

IDENTIFICACION DE FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA DEL CARCINOMA BASOCELULAR

Hoyos Zuluaga, Ana María - Mesa Cock Jairo - Jaramillo Ayerbe, Felipe - León Jaramillo, Eduardo.

RESUMEN

Diecisiete Carcinomas Basocelulares recurrentes fueron comparados con 28 no recurrentes, para identificar características clínicas, histológicas y terapéuticas que fueran predictivas de recurrencia. El contorno de los bordes de invasión del tumor y el tipo de tratamiento previo tuvieron significancia estadística, como factores predictivos de recurrencia; se concluye que, al decidir un tipo específico de terapia, se deberán tener en cuenta las características biológicas tumorales y la localización anatómica para alcanzar altas tasas de curación. (Palabras Clave: Carcinoma Basocelular - Recurrencia).

INTRODUCCION

El Carcinoma Basocelular (CBC) es la malignidad cutánea más común. Es de crecimiento lento y su tratamiento adecuado y oportuno permite altos índices de curación. En algunas ocasiones puede tener un alto potencial de destrucción tisular, compromiso de estructuras vitales¹ y muy esporádicamente metástasis^{2,3,4,5,6}. Para erradicar el tumor, estos pacientes son sometidos a múltiples tratamientos destructivos, ocasionando deformidad cosmética, funcional, morbilidad y aun mortalidad. Independientemente de la modalidad terapéutica, alrededor del 4% de los CBCs primarios recurren, con tasas de recurrencias reportadas del 0.5 al 14%⁷. Por estas razones ha habido un notorio interés en determinar los parámetros que tienen significancia pronóstica, con respecto a un comportamiento biológico agresivo, recurrencia y/o metástasis.

El objetivo de este estudio fue determinar si existen parámetros clínicos, histológicos y terapéuticos útiles para predecir la

recurrencia de CBC. El tipo de estudio realizado es analítico, de casos y controles.

MATERIALES Y METODOS

Se analizaron un total de 436 protocolos, de la Clínica de Tumores de Piel y Mucosas (CTPM) del Hospital Universitario de Caldas (H.U.C.), entre enero de 1984 y diciembre de 1991. La CTPM está conformada por un grupo multidisciplinario, que evalúa integralmente pacientes remitidos a ella, con el objeto de diagnosticar y brindar un tratamiento adecuado. Desde 1984 viene atendiendo pacientes del área de influencia de un hospital de tercer nivel, esto es, pacientes remitidos de los distintos municipios del departamento de Caldas, e igualmente de municipios de departamentos circunvecinos como Tolima, Risaralda y Quindío.

Para los propósitos de este estudio se seleccionaron del total de pacientes evaluados por la CTPM, 223 historias clínicas (H.C.) con diagnóstico de CBC. Se estableció su aporte relativo anual y total. Con la revisión de H.C., especimen de biopsia (E.B.) y, en algunos casos el contacto con el paciente, se obtuvo la identificación de 17 pacientes, en quienes se presentaron una o más recurrencias (casos) y 28 pacientes que no desarrollaron recurrencias (controles), durante un período mínimo de seguimiento de 3 años. Estos pacientes fueron incluidos en un protocolo de estudio y seguimiento.

Como criterios de exclusión fueron tenidos en cuenta: presencia de más de un CBC en un mismo paciente, tumor residual luego de cualquier tipo de tratamiento, márgenes comprometidos luego de tratamiento quirúrgico y que no hubiera sido sometido inmediatamente a otro tipo de tratamiento, datos incompletos por ausencia de H.C., E.B. y/o falta de seguimiento del paciente por un período mínimo de 3 años. Por estos criterios, un total de 178 H.Cs fueron descartadas.

Los parámetros clínicos incluidos para el análisis, cuando estaban disponibles, fueron: edad, duración del tumor, tamaño, (área), localización anatómica y tipo clínico: nódulo ulcerativo, pigmentado, superficial, morfea, fibroepitelioma y mixto.

