj regiji u odnosu na preostale regije skalpa^{5, 16, 19, 20, 40, 41, 42}. Svi histološki podtipovi bili su isključivo agresivnog podtipa. Neagresivne histološke forme, nisu zabeležene. I dosadašnja istraživanja su to potvrdila^{2, 25, 26, 27}. I prema našim (80%), i prema drugim rezultatima, infiltrativni podtip je bio najčešći (35%)²⁸, ostale agresivne forme su do 10%²⁵.

Dimenzije tumora su bile 34,2 mm x 23,4mm kod recidiva, i 57,9 mm x 38,3mm kod primarnih tumora.

Vreme proteklo od pojave tumora do prve operacije: pacijenti koji su se ranije javili na lečenje - imaju veći broj operacija (u proseku 4,3) i češće imaju recidiv ($p < 0,05$), dok pacijenti koji su duže oklevali da dodju na

TABELA 1

KLINIČKO EPIDEMIOLOŠKE KARATERISTIKE VELIKOG BAZOCELULARNOG KARCINOMA SKALPA

Slučaj	Pol	Starost	Faktor rizika*	Lokalizacija tumora**	Tip operacije***	Broj operacija	Praćenje u mesecima***	Ishod*****
1	ž	40	Sunce	T P O	Rež. At	15	15	Recidiv
2	ž	52	Benigni tu	T P	Rež. At	1	72	Recidiv
3	ž	42	Sunce	P	Rež. At	10	1	Recidiv
4	m	57	Benigni tu	P O	Rež. At	11	26	Recidiv
5	m	76	Sunce	T R Uho	Rež. At	3	0	Exitus
6	ž	66	Bez f. riz.	R	Rež. At	4	72	Recidiv
7	m	76	Bez f. riz.	F	Rež. At	1	0	Recidiv
8	ž	67	Sunce	F T	Rež. At	9	12	Recidiv
9	m	53	Bez f. riz.	F	At	4	12	Recidiv
10	m	80	Bez f. riz.	R	Rež. At	2	5	Recidiv
11	m	54	Sunce	FPTR,oko	Rež. At	5	0	Recidiv
12	ž	77	Udarac	FPTR,oko	Rež. At	1	0	Exitus
13	ž	37	Udarac	P R O	Sl. Rež. At	15	0	Exitus
14	m	66	Sunce	F T oko	Rež. At	2	0	Exitus
15	m	50	Sunce	P O	Režanj	5	0	Recidiv
16	m	61	Sunce	P	At	2	0	Recidiv
17	m	42	Bez f. riz.	R O	At	1	36	Recidiv
18	m	60	Udarac	O	Rež. At	2	60	Recidiv
19	ž	70	Bez f. riz.	F	Režanj	3	0	Recidiv
20	ž	65	Sunce	F	At	2	20	Recidiv
21	m	50	Sunce	T	Rež. At	1	60	Recidiv
22	m	79	Sun. udar	P O	Rež. At	5	25	Recidiv
23	ž	52	Sunce, tu	F	Režanj	1	72	Recidiv
24	m	61	Sunce	P O	At	1	0	Exitus
25	m	52	Udarac	F	Rež. At	1	0	Recidiv
26	m	76	Sunce	O	Režanj	1	0	Exitus
27	m	56	Udarac	P	Režanj	1	0	Exitus
28	m	70	Sunce	F P	Rež. At	1	56	Bez rec.
29	m	61	Bez f. riz.	P	At	1	60	Bez rec
30	m	70	Sunce	F	Rež. At	1	84	Bez rec
31	m	65	Udarac	P	Rež. At	1	60	Bez rec
32	m	74	Udarac	F	Rež. At	1	36	Bez rec
33	m	75	Sunce	F T	Rež. At	1	75	Bez rec
34	ž	60	Sunce	P	Rež. At	1	24	Bez rec
35	ž	69	Bez f. riz.	F	At	1	25	Bez rec
36	m	68	Bez f. riz.	F	At	1	20	Bez rec
37	m	62	Bez f. riz.	T	Rež. At	1	12	Bez rec
38	m	74	Bez f. riz.	T	At	1	12	Bez rec
39	m	69	Sunce	F T	Rež. At	1	60	Bez rec
40	ž	68	Bez f. riz.	P O	Rež. At	1	64	Bez rec
41	m	52	Sunce	P	Rež. At	1	0	Exitus
42	m	87	Bez f. riz.	T	At	1	60	Exitus

