

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

**BASAL CELL CARCINOMA MORPHOMETRIC
ANALYSIS WITH FOCUS ON PERITUMORAL
CLEFTING PHENOMENA**

**Doctorand,
Badiu (Niculeț) Elena**

**Conducător științific,
Prof. univ. dr. habil. Tatu Alin Laurențiu**

Seria M Nr. 2

GALAȚI

2023

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

**BASAL CELL CARCINOMA MORPHOMETRIC ANALYSIS WITH
FOCUS ON PERITUMORAL CLEFTING PHENOMENA**

Doctorand

Badiu (Niculeț) Elena

Președinte Prof. univ. dr. NECHITA Aurel, Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați

Conducător științific, Prof. univ. dr. habil. TATU Alin Laurențiu, Universitatea
„Dunărea de Jos”, Galați

Referenți științifici Prof. univ. dr. habil. MEHEDINȚI Mihaela Cezarina,
Universitatea „Dunărea de Jos”, Galați

Prof. univ. dr. habil. COJOCARU Elena, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

Conf. univ. dr. UNGUREANU Carmen, Universitatea de
Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași

Seria M Nr. 2

GALAȚI

2023

CUPRINS

MULȚUMIRI.....	4
INTRODUCERE.....	9
INTRODUCTION.....	12
LISTĂ DE SIMBOLURI ȘI ABREVIERI.....	15
LISTĂ DE FIGURI.....	18
LISTĂ DE TABELE.....	21

STADIUL DOCUMENTĂRII

CAPITOLUL 1 – DATE EPIDEMIOLOGICE ȘI ASPECTE ETIOPATOGENICE.....	26
1.1. Istoricul carcinomului bazocelular.....	26
1.2. Epidemiologia carcinomului bazocelular.....	27
1.3. Etiopatogenia carcinomului bazocelular.....	28
CAPITOLUL 2 – ASPECTE CLINICE/MACROSCOPICE ALE CARCINOMULUI BAZOCELULAR.....	34
CAPITOLUL 3 – TEHNICI NON-INVAZIVE DE DIAGNOSTIC ALE CARCINOMULUI BAZOCELULAR.....	38
3.1. Dermoscopie.....	38
3.2. Microscopia confocală de reflexie.....	46
3.3. Tomografia de coerență optică.....	52
3.4. Evaluarea combinată microscopie confocală de reflexie-tomografie de coerență optică.....	55
3.5. Citologia exfoliativă.....	56
CAPITOLUL 4 – ASPECTE HISTOPATOLOGICE ALE CARCINOMULUI BAZOCELULAR.....	58
CAPITOLUL 5 – DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL HISTOPATOLOGIC AL CARCINOMULUI BAZOCELULAR.....	69
CAPITOLUL 6 – OPȚIUNI TERAPEUTICE ÎN CARCINOMUL BAZOCELULAR.....	71

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 7 – MATERIAL ȘI METODĂ.....	75
CAPITOLUL 8 – STUDIUL CARCINOMULUI BAZOCELULAR CU ACCENT ASUPRA FENOMENULUI DE FANTĂ TUMORĂ-STROMĂ.....	78
8.1. Grupul de pacienți.....	78
8.2. Studiul carcinomului bazocelular.....	90
8.3. Studiul fenomenului de fantă tumoră-stromă.....	152
CAPITOLUL 9 – DISCUȚII.....	191
9.1. Grupul de pacienți.....	191
9.2. Studiul carcinomului bazocelular.....	195
9.3. Studiul fenomenului de fantă tumoră-stromă.....	208
CAPITOLUL 10 – CONCLUZII.....	216
10.1. Concluzii generale.....	216
10.2. Contribuții originale.....	217
10.3. Perspective.....	218
REFERINȚE.....	220
ANEXĂ – LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE ȘI PUBLICATE.....	238
Lucrări publicate.....	238
Lucrări prezentate.....	246

LISTĂ DE ABREVIERI

CBC – carcinom(ul) bazocelular
Î.Hr. – înainte de Hristos
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
NMSC – cancer cutanat non-melanom
UV – lumina ultravioletă
PUVA – psoralen și lumină ultravioletă A
RCM – microscopia confocală de reflexie
OCT – tomografia prin coerență optică
sBCC – carcinom(ul) bazocelular superficial
nsBCC – carcinom(ul) bazocelular non-superficial
MMS – microchirurgia Mohs
nBCC – carcinom(ul) bazocelular nodular
pBCC – carcinom(ul) bazocelular pigmentat
mBCC – carcinom(ul) bazocelular micronodular
iBCC – carcinom(ul) bazocelular infiltrativ
mfBCC – carcinom(ul) bazocelular mofeaform
bsqBCC – carcinom(ul) bazocelular bazoscuamos
SCC – carcinomul scuamocelular
smBCC – carcinom(ul) bazocelular superficial multicentric
SARS-COV-2 - Coronavirusul sindromului respirator acut sever 2
COVID-19 – boala coronavirus 2019
HCV – virusul hepatitei „C”
IgE – imunoglobulina E
IL-7 – interleukina-7
IL-23 – interleukina-23

INTRODUCERE

Carcinomul bazocelular (CBC) este una dintre cele mai frecvente tumori maligne ale pielii, fiind localizată în zonele expuse la soare ale vârstnicilor, dezvoltându-se din celulele bazale ale epidermului inter-folicular sau ale epiteliului foliculului pilos. Creșterea curentă a numărului de cazuri de CBC în rândul pacienților mai tineri se poate datora obiceiurilor personale și expunerii la factorii de mediu.