El parámetro raza, especificado como blanco y no blanco, tuvo que ser descartado para el análisis, por la ausencia del dato en la H.C. en casi la totalidad de los pacientes. El tipo de tratamiento, clasificado como quirúrgico, radioterapia, crioterapia, electrofulguración y curetaje, mixto (quirúrgico, radioterapia) y otros (5-fluoruracilo), fue también analizado.

Ana María Hoyos Zuluaga MD
Residente III de Dermatología
Universidad de Caldas
Hospital Universitario de Caldas, Manizales.
Jairo Mesa Cock MD
Profesor Asociado de Dermatología Facultad de Medicina.
Departamento de Medicina Interna. Asesor del Trabajo.
Felipe Jaramillo Ayerbe MD
Profesor Auxiliar de Dermatología y Dermatopatología.
Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Interna.
Asesor del Trabajo.
Eduardo León Jaramillo. Epidemiólogo. Docente Auxiliar
Facultad de Medicina. Universidad de Caldas. Asesor del Trabajo.
Correspondencia: Ana María Hoyos Cll 69 No. 23-09 Apto 8
Manizales Caldas.

Se estudiaron en los casos recurrentes el número de recurrencias y el intervalo de tiempo entre el tratamiento del tumor original y la primera recurrencia.

Tres observadores (F.J.A., G.L.G., A.M.H.) coincidieron independientemente en la calificación de los atributos histológicos.

Las variables: inflamación, cambios actínicos y presencia de melanina, fueron evaluadas cuantitativamente con una escala de graduación de 0 (cambios ausentes) a 3 (cambios severos). El patrón de crecimiento fue clasificado en 7 grupos: nodular, infiltrativo, superficial multicéntrico, morfea, micronodular, basoescamoso y otros (adenoide, queratótico). El término: basoescamoso, fue definido como tumor con evidencia de queratinización, acompañada de atipia. Los patrones nodular y micronodular fueron definidos como masas ovaladas, redondeadas, de células neoplásticas, con contornos bien definidos, mayores o semejantes al tamaño del bulbo piloso respectivamente.

La forma de los grupos celulares fue dividida en redonda, espiga y mixta. Tumores clasificados como redondos, estaban compuestos predominantemente de nidos de células, con una configuración lisa y redondeada; en aquellos clasificados como espiga, predominaban los nidos celulares, con una silueta dentada irregular; tumores con ambos patrones fueron clasificados como mixtos. El contorno de los bordes de invasión fue clasificado como infiltrativo, compresivo o mixto. La empalizada periférica, fibrosis y los cambios quísticos fueron valorados como presentes o ausentes; el pleomorfismo nuclear fue evaluado de igual forma, pero sólo se consignaba como presente, cuando había una notable diferencia en el tamaño y forma de los núcleos.

Todos los parámetros histológicos fueron evaluados inicialmente, sin conocimiento de si un tumor estaba en el grupo recurrente o no recurrente. Los tumores no recurrentes fueron luego comparados solamente con el tumor original en el grupo recurrente.

Análisis estadístico

El aporte relativo total y anual del CBC, se obtuvo teniendo en cuenta la incidencia acumulada de este tumor durante los 7 años del estudio, del total de tumores evaluados por la CTM.

Para las variables cuantitativas se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión, haciendo una comparación de estas medidas entre casos y controles; el promedio se comparó mediante el test de Student a un nivel de referencia α de 0.05 a 2 colas de la curva normal.