lečenje - imaju manji broj operacija (u proseku 2,9) i većinom nemaju recidiv ($p < 0,05$). Dobili smo rezultat koji na prvi pogled ne izgleda logično i ne odgovara dosadašnjim rezultatima istraživanja, da se recidiv češće javlja kod pacijenata koji su više oklevali da dodju na operaciju³¹.

Pokazali smo da pojava recidiva ne zavisi od toga koliko je vremena proteklo od pojave tumora do početka lečenja već od nekih drugih faktora koje tek treba istražiti (Tabela 3).

TABELA 2

FAKTORI RIZIKA - ODNOS PREMA ZANIMANJU PACIJENTA I POJAVI RECIDIVA

Faktori rizika	Bez recidiva		Sa recidivom		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Zanimanje bez rizika	7	43.8	6	23.1	13	31.0
Rizično zanimanje i ostali faktori*	9	56.2	20	76.9	29	69.0
UKUPNO	16	100.0	26	100.0	42	100.0

*Rizično zanimanje i ostali faktori rizika: višegodišnja ekspozicija suncu, alkoholizam, lacerokontuzna rana na regiji glave gde je kasnije nastao tumor

Proučavali smo vrste i broj operacija, način rekonstrukcije defekta od samog početka lečenja (kada je tumor bio manji od 2cm i kada je operisan u lokalnoj anesteziji) uzevši u obzir sve ustanove u kojima je pacijent ranije lečen zajedno sa operacijama koje su radjene u naše dve ustanove kada je tumor bio veliki. Kod 85% pacijenata koristili smo ili lokalni fasciokutani režanj ili AT (autotransplantat kože po Tiršu) ili njihovu kombinaciju. Kod 13% operacija je uradjena i rekonstrukcija dure mater alograftom (Iiodurom) ili autograftom (Fasciom latom) a u 4,8% operacija i rekonstrukcija kosti alograftom (Palakos) ili autograftom (Crista iliaca). U aktuelnim radovima^{16,17,36,37,58,39}, prezentovani su slučajevi Gigantskih tumora u području skalpa kod 74 pacijenta. Nakon ekscizije tumora, uradjeno je 78 režnjeva, od toga 58 slobodnih režnjeva (75%) a 20 velikih lokalnih fasciokutanih režnjeva (25%) pri čemu je autotransplantat kože korišćen samo za pokrivanje sekundarnog defekta. Rekonstrukcija dure mater radena je u 14% slučajeva (auto ili alograftom) i kalvarije u 11% slučajeva (metil-metakrilatom).

Ako govorimo o trajanju hospitalizacije, samo trećina naših pacijenata je provela manje od 30 dana ukupno u bolnici, dok su dve trećine provele u bolnici do dva i preko dva meseca. Utvrdili smo da kod ovih pacijenata postoji veća verovatnoća za negativan ishod lečenja (62%) a to su: pojava recidiva i/ili smrtni ishod u odnosu na pozitivan ishod - da do toga ne dodje ($p=0.0<0,05$). U literaturi ne postoje podaci koji razmatraju pozitivan i negativan ishod kod velikih, Gigantskih BCC poglavine.

Neurološki simptomi i znaci zbog razvoja tumora i operacija javili su se kod 8 pacijenata: kod pet pacijenata pareza facijalisa, kod dvoje epilepsija i kod jednog hemipreza, svi iz grupe sa recidivom.

Ožiljci i alopecija su estetski nedostaci koje pacijenti ne mogu lako da prihvate. Većina pacijenata, 64,7% sa ovim tumorom poglavine su imali 1- 8 regija na glavi zahvaćenih alopecijom ($p<0,05$) a jedna trećina pacijenata prisutvo ožiljaka u predelu čeon, periorbitalne i zigomatične regije lica.