Studiul actual și-a propus să lucreze la o evaluare morfometrică generală și particulară a CBC, precum și a fenomenului specific de fantă tumoră-stromă, separarea care are loc între nodulii tumorali și stroma lor înconjurătoare. Considerat în trecut un spațiu de retracție artefactual apărut în urma prelucrării țesuturilor în laboratorul de anatomie patologică, datorită noilor tehnici de investigație in vivo (microscopia confocală de reflexie, tomografia de coerență optică), acest fenomen a fost identificat ca fiind prezent în CBC, în țesutul viu, ca o trăsătură caracteristică tumorii. Acest studiu a avut ca scop principal identificarea semnificației fantei și a posibilelor consecințe pe care prezența acesteia le-ar putea avea asupra tumorii și pacientului.

STADIUL DOCUMENTĂRII

CAPITOLUL 1 – Date epidemiologice și aspecte etiopatogenice

1.1 Istoricul carcinomului bazocelular. Istoria medicinei care descrie cancerul ca o entitate datează de pe vremea egiptenilor, în anul 2500 î.Hr. (înainte de Hristos), urmată de Hippocrate, care a stabilit termenul "carcinosa" pentru tumorile maligne. CBC a fost descris inițial în 1827, dar Krompecher (în 1900) a făcut o descriere a acestuia ca o tumoră malignă a pielii și l-a numit "Basalzellenkrebs". Organizația Mondială a Sănătății (OMS) menține denumirea "carcinom bazocelular" din 1974. [1,2]

1.2. Epidemiologia carcinomului bazocelular. CBC prezintă o etiologie multifactorială care implică factori intrinseci și extrinseci, cu o rată de creștere lentă, un potențial metastatic extrem de scăzut și rate de mortalitate extrem de reduse. Incidența și prevalența cazurilor de CBC sunt incerte, dar în 2006, Societatea Americană a Cancerului a raportat faptul că peste 2 milioane de oameni primeau tratament pentru cancerul de piele non-melanom (NMSC, majoritatea fiind de tip CBC). În 2016, incidența CBC era în creștere (cu o rată de aproximativ 3 până la 8% pe an), în special în rândul populației tinere și a femeilor. [3-11]

1.3. Etiopatogenia carcinomului bazocelular. Dezvoltarea CBC implică mai mulți factori clasificați

în factori intrinseci (dependenți de pacient) și extrinseci (externi). [12] Câțiva dintre factorii dependenți de pacient sunt: trăsături constituționale individuale - subtipul cutanat (persoane cu pielea deschisă la culoare), prezența nevilor, longevitatea, supresia imună, cicatrici, tulburări ereditare (xeroderma pigmentosum, sindromul CBC nevoid), leziuni cutanate preexistente (eczeme) și CBC anterior. Câțiva dintre factorii extrinseci includ: expunerea crescută la lumină ultravioletă naturală sau artificială (UV), la raze X, munca sezonieră sau în aer liber în timpul verii, expunerea la substanțe chimice ocupaționale, la terapie cu psoralen și ultraviolet A (PUVA), retinoizi, tetraciclină. [3,6,7,9,11]

CAPITOLUL 2 – Aspecte clinic/macroscoapice ale carcinomului bazocelular. CBC este o tumoră cu creștere lentă, un potențial metastatic scăzut și cu un prognostic favorabil. [13] Se dezvoltă în zonele corpului expuse la soare, fiind cel mai frecvent întâlnit în regiunea capului și gâtului, mai ales la nivelul piramidei nazale. [7] Locațiile rare pentru dezvoltarea unei astfel de tumori sunt considerate a fi regiunile genitale și perianale, palmele și tălpile, și unitatea unghială. [14,15] Aspectul clinic al unui CBC variază în mod considerabil în funcție de multiplele sale subtipuri. Caracteristicile clinice clasice ale unui CBC sunt reprezentate de - papulă telangiectatică cu aspect perlat, cu eroziune și/sau ulcerare, [15] ce variază până la pete eritematoase sau noduli mari, ulcerati, cu invazia locală și distrugerea structurilor înconjurătoare, sau la leziuni pigmentate și ne-pigmentate. [16]

CAPITOLUL 3 – Tehnici non-invazive de diagnostic ale carcinomului bazocelular. Diagnosticul CBC este în principal unul clinic, putându-se folosi tehnici precum dermatoscopia, microscopia confocală de reflexivitate (RCM) sau tomografia de coerență optică (OCT), și histopatologia. [12]

3.1. Dermoscopia. Dermoscopia este o microscopie in vivo de suprafață (care permite analiza structurii pielii de la epiderm până la dermul superficial) la o magnificație optică de 10 ori, îmbunătățind precizia diagnosticului. CBC-urile sunt caracterizate dermoscopic de un set de criterii principale: vase ramificate (fine/scurte), puncte concentrate, globule/nuclee mari, albastru-gri, ovoide/rotunde, zone asemănătoare frunzelor/roți cu spițe, zone roz-albicioase și/sau dungi scurte albe, ulcerare. [13,17-19]

3.2. Microscopia confocală de reflexivitate. Microscopia confocală de reflexivitate permite scanarea rapidă a leziunilor unui pacient, prin secțiuni en face cu o magnificație de 30 de ori; evaluează extinderea laterală a marginii unui CBC înainte de intervenția chirurgicală. CBC-urile sunt evidențiate prin mai mulți parametri: insule tumorale solide cu o imagine puțin strălucitoare (comparativ cu stroma înconjurătoare), formate din celule cu nuclee alungiți (cu palisadare periferică), spații de separare tumoră-stromă - zone întunecate periferice. [16,17,20,21]