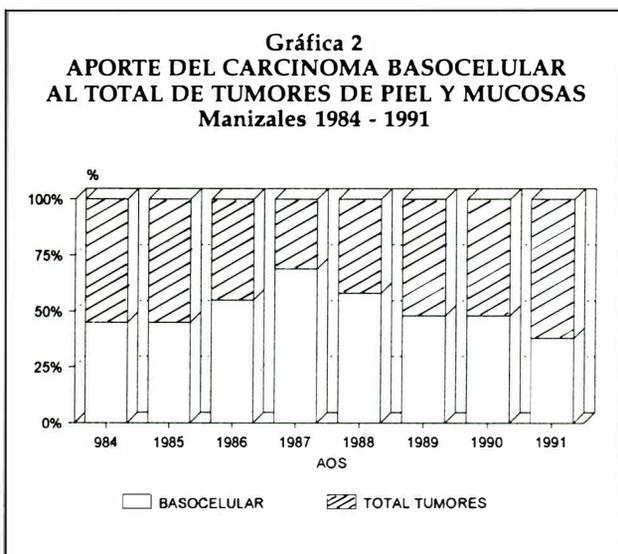
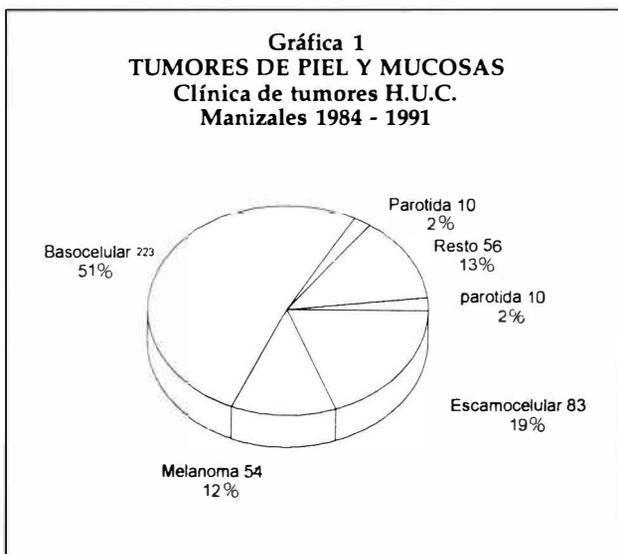
En las variables cualitativas se estimó el riesgo relativo (Odds Ratio, OR) con su respectivo intervalo con un 95% de confianza.

RESULTADOS

Características clínicas:

El aporte relativo del CBC, al total de tumores evaluados corresponde a 223 casos (51%), seguido en orden descendente por el carcinoma escamocelular con 83 casos (19%), melanoma

maligno 54 casos (12%), tumores de parótida y linfomas 10 casos cada uno (2%). (Gráfica 1).



El aporte anual del CBC se observa en la gráfica 2. En los primeros 4 años el aporte fue cercano al 50%, describiendo una curva ascendente durante este período, luego del cual se observa un descenso.

Edad: La edad fue desconocida para un paciente en el grupo control. Osciló entre 47 y 71 años para el grupo recurrente y entre 30 y 77 años para el grupo control.

Las edades promedio para cada grupo fueron 61 y 57 años respectivamente. No hubo una diferencia estadística significativa. (P: 0.16).

Evolución: El tiempo de evolución del tumor fue conocido en 12 pacientes en el grupo recurrente y en 26 pacientes en el grupo control. La evolución del tumor varió entre 6 y 180 meses para el grupo recurrente y entre 1 y 240 meses para el grupo control. La duración promedio fue de 43.5 y 49.2 meses respectivamente. Aunque la evolución promedio fue más corta en el grupo recurrente, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos.

Tamaño del Tumor: El área del tumor se conoció en 13 casos y 24 controles. Osciló entre 0.0 y 3.10 cm para el grupo recurrente y 0.1 a 7.1 cm para el grupo control. El área promedio fue de 0.86 cm y 1.44 cm con una mediana de 0.5 y 0.8 para ambos grupos. No se encontró significancia estadística, aunque en el grupo no recurrente el área fue mayor.

Número de recurrencias e intervalo de tiempo: Quince de 17 pacientes desarrollaron sólo una recurrencia. Dos pacientes desarrollaron dos recurrencias. El intervalo entre el tratamiento del tumor original y la primera recurrencia, varió de 12 a 180 meses, con un promedio de 55.3 meses y una mediana de 47 meses. El 41.2% de los tumores recurrieron en el período comprendido entre 2 y 4 años. El 29.4% recurrieron a los 6 años o en un tiempo mayor, luego del tratamiento inicial.