Komplikacije nastale zbog razvoja Gigantskog BCC-a skalpa ili operacije tumora, javljale su se u 2,5% do 19% slučajeva i bile su blage i očekivane: lokalna infekcija, blago krvarenje, delimična dehiscencija, parcijalna nek-

TABELA 3

VREME PROTEKLO OD POJAVE TUMORA DO OPERACIJE U MESECIMA

Parametar	N	Min	Max	Sr	SD
Kod pacijenata sa recidivom	26	4	216	73.5	63.32
Kod pacijenata bez recidiva	16	2	360	129.8	113.26

N-broj pacijenata, Min/Max - vreme izraženo u mesecima

roza režnja, parcijalna liza transplantata a potpuna nekroza režnja desila se samo kod jednog pacijenta.

Većina rezultata koje smo dobili potvrđuju da BCC skalpa, koje izazivaju agresivni podtipovi tumora, sklone recidivu, da pacijenti imaju veliki broj operacija, da se leče dugi niz godina i da se egzaktna dijagnoza tumora obično postavlja na kraju, u tercijarnoj ustanovi lečenja.

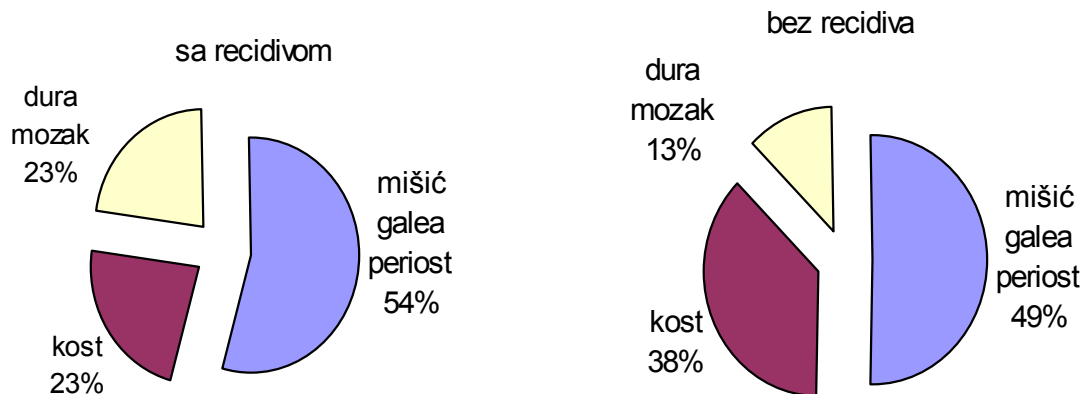
Preporuka je da se biopsija tumora radi uvek kada se BCC kože javi na poglavinu i licu sa posebnim akcentom na patohistološku dijagnostiku agresivnih podtipova BCC-a.

ZAKLJUČAK

Operisani pacijenti su stari prosečno 63 god., većinom muškog pola, svi bele rase, sa osnovnim obrazovanjem ili bez obrazovanja. Pojava tumora čeonu i temeno je povezana sa prisustvom faktora rizika, recidivom i prodorom na kost i mozak. Svi tumori su bili agresivne forme BCC-a. Komplikacije su bile retke i blage kao i neurološki deficiti. Jedna trećina ima naruženje lica a 2/3 alopeciju poglavine zbog ožiljaka. Nepovoljan ishod lečenja desio se kod većine pacijenata (recidiv i/ili smrtni ishod). Pacijenti koji su se ranije javili na lečenje (u proseku imaju više operacija) dobili su recidiv dok pacijenti koji su se kasnije javili, imaju manji broj operacija i nemaju recidiv. Razlog tome treba i dalje istraživati.