3.3. Tomografia de coerență optică. Tomografia de coerență optică utilizează lumina infraroșie pentru a studia CBC. Insulele tumorale situate la nivelul epidermului sau dermului superficial sunt

vizualizate sub forma unor siluete ovalare întunecate/hiporeflexive, înconjurate de o margine întunecată, cu/sau fără o stromă hiper-reflexivă în jurul lor. Degenerarea chistică centrală/cavitățile necrotice ale lobulilor tumorali sunt structuri rotunde areflexive. [18,23-26]

3.4. Evaluarea combinată microscopie confocală de reflexie-tomografie de coerență optică.

Această tehnică combinată RCM-OCT ajută medicul în realizarea unei analize tridimensionale a leziunii pacientului, cu imagini transversale prin OCT și imagini en face prin RCM. [18]

3.5. Citologia exfoliativă. Este o metodă rar utilizată în evaluarea dermatologică, deoarece nu poate face distincția între subtipurile de tumori. Pasquali et al. (2020) au dezvăluit diferențe între CBC superficial (sCBC) și alte subtipuri de CBC (non-superficial CBC (nsCBC)) în mostrele de citologie exfoliativă, cu o celularitate moderată, atipie ușoară și dehiscentă - caracterizând sCBC, în timp ce o celularitate ridicată, atipie severă și dehiscentă - indicau nsCBC. [27]

CAPITOLUL 4 – Aspecte histopatologice ale carcinomului bazocelular. Diagnosticul CBC poate fi stabilit prin tehnici non-invazive sau invazive (biopsii shave/punch, excizie chirurgicală - clasică sau microchirurgia Mohs – MMS). Examinarea histopatologică clasifică CBC în două categorii de risc de recurență. Astfel, OMS consideră a fi tumori cu risc redus: sCBC, CBC nodular (nCBC), CBC pigmentat (pCBC), infundibulochistic și tumorile Pinkus; tumorile cu risc crescut includ: CBC micronodular (mCBC), infiltrative (iCBC), morfeaform (mfCBC), bazoscuamos (bsqCBC) și CBC cu diferențiere sarcomatoidă. [15] Ca aspect general al acestui tip de tumoră, CBC-urile sunt alcătuite microscopic din noduli/insule de dimensiuni diferite, din celule bazaloide, echivalente cu celulele bazale situate în epidermul inter-folicular și epiteliul scuamos situat în unitatea pilo-sebacee. [17,28] Insulele tumorale prezintă un strat periferic de celule în palisadă (cu nuclei mari hiper cromatici, citoplasmă redusă) cu celule apoptotice central, melanocite și/sau keratinocite, și o zonă de separare sau spațiu de detașare situat între insulele tumorale și stroma înconjurătoare, acesta din urmă fiind considerat până recent ca fiind o entitate artificială, apărând în timpul procesării țesuturilor în laboratorul de histopatologie. [15,17,28,29] Modificările elementului stromal al unui CBC duc la o componentă stromală fibro-mixoidă, cu sau fără depuneri de amiloid. Subtipizarea histopatologică clasică este bine documentată, cu trăsături specifice evidențiate pentru fiecare CBC, stabilite de către OMS în ultima lor ediție "Clasificarea tumorilor pielii" din 2018, a patra ediție, dezvăluind subtipurile: sCBC, nCBC, mCBC, iCBC, mfCBC, bsqCBC, pigmentat, cu diferențiere sarcomatoidă, cu diferențiere anexială și CBC fibroepitelial. [15]

CAPITOLUL 5 – Diagnosticul diferențial histopatologic al carcinomului bazocelular.

Diagnosticul diferențial histopatologic al CBC include în special tumori cu diferențiere bazaloidă sau

foliculară (trichoepiteliom, CSC cu diferențiere bazaloidă). [15] sCBC-urile sunt diferențiate de cheratoza actinică, mfCBC-urile de trichoepiteliomul desmoplastic și carcinomul anexial microchistic. nCBC-urile ar trebui diferențiate de neoplasmele tricoblastice, carcinomul cu celule Merkel, tumori anexiale (carcinomul adenoid chistic). mCBC poate fi diferențiat de nCBC cu o componentă profundă de mCBC. CBC-ul cu diferențiere sebacee trebuie diferențiat de tumori sebacee, în timp ce CBC-ul cu diferențiere ductală se diferențiază de carcinomul de glandă sudoripară; bsqCBC se distinge de CBC cheratotic, de coliziunea dintre SCC și CBC, și de hiperplazia epidermică pseudocarcinomatosa benignă. CBC sarcomatoid trebuie diferențiat de CBC cu diferențiere mioepitelială, de coliziunea dintre CBC și fibroxantomul atipic/sarcomul pleomorf nediferențiat, leiomiosarcomul cutanat sau osteosarcomul. Tumorile Pinkus ar trebui diferențiate de siringofibroadenomul ecrin. [15,30]