Sexo: En el grupo recurrente 8 pacientes fueron del sexo masculino y 9 del sexo femenino. En el grupo control predominó el sexo femenino con 22 pacientes. Seis pacientes fueron del sexo masculino. No hubo diferencia estadística del riesgo relativo (O.R.) para recurrencia o control en cuanto a sexo.

Localización anatómica: La localización anatómica de los tumores en el grupo recurrente y los controles se muestra en la Tabla 1.

Todos los tumores recurrentes estaban situados en la cabeza. La localización más frecuente fue en las regiones orbitaria y nasal, con 7 casos (41.2%) cada una. Veintiséis de 28 tumores no recurrentes comprometieron la cabeza. Dos tumores estaban localizados en el seno. Los sitios más frecuentes de ocurrencia en la cabeza fueron región orbitaria 13 casos (46.4%) y nasal 8 casos (28.5%). El análisis estadístico del riesgo relativo (O.R.) para las localizaciones orbitaria, nasal, labio superior e inferior, surco nasogeniano, revela que no hay diferencias en cuanto a riesgo de ser recurrente o no con respecto a la localización.

Tipo clínico: Este parámetro clínico fue obtenido mediante interpretación, debido a que en la H.C. solamente estaban consignadas las características semiológicas del tumor. Por tal razón no fue sometido a análisis estadístico; sin embargo, el tipo nodular, que fue el más comúnmente encontrado para ambos grupos, tuvo una correlación histológica del 100% para el grupo recurrente y del 90% para el grupo control.

Características Histológicas

Patrón Histológico: El patrón histológico de crecimiento para ambos grupos es mostrado en la Tabla 2.

El riesgo relativo (O.R.) para los grupos más representativos: nodular, infiltrativo, superficial multicéntrico y morfea, no mostró resultados significativos. El patrón histológico fue además dividido en 2 grupos: nodular, basoescamoso, adenoide, queratótico vs. infiltrativo, superficial multicéntrico, morfea, micronodular; esta división se basó en que histológicamente el primer grupo tiene un patrón de crecimiento circunscrito, mientras que el segundo grupo tiene un crecimiento más difuso. Seis de 19 casos recurrentes estuvieron en la categoría difusa; 9 de 22 casos no recurrentes fueron circunscritos. El riesgo relativo (O.R.) para estos dos grupos no fue significativo.

Forma de los Grupos Celulares: En el grupo recurrente, 10 CBCs tuvieron una forma redondeada, 4 CBCs una forma en espiga, y 3 tumores un patrón mixto. Dieciséis del grupo control presentaban contornos redondeados, cuatro en espiga y ocho casos fueron mixtos. El análisis estadístico, excluyendo el grupo mixto, no mostró riesgo relativo (O.R.) de ser recurrente o control con respecto a la forma de los grupos celulares.

Contorno de los Bordes de Invasión: Únicamente pudo ser analizado adecuadamente en 4 casos recurrentes y 18 controles. El contorno de los bordes para ambos grupos es mostrado en la Tabla 3. Como se observa en la Tabla, el contorno de los bordes de invasión predominante en el grupo no recurrente fue compresivo (12 casos) para un 66.7%. Con un valor $P:0.006$ significativo estadísticamente. El riesgo relativo (O.R.) para los contornos infiltrativo y compresivo no muestra significancia. En las variables empalizada periférica, pleomorfismo nuclear, fibrosis y cambios quísticos, no hubo riesgo relativo (O.R.) para ser recurrente o no.

Otras Variables Histológicas: No se encontraron estadísticas significantes en los grupos recurrente y control, para las siguientes características: inflamación, cambios actínicos y presencia de melanina.