SUMMARY

We studied a large, invasive basal cell carcinoma of the scalp in 42 operated patients (53 tumors) of which 26 patients with recurrent and 16 with no recurrence. This is a



GRAFIKON 1

NIVO INVAZIJE TUMORA I POJAVA RECIDIVA

rare clinical form of this tumor that invades the skin in addition to some or all of the following structure: soft tissue scalp, skull, brain and brain membranes. The literature is known as the Giant basal cell carcinoma according to TNM classification of BCC in pT4 stage. Caused by aggressive subtypes of BCC. Treatment is surgical and involves only large, mutilate surgery and extensive reconstruction. Relapse often occurs. The aim was to analyze clinical and epidemiological characteristics of large, invasive basal cell carcinoma of the scalp, finding the causes of relapse and proposal timely diagnosis. We have concluded that the appearance of tumors in the frontal and parietal region of the scalp is related to the presence of known risk factors, that tumors often penetrate bones and brains resulting in more frequent recurrence in this localization. All tumors were caused by aggressive forms of BCC. Patients in the group with recurrent, previously responded to treatment and had more surgery than patients without recurrence. Treatment-related adverse events occurred in most patients (recurrence and / or death).

Key words: giant, basal cell carcinoma, the scalp, relapse

BIBLIOGRAFIJA

1. Wagner RF, Lowitz BB, Cas Ciato DA. Skin cancers. In: Cas Ciato DA, Lowitz BB (eds): Manual of Clinical Oncology. Boston: Little, Brown, and Company 2nd ed. 1988, pp 250-9.
2. Darel S Rigel, Robert J Friedman, Leonard M Dzubow. Basal Cell Carcinoma. Cancer of the Skin. Ed 101-125. Elsevier Saunders, Philadelphia, USA, 2005.
3. Freedberg IM et al. Basal Cell Carcinoma. In Dermatology in general medicine Fitzpatrick 5th ed., 857-864. The McGraw-Hill, New York, 1999.
4. American Cancer Society. Detailed guide: skin cancer: nonmelanoma: what are the key statistics about non-melanoma skin cancer? (American Cancer Society Website). Available at: <http://www.cancer.org/docroot/CRI>

/CRI_2_3x.asp?mav=crldg&dt=51. Accessed May 10, 2006.

5. Sendur N., Karaman G., Dikicioglu E. et al. Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2004 May; 18(3):334-6.
6. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. Cancer 1982; 49: 533-537.
7. Višnjic M Basocelularni karcinom. Rekonstrukcije defekata poglavine. Hirurgija kože i mekih tkiva. 1997 Ed. 16-25. Prosveta, Nis.
8. Minor LB, Panje WR. Malignant neoplasms of the scalp. Etiology, resection, and reconstruction. Otolaryngol Clin North Am. 1993 Apr; 26(2):279-93.
9. Marks R, Staples M, Giles G. Trends in non-melanocytic skin cancer treated in Australia: the second national survey. Int J Cancer 1993; 53:585-90.
10. Green A, Battistutta D. Incidence and determinants of skin cancer in high-risk Australian population. Int J Cancer 1990; 46:356-61.
11. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, Edwards BK, eds. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
12. Bisson M.A. Dunkin S.J. Suvarna S.K. et al. Do plastic surgeons resect basal cell carcinomas too widely? A prospective study comparing surgical and histological margins. Br J of Plast surg 2002 Jun; 55 (4):293-7.
13. Holme SA, Malinovsky K. Roberts DL. Changing trends in non-melanoma Skin cancer in South Wales, 1988-98. Br J Dermatol 2000; 143:1224-9.
14. Curry MC, Montgomery H, Wincelmann RK. Giant basal cell carcinoma. Arch Dermatol. 1977; 113:316-319.
15. Sahl WJ, Snow SN, Levine NS. Giant basal cell carcinomas: report of two cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 1994; 30:856-859.