CAPITOLUL 6 – Opțiuni terapeutice în carcinomul bazocelular. CBC-urile beneficiază de o multitudine de opțiuni terapeutice (locale), cum ar fi: excizie chirurgicală, MMS, diatermocoagulare, chiuretaj/electrocoagulare, crioterapie, terapie fotodinamică, medicamente citotoxice topice - imiquimod, chimioterapie intralezională, radioterapie, terapie cu laser. [3,7,17,31] Tratamentul de elecție este reprezentat de excizia chirurgicală completă, cu evaluarea histologică a marginilor chirurgicale. [32] Excizia completă trebuie făcută cu margini de siguranță corespunzătoare de cel puțin 4 milimetri de țesut sănătos (pentru tumori cu risc scăzut) și cel puțin 6 milimetri pentru tumori cu risc crescut. [9,33] Excizia chirurgicală a tumorii prin MMS este considerată cea mai bună opțiune de tratament; implică realizarea a numeroase excizii seriate pentru a obține margini tumorale libere, aceste fragmente de țesut seriate fiind examinate prin tehnica examenului extemporaneu (congelare la criostat și secționare la crimicrotom). Este utilizată cel mai frecvent în tumori cu risc crescut, având rate mai mari de vindecare pe termen lung. [22,34] Ratele de recurență ale CBC sunt variabile și sunt influențate de: strategia terapeutică inițială, implicarea tumorală a marginii profunde de excizie chirurgicală, excizia chirurgicală incompletă (cu rate cuprinse între 4 și aproape 17%), caracteristicile histopatologice (în special prezența anumitor subtipuri de CBC - cum ar fi: metatipic, morpheaform sau pleomorf), patternul de creștere al CBC și/sau de prezența infiltratului inflamator care înconjoară masa tumorală. Recurența pare să se dezvolte mai frecvent în regiunile capului și gâtului. [7]

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 7 – Material și metodă. Această cercetare și-a propus să lucreze la o evaluare morfometrică generală și particulară a CBC, cu accent pe fenomenele specifice de separare tumoră-

stromă. Au fost analizate caracteristicile grupului de pacienți și trăsăturile tumorale ale CBC (inclusiv nivelul Clark al tumorii, reacția limfocitică, invazia perineurală), împreună cu măsurătorile făcute în ceea ce privește masa CBC: dimensiunea maximă totală a tumorii, cuiburile tumorale, diametrul maxim al vaselor de sânge care înconjoară masa tumorală. Accentul a fost pus pe fenomenele de separare prin măsurarea lățimii celei mai mari fante, dimensiunii cuibului tumoral corespunzător acesteia, prezența sau absența unui material la acest nivel, având ca scop principal descoperirea semnificației fantei și a consecințelor pe care prezența sa le-ar putea avea asupra tumorii și pacientului (prognostic). Acest studiu este unul retrospectiv care a inclus un număr de 244 de pacienți cu diagnostic de CBC confirmat histopatologic, desfășurat pe o perioadă de 2 ani consecutivi, începând din 1 ianuarie 2019 și până la 31 decembrie 2020. Cercetarea a fost efectuată la Spitalul Clinic de Urgență "Sfântul Apostol Andrei" din Galați, România, în Laboratorul de Anatomie Patologică, implicând cazuri primite din clinicile spitalului și cazuri externe care s-au adresat acestui laborator pentru analiza mostrelor chirurgicale. Analiza cazurilor confirmate de CBC a inclus materiale din baza de date electronică a spitalului, din documentele laboratorului de anatomie patologică și lamele de țesut din arhiva Laboratorului de Anatomie Patologică menționat mai sus.

Criteriile de includere pentru acest studiu au constat în: pacienți cu tumori cutanate diagnosticate pozitiv în 2019 și 2020, având un diagnostic histopatologic de CBC, după revizuirea secțiilor de țesut ale pacienților și confirmarea diagnosticului lor. Criteriile de excludere pentru acest studiu au constat în: cazuri studiate histopatologic (diagnosticate în perioada 2019-2020) cu alte patologii, cazuri care la etapa de revizuire diagnostică s-au dovedit a fi neconfirmate, care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pozitiv de CBC.

Au fost analizați următorii parametri: clinici, epidemiologici și histopatologici, iar aceste obiective generale au fost stabilite: (1) Extinderea cunoștințelor privind semnele clinice ale CBC, trăsăturile epidemiologice și aspectele histopatologice cu analiză morfometrică; (2) Dezvoltarea și crearea unei baze de date electronice care cuprinde date referitoare la parametrii epidemiologici, clinici și histopatologici ai pacienților incluși în grupul de studiu; (3) Analiza morfometrică generală a formațiunilor tumorale de CBC; (4) O analiză morfometrică detaliată a fenomenelor de separare tumoră-stromă, cu corelarea ulterioară cu celelalte caracteristici ale CBC și ale pacientului.

Metodele utilizate pentru a atinge aceste obiective specifice au inclus: (1) analiza clinică și epidemiologică pentru pacienții selectați: vârsta, sexul, aspectele clinice, localizarea tumorii, dimensiunile tumorii; (2) o analiză histopatologică și morfometrică a cazurilor de CBC pentru a stabili subtipul CBC și riscul de recurență al tumorii; (3) analiza statistică care ajută la stabilirea relațiilor semnificative între parametrii evaluați.

CAPITOLUL 8 – Studiul carcinomului bazocelular cu accent asupra fenomenului de fantă tumoră-stromă. Lucrarea curentă include un număr total de 106 tabele și 86 figuri.

8.1. Grupul de pacienți. Lucrarea curentă a inclus 244 de pacienți cu un raport pe sexe M:F de 1,03, majoritatea pacienților apelând la serviciile de sănătate în 2019 (67,6%). Grupul de pacienți include în principal pacienți adulți și vârstnici cu vârste cuprinse între 60 și 89 de ani (85,2%); pacienții mai tineri erau în majoritate bărbați, în timp ce cei vârstnici erau mai frecvent femei. Cei mai mulți pacienți (67,2%) proveneau din mediul urban, erau pensionați (86,9%) și nu aveau alergii (97,13%). Pacienții prezentau multiple patologii asociate (comorbidități) ale diferitelor sisteme de organe, cele mai frecvente fiind: boli cardiovasculare (52,9%), patologii ale sistemului genital masculin (16,9%) și alte boli (diabet, anxietate, depresie - 18,4%), în cea mai mare parte la populația vârstnică (semnificativ statistic). Pacienții sufereau și de diverse tipuri de tumori non-cutanate (4,5%), fie maligne, fie benigne - adenom de colon, dermatofibrosarcom protuberans, meningiom, limfom non-Hodgkin, lipom.