Tratamiento: Como se observa en la Tabla 4, nueve casos recurrentes (52.9%) fueron tratados con electrofulguración y curetaje, comparado con el grupo control donde ningún paciente recibió este tipo de tratamiento; 17 casos (60.7%) del grupo no recurrente recibieron tratamiento quirúrgico, comparado con 5 casos (29.4%) del grupo recurrente. El análisis revela una $P=0.0006$ estadísticamente significativa.

Un análisis más detallado de cada uno de los tipos de tratamiento, por medio del riesgo relativo (O.R.), destaca la asociación de electrofulguración y curetaje con riesgo de recurrencia. No así para tratamiento quirúrgico y radioterapia. (Tabla 5).

**Tabla No. 1
LOCALIZACION ANATOMICA GRUPO
RECURRENTE VS. CONTROL**

	RECURRENTE		CONTROL	
	No.	%	No.	%
Orbitaria	7	41.2	13	46.4
Surco nasogeniano	0	0	2	7.1
Nasal	7	41.2	8	28.5
Labio superior e inferior	1	5.9	2	7.1
Preauricular	1	5.9	1	3.8
Seno	0	0	2	7.1
Mixta	1	5.9	0	0
TOTAL	17	100	28	100

**Tabla No. 2
PATRON HISTOLOGICO EN CBC
RECURRENTE VS. CONTROL**

	RECURRENTE		CONTROL	
	No.	%	No.	%
Nodular	11	57.9	18	58.1
Infiltrativo	3	15.8	5	16.1
Superficial	1	5.3	1	3.2
Morfea	2	10.4	0	0
Micronodular	0	0	3	9.7
Basoescamoso	1	5.3	1	3.2
Adenoide	0	0	2	6.5
Queratotico	1	5.3	1	3.2
TOTAL	19	100	31	100

**Tabla No. 3
CONTORNO DE BORDES DE INVASION EN CBC
RECURRENTE VS. CONTROL**

	RECURRENTE		CONTROL	
	No.	%	No.	%
Infiltrativo	1	25	6	33.3
Comprensivo	1	25	12	66.7
Mixto	2	50	0	0
TOTAL	4	100	18	100

**Tabla No. 4
TRATAMIENTO EN CBC
RECURRENTE VS. CONTROL**

	RECURRENTE		CONTROL	
	No.	%	No.	%
Quirúrgico	5	29.4	17	60.7
Radioterapia	3	17.7	8	28.6
Electrofulguración y curetaje	9	52.9	0	0
Mixto	0	0	2	7.1
S-Fluorocalcio	0	0	1	3.6
TOTAL	17	100	28	100

**Tabla No. 5
TRATAMIENTO DEL CBC**

TRATAMIENTO	CASO	CON-TROL	TOTAL	O.R.	INTERVALO CON FIANZA	P
Quirúrgico	5	17	22	0.27	0.06-1.15	0.08
Radioterapia	3	8	11	0.54	0.09-2.85	0.5
Electrofulguración y curetaje	9	0	9			0.0

**Tabla No. 6
INTERVALO TIEMPO ENTRE TRATAMIENTO Y PRIMERA RECURRENCIA**

tiempo (meses)	RECURRENCIA	
	No.	%
1-23	2	11.8
24-47	7	41.2
48-71	3	17.6
72 >	5	29.4
TOTAL	17	100

DISCUSION

El objetivo del estudio fue determinar el aporte relativo, total y anual del CBC, desde 1984 a 1991 a la CTPM y señalar si existen parámetros clínicos, histológicos o terapéuticos, que sean predictivos de recurrencia para dicho tumor.

El 51% de los tumores diagnosticados en la CTPM entre los años 1984 y 1991, corresponden a CBCs, indicándonos el papel protagónico de esta neoplasia en las malignidades de cabeza y cuello de nuestro medio.

El aporte anual ascendente del CBC, en los primeros cuatro años de funcionamiento de la CTPM, nos refleja una mayor motivación para la valoración y el tratamiento multidisciplinario de esta entidad. Su posterior descenso en el aporte, probablemente se debe a un mejor conocimiento del comportamiento del tumor y de su tratamiento y por ende a una mayor selección de casos; actualmente a la CTPM sólo son llevados CBCs de difícil manejo, por la canalización del grupo multidisciplinario que la conforma. Entre los parámetros estudiados, sólo el contorno de los bordes de invasión del tumor y el tipo de tratamiento realizado tuvieron significancia estadística en predecir recurrencia del CBC.