16. Lackey PL., Sargent LA., Wong L., Brzeziński M., Kennedy JW. Giant basal cell carcinoma surgical management and reconstructive challenges. *Ann Plast Surg.* 2007 Mar;58(3):250-4.
17. Abo Sedira M., Amin AA., Rifaat MA., .Locally advanced tumors of the scalp: the Egyptian National Cancer Institute experience. *J Egypt Natl Canc Inst.*; 18(3):250-7.
18. Karapandžić P.M., Poglavlje -16- Principi plasticne hirurgije Dragović M., Gerzić Z., Osnovi hirurgije, Medicinska knjiga, Beograd 1994, 285-320.
19. Kovarik CL, Stewart D, Barnard JJ. Lethal basal cell carcinoma secondary to cerebral invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Jan;52(1):149-51
20. Schroeder M, Kestlmeier R, Schlegel J et al. Extensive cerebral invasion of a basal cell carcinoma of the scalp. *Eur J Surg Oncol.* 2001 Aug;27(5):510-1.
21. Olivari N. Pokrivanje defekata na kosmatom dijelu glave, Prakticna Plasticna Hirurgija. Ed 425-445. Medicinska naklada Zagreb, 2006.
22. Betti R, Inselvini E, Moneghini L, et al. Giant basal cell carcinomas; report of four cases and considerations. *J Dermatol.* 1997;24:37-32.
23. Randle HW, Roenigk RK, Brodland DG. Giant basal cell carcinoma (T3). Who the risk? *Cancer.* 1993 Sep 1;72(5):1624-30.
24. Braun Falco O., Plewig G., Wolff HH., Winkeimann RK. Malignant epithelial tumors. In: Braun Falco O., Plewig G., Wolff HH., Winkeimann RK. Editors. *Dermatology.* Berlin: Springer-Verlag, 1991:1018-35.
25. Cohen PR., Schulze KE., Nelson BR. Basal cell carcinoma with mixed histology: a possible pathogenesis for recurrent skin cancer. *Dermatol Surg.* 2006 Apr; 32 (4): 542-51.
26. Randle HW. Basal cell carcinoma: identification and treatment of the high-risk patient. *Dermatol Surg.* 1996;22:255-261.
27. Elston DM, Bergfeld WF, Petroff N. Basal cell carcinoma with monster cells. *J Cutan Pathol* 1993;20:70-73.
28. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D. et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery :clinical features and surgical outcome. *Dermatol Surg.* 2006 Nov; 32 (11): 1369-74.
29. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D. et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia III. Perineural invasion. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep; 53 (3): 458-63.
30. Griffiths RW., Suvarna SK., Stone J. Basal cell carcinoma histological clearance margins: an analysis of 1539 conventionally excised tumours. Wider still and deeper? *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(1):41-7. Epub 2006 Sep 1.
31. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D. et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia I. Experience over 10 years. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53 (3):445-51.
32. Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D. et al. Basal cell carcinoma treated with Mohs surgery in Australia II. Outcome at 5-year follow-up. *J Am Acad Dermatol.* 2005 Sep;53(3):452-7.
33. Conley JJ. Malignant tumors of the scalp. I. analysis of 92 cases of malignant epithelial and somatic tumors of the scalp. *Plast Reconstr Surg* 33:1-15, 1964.
34. Marks R. The epidemiology of non-melanoma skin cancer: who, why and what can we do about it. *J Dermatol* 1995;22:853-857.
35. Weedon D, Wall D. Metastatic basal cell carcinoma. *Med J Aust* 1975;2:177-179.
36. Belmahi A., Oufkir AA. Local flaps in the treatment of full thickness scalp defects secondary to advanced cutaneous malignancy. About 21 clinical cases *Ann Chir Plast Esthet.* 2007 Dec;52(6):569-76.
37. Ozkan O, Conkumfirat OK, Ozgentas HE et al. Rationale of large scalp defects using the anterolateral thigh flap: structural and aesthetic outcomes. *Reconstr Microsurg.* 2005 Nov;21(8):539-45.
38. Wax MK., Burkey BB., Bascom D. et al. The role of free tissue transfer in the reconstruction of massive neglected skin cancers of the head and neck. *Arch Facial Plast Surg.* 2003 Nov-Dec;5(6):479-82.
39. Lutz BS, Wei FC, Chen H. Reconstruction of scalp defects with free flap in 30 cases. *Br J Plastic surgery.* 1988,51(3): 186-90.
40. Domarus VH, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. Report of five cases and a review of 170 cases in the literature. *J Am Acad Dermatol.* 1984 Jun;10(6):1043-60.
41. Slavik E. Pontocerebellar angle extension of a basal cell carcinoma of the scalp followed by ipsilateral acoustic neuroma. *Cheh and Slovek Neurol and Neurosurg.* 2007 70/103(2):207-209.
42. Gormley D E. et al. Aggressive Basal Cell Carcinoma of the Scalp. *Arch Dermatol.*, Vol 114:782-783, 1978.72