8.2. Studiul carcinomului bazocelular. S-a constatat o creștere a numărului de pacienți cu patologie cutanată asociată, o tendință ascendentă proporțională cu vârsta pacientului ($p = 0,023$), aproape jumătate dintre aceștia având între 70 și 79 de ani (45,3%). Șaizeci și șapte la sută dintre pacienții cu vârsta de 70-79 de ani prezentau în total 1 leziune cutanată/persoană, dar peste 1/4 dintre ei aveau 2 leziuni (25,6%) în total (benigne sau maligne); 68,1% dintre pacienții cu vârsta peste 80 de ani au înregistrat, de asemenea, 1 leziune cutanată, iar 15,3% dintre aceștia au avut 2 leziuni cutanate în total; la pacienții cu vârsta de peste 70 de ani, s-a constatat o creștere ușoară a procentajelor de cazuri cu un număr total de 3 sau 4 leziuni cutanate; toate cu semnificație statistică ($p = 0,036$).

Cea mai frecventă patologie cutanată asociată a fost keratoza seboreică (30,8%) și acrochordonul (23,1%), dar au fost găsite și alte leziuni cu incidențe relativ ridicate - CSC (19,2%), chist epidermoid (15,4%), nevul melanocitar (17,3%). CSC a fost mult mai frecvent la bărbați (29,0%), în comparație cu femeile (4,8%). S-a constatat că numărul de leziuni cutanate maligne per persoană crește odată cu înaintarea în vârstă, peste 90% dintre pacienții sub 70 de ani având 1 leziune malignă, în timp ce 19,8% dintre cei cu vârsta de 70-79 de ani și 12,3% dintre cei cu vârsta de peste 80 de ani aveau 2 (sau cel puțin 3, în cazuri mai rare) ($p = 0,045$), dezvăluind o relație între vârsta pacienților și numărul de leziuni maligne ale pielii.

În ceea ce privește prezența CBC asociate: cei cu vârsta de peste 70 de ani au avut CBC-uri asociate în peste 60% dintre cazuri. Numărul de CBC-uri asociate crește odată cu înaintarea în vârstă, pacienții cu 2, 3 sau chiar ≥ 4 leziuni având peste 70 de ani (20,9%, 5,8%, 4,7%) și 80 de ani, respectiv (12,3%, 1,4%, 6,8%) ($p = 0,004$), dezvăluind o relație între vârsta pacienților și numărul total de leziuni CBC.

Treisprezece pacienți au fost diagnosticați anterior cu CBC (1 până la 5 leziuni) - Figura 1, fără asociere cu subtipul tumorii, dar multiple CBC-uri anterioare au fost găsite mai frecvent la pacienții diagnosticați cu mfCBC, sCBC și tumora Pinkus (5 leziuni anterioare) și 3 sau 4 CBC-uri anterioare au fost înregistrate la pacienții diagnosticați cu nCBC și CBC superficial multicentric (smCBC) ($p = 0,000$).

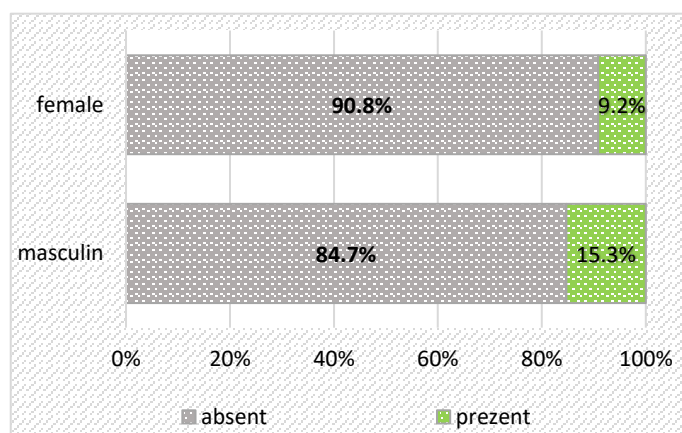


Figura 1. Pacienții diagnosticați anterior cu CBC, distribuiți pe sexe

Șase pacienți au dezvoltat ulterior CBC-uri (după diagnosticul inițial de CBC luat în considerare în studiu, aceștia au dezvoltat alte CBC-uri), majoritatea cu o leziune și un pacient cu 14 leziuni. Acest lucru este asociat cu subtipul de CBC ($p = 0,041$) diagnosticat inițial în studiul curent, fiind identificat în cazuri de iCBC (13,6%), mCBC (6,7%) și nCBC (1,1%).

Diagnosticul clinic pozitiv al CBC a fost făcut doar în 18,4% din cazuri, medicii suspectând clinic diverse alte tipuri de leziuni (melanom malign, CSC, nevi sau chiar molluscum pendulum).