El contorno de los bordes de invasión compresivo asociado con ausencia de recurrencia del tumor, nos puede indicar que éste es un factor protector para las recurrencias. Jacobs et al⁸ y Dixon et al⁹ reportaron en sus estudios que el contorno infiltrativo es un indicador significativo de comportamiento agresivo y por el contrario el patrón de invasión compresivo predomina en los grupos no recurrentes⁸.

El 100% de los tumores⁹ tratados con electrofulguración y curetaje (E y C) recurrieron. Un análisis estratificado permitió conocer el tipo histológico y la localización anatómica:

- 5 tumores presentaron un patrón histológico nodular; de éstos, 2 tumores se encontraban localizados en región orbitaria y tres en región nasal.
- 1 tumor tuvo un patrón superficial multicéntrico, localizado en nariz.
- 1 tumor fue morfea, de localización preauricular.
- 1 tumor de patrón basoescamoso y localización nasal.
- y por último 1 CBC de patrón queratótico, localizado en labio superior.

Para la CTPM del H.U.C. como es comúnmente aceptado, la localización anatómica de un tumor y su histología son los dos factores más importantes para decidir la terapia de un paciente con un CBC primario. Si bien es cierto que el patrón de crecimiento es de importancia en el comportamiento biológico del tumor, y que lesiones con patrones circunscritos como el CBC nodular resultan en una alta probabilidad^{8,10} de excisión total y curación, es sabido que este tipo de tumores pueden mostrar extensión subclínica amplia y profunda, y comportamiento biológico agresivo^{7,11,12,13}. Esto puede resultar por localización anatómica en áreas de alto riesgo, o ser el resultado de manejo inadecuado⁸. Cualquier CBC que haya sido inadecuadamente removido, puede encontrarse embebido

en una matriz esclerótica o cubierto por un colgajo y ser descubierto tardíamente, haciendo más difícil su tratamiento.

Salasche¹⁴, Surghe d'Aubermont y Bennett¹⁵ reportaron que el tratamiento con E y C es inadecuado en zonas centrales de la cara, sin embargo, no hubo una correlación clinicopatológica adecuada. Salasche¹⁴ hizo algunas observaciones histológicas con respecto a las posibles causas de remoción incompleta con E y C de CBCs localizados en la nariz:

1. El tumor "se esconde" de la cureta entre las unidades pilosebáceas.
2. El tejido conectivo profundo normal de la nariz se condensa, produciendo un tejido similar al fibrótico en el cual el tumor puede penetrar y escapar de la cureta.
3. El tumor envía pequeñas gemaciones desde los folículos.

Así, aún un CBC nodular localizado en la nariz puede ser inadecuadamente removido por E y C.

El CBC siempre sigue la vía de menor resistencia, es por esta razón que la invasión de hueso, cartílago y músculo no es común y es un fenómeno tardío. Cuando el tumor encuentra estas estructuras, podrá extenderse entre el pericondrio^{6,16} periostio¹⁶ y fascia¹⁷.

Esto puede resultar en un fenómeno de "Iceberg"¹⁸ y explica la dificultad en el manejo y en la alta tasa de recurrencia para CBCs localizados en párpado¹⁹, oreja²⁰ y nariz²⁰. Los planos de fusión embrionaria también ofrecen poca resistencia a la penetración del CBC y en estas zonas puede haber compromiso subclínico extenso. Tales áreas son canto interno, labio inferior y mejilla, surco masogeniano, áreas preauricular y retroauricular^{16,17,19}.

Para realizar un curetaje efectivo es importante inmovilizar el tejido; esto es difícil en áreas tales como los labios o párpados¹⁴. Tumores con un comportamiento más agresivo²¹ como el CBC metatípico, no deben ser tratados con técnicas ciegas¹⁸; el curetaje es inefectivo en el manejo del basocelular de tipo morfea, a causa de su estroma esclerótico²² y la extensión subclínica.

La E y C es la modalidad terapéutica más comúnmente empleada por los dermatólogos en el manejo del CBC. Como cualquier otro tipo de tratamiento, debe ser hecho adecuadamente, si se espera obtener las altas tasas de curación reportadas en la literatura^{23,24}. Varios estudios han cuestionado la efectividad de este tipo de tratamiento en cabeza y cuello^{14,15}. Desafortunadamente han hecho énfasis en la localización anatómica y no en el cuadro histológico. Por último la E y C debe, por todos estos motivos expuestos anteriormente, ser empleada en CBCs nodulares exofíticos, bien definidos, que estén confinados a la dermis superior y que no estén situados en áreas de alto riesgo de recurrencia.

El hecho de que en la CTPM un CBC tipo morfea y metatípico hayan sido sometidos a E y C, nos puede demostrar la falta de unanimidad y claridad sobre la histología del CBC entre patólogos y dermatólogos en esa época, lo que ya la CTPM va logrando corregir. Además, como se pudo observar previamente, este tipo de tratamiento no fue adecuadamente indicado en los otros casos. Se quiere llamar la atención sobre el uso de los sacabocados para la biopsia de estos tumores.

En muchos casos la muestra obtenida por esta técnica no representa fielmente el patrón histológico tumoral, por ello son recomendables varias muestras o una biopsia incisional más amplia.

El intervalo de tiempo entre el tratamiento del tumor original y la primera recurrencia fue de 55.3 meses, con una mediana de 47. Aunque tiempos menores de recurrencia han sido reportados^{7,9,12}, es importante enfatizar el hallazgo de que el 29.4% de 17 CBCs recurrieron en un período igual o mayor a los 6 años (Tabla 6), lo que nos obliga entonces a seguimientos prolongados de esta neoplasia de lento crecimiento^{20,21}.

En los otros parámetros evaluados que no fueron estadísticamente significativos como predictivos de recurrencia, se encontró correlación con los reportes de la literatura en cuanto a edad^{7,9,11}, sexo⁷, duración del tumor⁹, cambios actínicos⁹, presencia de melanina⁹ y grado de inflamación⁹. El tamaño del tumor ha sido considerado en algunos estudios como factor de riesgo para recurrencia en lesiones mayores de 2 cm de diámetro²⁰, y no asociado a recurrencias^{25,26} por otros investigadores. En el estudio actual este parámetro no tuvo significancia estadística.

Otros parámetros como localización anatómica, patrón histológico, empalizada periférica, que están siendo tenidos actualmente como de mayor importancia con relación al comportamiento biológico del tumor, no fueron significativos en esta investigación. Pero quizás una segunda etapa investigativa, con un mayor número de pacientes y un seguimiento temporal más prolongado, arroje resultados significativos.

Finalmente, la realización de este trabajo encontró dificultades que sirven para subsanar las fallas existentes para la realización de futuras investigaciones en nuestras instituciones: Pérdida de H.Cs y/o especímenes de biopsias de los archivos correspondientes, falla en la elaboración de la H.C. por ausencia en la consignación de datos, datos incompletos y poco claros entre otros.

SUMMARY

Seventen recurrent Basal Cell Carcinomas were compared with 28 non-recurrent cases, in order to identify predictive factors of recurrence. Contours of the invasive border of the tumor and type of treatment, had statistical significance as predictors

of recurrence. It is concluded that in order to achieve higher rates of cure, the biologic characteristics of the tumor as well as its anatomic location, should be taken into account to decide the type of treatment.

Key Words: Basal Cell Carcinoma, recurrence.