Cel mai frecvent subtip de CBC găsit în grupul nostru de pacienți a fost nCBC (74,2%); de asemenea, frecvent a fost și iCBC (9,0%). nCBC a fost descoperit mai frecvent la femeii (77,5%, față de 71,0% la bărbați), în timp ce iCBC a apărut mai frecvent la bărbați (12,1% față de 5,8% la femeii), ($\text{Chi}^2 = 14,252$, $p = 0,047$). Subtipul bsqCBC a fost detectat mai frecvent la bărbați (4,0% față de 0,8% la femeii), în timp ce smCBC a fost mai frecvent

la femei (7,5% față de 2,4% la bărbați).

iCBC a fost în principal asociat cu alte subtipuri infiltrative (42,9%) sau nodulare (28,6%), în timp ce mCBC a fost în principal asociat și cu cazuri micronodulare (50,0%), precum și nCBC (71,0%). Un pacient cu sCBC avea asociat și unul superficial, iar cazurile cu smCBCs sunt asociate în principal cu alte nCBCs (60,0%); ($p = 0,000$).

CBC-urile au fost găsite cel mai frecvent la nivelul frunții (18,4%), piramidei nazale (18,4%), obrazului (12,7%) și pleoapei (9,8%), fără diferențe între sexe.

Elastoza solară a fost găsită în aproape toate cazurile de CBC (91,8%). Tumorile care au asociat elastoza solară au fost localizate cel mai frecvent pe obraz (13,4%), frunte (19,2%), piramidă nazală (19,6%) și, respectiv, pleoapă (10,3%), locații care au fost, de asemenea, asociate cu ulcerarea tumorii; tumori fără elastoza solară au fost localizate mai frecvent pe pavilionul urechii (15,0%) și toracele posterior (15,0%); ($p = 0,000$).

Pacienții cu ulcerare tumorală au prezentat cel mai frecvent iCBCs (10,9%) și mCBCs (7,3%), în timp ce sCBCs și smCBCs nu au avut ulcerare ($p = 0,000$). Toți pacienții cu bsqCBC, mCBC, mfCBC și smCBCs prezentau elastoza solară, în timp ce sCBCs, iCBCs și tumora Pinkus nu asociau ($p = 0,012$).

Cel mai frecvent subtip de CBC localizat pe pielea glabră a fost nCBC (78,7%) sau iCBC (10,1%), în timp ce pentru tumorile localizate pe pielea non-glabră cel mai frecvent a fost, de asemenea, nCBC (58,9%), precum și smCBC (19,6%), ($p = 0,000$). Pacienții cu tumori localizate pe pielea glabră au avut tumori semnificativ mai mici (cu dimensiuni maxime reduse ale tumorii, 9207.577 ± 6083.5622) în comparație cu tumorile localizate pe pielea non-glabră (14491.464 ± 12089.3448).

bsqCBC a fost descoperit la nivelul pavilionului urechii, frunții, piramidei nazale, gâtului, scalpului și toracelui posterior, în timp ce iCBC la nivelul piramidei nazale (27,3%) și frunții (22,7%), la fel și în cazurile de mCBC (26,7%, respectiv 20,0%), ($p = 0,000$).

Cele mai mari dimensiuni tumorale au fost descoperite în tumorile localizate pe antebraț (30120.000), gambe (26281.250 ± 17378.9169) și toracele anterior (20602.250 ± 29529.6203), respectiv; cele mai mici au fost găsite la nivelul abdomenului posterior (5336.067 ± 4489.8693), precum și pe abdomenul anterior (6797.500 ± 7463.5121) și la nivelul comisurii buzei (6789.9460 ± 4190.1725), ($p = 0,000$).

Cea mai mare dimensiune tumorală s-a constatat că este influențată de vârsta pacientului ($p = 0,003$) și subtipul de CBC ($p = 0,015$), având tendința de a crește odată cu înaintarea în vârstă a pacienților, tumori mai mari fiind găsite în cazul bsqCBCs (14934.417 ± 6705.5960); de asemenea, aceasta a fost direct proporțională cu dimensiunile celui mai

mare cuib tumoral ($r = 0.250$).

Dimensiunile cele mai mari ale cuiburilor tumorale au fost găsite în nCBCs (1808.309 ± 1519.4810) și bsqCBCs (1780.933 ± 817.7539), în timp ce cele mai mici au fost raportate în sCBCs (267.367 ± 112.6863), ($p = 0,000$).

Majoritatea pacienților aveau tumori cu niveluri Clark IV (56,1%) sau chiar V (30,7%). Tumorile de nivel II erau caracteristice smCBCs (63,6%), în timp ce iCBCs aveau nivelul Clark IV (10,2%) sau V (10,7%), ($p = 0,000$). Pacienții mai tineri (sub 60 de ani) aveau tumori de nivel II sau III, în timp ce pacienții vârstnici aveau tumori mai profunde, de nivel Clark (IV sau V), ($p = 0,028$). Bărbații aveau în mare parte tumori de nivel Clark IV (62,9%) ($p = 0,001$). Dimensiunile cuiburilor tumorale aveau cele mai mici valori în tumorile de nivel Clark II (1144.345 ± 2527.8942), în timp ce cele mai mari au fost găsite în tumorile de nivel Clark III (1919.476 ± 2005.1779), ($p = 0,023$).

Dimensiunile maxime ale cuibului tumoral au fost de asemenea crescute în ceea ce privește reacția limfocitică redusă a organismului la masa tumorală (1821.870 ± 1704.2468), spre deosebire de reacția limfocitică abundentă (1246.520 ± 1081.6276), ($p = 0,008$).

Grosimea tumorală a variat între 12,0-50620,0 μm . Cea mai mare grosime fiind descoperită în iCBCs ($3896.500 \pm 10479.7479 \mu\text{m}$), în timp ce cea mai mică a fost localizată în sCBCs ($473.167 \pm 261.8269 \mu\text{m}$), ($p = 0,000$); aceasta a fost de asemenea corelată semnificativ cu cea mai mare dimensiune a tumorii ($r = 0,256$), fiind direct proporțional.