BIBLIOGRAFIA

1. Dvoretzky I, Fisher BK, Haker O. Mutilating basal cell epithelioma. Arch Dermatol 1978; 114: 239-240.
2. Williams AC. Perspective on skin cancer. J Surg Oncol 1971; 3: 213-218.
3. Bryarly RC, Veach SR, Kornblut AD. Metastasizing auricular basal cell carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 1980; 88: 40-43.
4. Paver K, Poyzer K, Burry N, et al. The incidence of basal cell carcinoma and their metastases in Australia and New Zealand. Australas J Dermatol 1973; 14: 53.
5. Cotran RS. Metastasizing basal cell carcinomas. Cancer 1961; 14: 1036-1040.
6. Domarus HV, Stevens PJ. Metastatic basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1984; 10: 1043-1060.
7. Koplin L, Zarem HA. Recurrent Basal Cell Carcinoma: a review concerning the incidence, behavior, and management of recurrent basal cell carcinoma, with emphasis on the incompletely excised lesion. Plast Reconstr Surg 1980; 65: 656-663.
8. Jacobs GH, Rippey JJ, Altini M. Prediction of aggressive behavior in basal cell carcinoma. Cancer 1982; 49: 553-557.
9. Dixon AY, Lee SH, McGregor DH. Factors Predictive of Recurrence of Basal Cell Carcinoma. American J Dermatopathol 1989; 11: 222-232.
10. Sexton M, Jones DB, Maloney ME. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 1990; 23: 1118-1126.
11. Hauben DJ, Zirkin H, Mahler D, et al. The Biologic Behavior of Basal Cell Carcinoma: Analysis of recurrence in excised Basal Cell Carcinoma. Part II. Plast Reconstr Surg 1982; 69: 110-116.
12. Lang PG, Maize JC. Histologic evolution of recurrent basal cell carcinoma and treatment implications. J Am Acad Dermatol 1986; 14: 186-196.
13. Freeman RG, Duncan WC. Recurrent Skin Cancer. Arch Dermatol 1970; 101: 403.
14. Salasche SJ. Curettage and electrodesiccation in the treatment of midfacial basal cell epithelioma. J Am Acad Dermatol 1983; 8: 496.
15. Surghie d'Aubermont PC, Bennet RG. Failure of curettage and electrodesiccation for removal of basal Cell Carcinoma. Arch Dermatol 1984; 120: 1456.
16. Levine HL, Bailin PL. Basal Cell Carcinoma of the head and neck. Identification of the high-risk patient 1980; 90: 955.
17. Mora RG, Robins P. Basal Cell Carcinoma in the center of the face. Special diagnostic, prognostic and therapeutic considerations. J Dermatol Surg Oncol 1978; 4: 315.
18. Friedman RJ, et al. Cancer of the skin. Philadelphia; 1991.
19. Lober CW, Fenske NA. Basal Cell, squamous cell, and sebaceous gland carcinomas of the periorbital region. J Am Acad Dermatol 1991; 25: 685-690.
20. Roenigk RK, Ratz JL, Bailin PL, et al. Trends in the presentation and treatment of Basal Cell Carcinomas. J Dermatol Surg Oncol. 1986; 12: 860-865.
21. Miller SJ. Biology of basal cell carcinoma (Part I). J Am Acad Dermatol 1991; 24: 1-13.
22. Crissey JT. Curettage and electrodesiccation as a method of treatment for epitheliomas of the skin. J Surg Oncol 1971; 3: 287.
23. Knox JM, Freeman RG, Heaton CI. Curettage and electrodesiccation in the treatment of skin cancer. S Med J 1962; 55: 1212.
24. Kopf W, Bart ES, Schrager D, et al. Curettage electrodesiccation treatment of basal cell carcinomas. Arch Dermatol 1977; 113: 439.
25. Bart R, Schrager D, Kopf A, et al. Scalpel excision of basal cell carcinoma. Arch Dermatol 1978; 114: 739.
26. Rintala A. Surgical therapy of basal cell carcinoma correlation of the macroscopic and microscopic control of excision with recurrence. Scand J Plast Reconstr Surg 1971; 5: 87.