Diferențe semnificative statistic au fost găsite între cazurile cu diferențiere foliculară și riscul de recurență al CBCs ($p = 0,046$); cele mai multe cazuri cu diferențiere foliculară (34,0%) au fost identificate în tumori cu risc scăzut (cu o componentă cu risc ridicat), scăzând în CBCs cu risc scăzut (18,1%). Diferențierea scuamoasă a fost cel mai frecvent găsită în bsqCBCs (66,7%), în timp ce în alte tipuri de CBC a fost rar întâlnită ($p = 0,001$).

Jumătate dintre tumorile din grupul studiat (49,2%) nu aveau invazie perineurală; în cealaltă jumătate, 20,1% dintre pacienți aveau invazie perineurală și ceilalți 30,7% aveau semne sugestive de invazie perineurală (inflamație cronică perineurală). Invazia perineurală a fost găsită la pacienții mai în vârstă ($p = 0,000$); a fost identificată la 14,3% dintre pacienții cu vârsta între 40 și 49 de ani, în timp ce 54,6% dintre cei cu vârsta între 70 și 79 de ani (și 70,8% dintre cei cu vârsta între 80 și 89 de ani) aveau invazie perineurală sau semne sugestive. Dimensiunile tumorilor au fost, de asemenea, semnificativ mai mari ($p = 0,000$) în cele cu invazie perineurală (13683.965 ± 8791.6125) sau semne sugestive ale acesteia (11418.315 ± 10066.0127), spre deosebire de cele fără invazie perineurală. Doar 14,3% dintre tumorile cu nivel Clark III aveau invazie perineurală, în timp ce 37,2% dintre tumorile

de nivel IV și 54,7% dintre cele de nivel V prezentau invazie perineurală ($p = 0,000$). Invazia perineurală a fost găsită în toate bsqCBCs și mfCBCs, în majoritatea iCBCs sau mCBCs și în 44,8% dintre nCBCs, fiind absentă în Pinkus sau sCBCs. Cei mai mulți pacienți cu tumori cu risc scăzut nu aveau invazie perineurală (66,7%), în timp ce peste 80% dintre cei cu tumori cu risc înalt sau cu componentă cu risc redus prezentau invazie perineurală sau semne sugestive ale acesteia ($p = 0,000$).

Pacienții fără alergii au avut o reacție limfocitică la masa tumorală în proporții similare, fie că era redusă, fie că era abundentă, în timp ce cei cu alergii au avut în cea mai mare parte o reacție limfocitică redusă (71,4%).

Diametrul maxim al vaselor de sânge a fost evaluat măsurând diametrul vaselor sangvine aflate în vecinătatea imediată a masei tumorale (aproximativ 0,2-0,3 mm). Diametrele acestea au variat între $13,2 \div 580,0 \mu\text{m}$, fiind crescute la persoanele în vârstă (diametre maxime la cei cu vârsta între 80-89 ani ($122,991 \pm 86,6185$)), ($p = 0,035$). Cele mai mari diametre au fost înregistrate în cazurile de bsqCBC ($138,183 \pm 71,7028$) și nCBC ($112,150 \pm 86,3560$), în timp ce cel mai mic a fost înregistrat în sCBCs ($24,900 \pm 6,7022$). Dimensiunea maximă tumorală și, respectiv, cea mai mare dimensiune a cuibului tumoral și diametrul maxim al vaselor de sânge ($r = 0,367$) sunt direct proporționale. Diametrele maxime ale vaselor de sânge mai mari au fost găsite la pacienții cu elastoza solară ($104,300 \pm 80,0856$), reacție limfocitică slabă ($109,870 \pm 84,4981$), ($p = 0,351$), invazie perineurală ($118,414 \pm 81,7994$) sau semne sugestive ($114,371 \pm 95,2075$), ($p = 0,046$), nivelul Clark III ($119,910 \pm 110,4857$) și nivelul Clark V ($117,976 \pm 79,5553$), ($p = 0,001$).

Stratificarea riscului de recurență a CBC a separat tumorile în 2 categorii: cu risc redus și cu risc înalt. Cu toate acestea, există cazuri în care tumorile cu risc ridicat asociază o componentă cu risc redus și invers. Studiul actual a evidențiat 4 categorii de CBC, cele mai frecvente fiind cele cu risc redus (81,1% - dintre acestea, 21,8% asociind o componentă cu risc înalt). Riscul de recurență nu a fost asociat cu vârsta sau sexul pacientului.

8.3. Studiul fenomenului de fantă tumorală-stromă. Media valorii maxime a lățimii fantei a fost de $48.136 \pm 54.7362 \mu\text{m}$, cu o variație între $5.5 \div 511.0 \mu\text{m}$. Lățimea corespunzătoare cuibului tumoral al fantei a avut o valoare medie de $952.587 \pm 1174.6217 \mu\text{m}$, cu o variație de $29.0 \div 8500.0 \mu\text{m}$. Cele mai mari fante au fost găsite în nCBCs (54.691 ± 60.2684), în timp ce cele mai mici, în tumorile Pinkus (10.500), ($p = 0.000$). Cele mai mari lățimi ale fantei corespunzătoare cuibului tumoral au fost înregistrate din nou pentru nCBCs (1154.809 ± 1280.9217); cele mai mici au fost raportate în tumorile Pinkus (113.600), ($p = 0.000$).

Proportia dintre lățimea cuibului tumoral corespunzător fantei și lățimea maximă a fantei în sine a înregistrat valori între 1.04 și 317.77, această raportare fiind diferită între subtipurile de CBC ($p = 0.022$) - cele mai mari fiind raportate în nCBC (32.6966 ± 44.3777), în timp ce cele mai mici în smCBC (9.8158 ± 6.79144).

Valoarea medie a fantei cuibului tumoral maxim a fost de $36.401 \pm 48.8326 \mu\text{m}$, iar aceasta a fost legată de subtipul de CBC ($p = 0.001$) - cele mai mari valori au fost găsite în nCBCs (41.861 ± 53.8424), în timp ce cele mai mici au fost în tumorile Pinkus (6.700).

Dezvoltarea fantei la nivelul cuibului tumoral a fost găsită în toate cazurile de CBC. Fanta a fost de asemenea raportată în toate componentele CBC în 89.3% dintre cazuri și în toate cuiburile tumorale în 48.4%. Cea mai mare dimensiune tumorală între eșantioanele caracterizate de dezvoltarea fantei în componentele CBC nu a fost statistic semnificativă ($p = 0.294$). Celelalte măsurători ale tumorii (lățimea maximă a fantei, lățimea cuibului tumoral corespunzător fantei maxime, lățimea fantei celui mai mare cuib tumoral, lățimea maximă a cuibului tumoral) au fost în schimb semnificativ mai mari, aproape duble în cazurile cu fantă prezentă în toate cuiburile tumorale, în comparație cu celelalte.

Fanta a fost prezentă în toate cuiburile tumorale în toate cazurile de sCBC, în peste jumătate din cazurile de smCBC și nCBC și în $\frac{1}{4}$ din cazurile de mCBC ($p = 0.000$). Numărul de cazuri cu dezvoltarea fantei în toate cuiburile tumorale a fost mult mai mare în cazurile cu fante optice clare (56.8%) decât în cazurile cu fante cu material albastrui (39.5%). Acesta din urmă a fost observat mai frecvent în cazurile tumorilor mai mari ($p = 0.203$), a cuiburilor tumorale mai mari ($p = 0.504$), în cele cu diferențiere foliculară ($p = 0.201$) și în cazurile de iCBC (11.8%), în timp ce fanta optic clară a fost observată în cazurile de smCBC (8.0%), în timp ce nCBC a avut raporturi aproape egale ($p = 0.064$).

Lățimea maximă a fantei s-a constatat că este mărită în tumorile cu diferențiere foliculară (63.031 ± 88.0315); acest lucru este valabil și pentru lățimea fantei celui mai mare cuib tumoral (46.782 ± 76.9381); este de asemenea direct proporțională cu grosimea tumorii ($r = 0.162$).

Pacienții cu tumori cu diferențiere scuamoasă au avut fante mai mari (49.035 ± 56.5480). Lățimea maximă a fantei s-a dovedit a fi aproape dublă în cazurile cu fante optice clare (60.222 ± 69.9812), în comparație cu dimensiunile raportate în cazurile cu material albastrui situat la nivelul fantei (35.441 ± 26.5742), ($p = 0.002$).

Lățimea maximă a fantei a fost semnificativ mai mare în cazurile de CBC cu risc redus de recurență (51.833 ± 57.3756) și în cazurile cu risc redus cu componentă de risc înalt (54.743 ± 62.3824), fiind aproape dublă comparativ cu celelalte categorii ($p = 0.001$). Cele

mai mari dimensiuni ale cuibului tumoral corespunzător fantei maxime au fost înregistrate în cazurile de CBC cu risc redus (1230.944 ± 1402.1562), în timp ce cele mai mici au fost înregistrate în cazurile de risc înalt (378.256 ± 427.1651), ($p = 0.000$). Dimensiuni ușor mai mari ale fantei au fost găsite la pacienții cu elastoza solară (48.242 ± 54.2323).

Lățimea maximă a fantei a fost cea mai redusă în tumorile de nivel Clark II (29.036 ± 13.4868), crescând pentru celelalte niveluri Clark, în special pentru tumorile de nivel III, unde dimensiunea medie a fost de 60.019 ± 106.4750 . Nivelul Clark a fost corelat cu lățimea cuibului tumoral corespunzător fantei maxime ($p = 0.002$) - cuiburile foarte mici în tumorile de nivel II (233.864 ± 164.0277) și maxime pentru nivelul III (1454.024 ± 1903.4737).

Lățimea maximă a fantei a fost mai mare în cazurile cu reacție limfocitică redusă la masa tumorală (54.519 ± 68.5101), în opoziție cu cazurile cu reacție limfocitică abundentă (42.446 ± 37.9250); acest lucru este valabil și pentru lățimea cuibului tumoral corespunzător fantei maxime (diferența între categorii a fost mult mai mare) - dimensiunea medie a fost de 1182.420 ± 1467.5093 în cazurile cu reacție limfocitică redusă față de 747.698 ± 782.0113 în cazurile cu reacție limfoidă abundentă.

Pacienții cu CBC-uri cu invazie perineurală sau semne sugestive au avut lățimi maxime ale fantei mai mici și lățimi ale cuiburilor tumorale corespunzătoare fantei maxime mai mici, aceste diferențe fiind semnificative statistic doar pentru a doua variabilă ($p = 0.032$). Lățimea maximă a fantei a fost semnificativ corelată cu diametrul maxim al vasului sangvin, precum și cu lățimea cuibului tumoral corespunzător fantei maxime.

CAPITOLUL 9 – Discuții.

9.1. Grupul de pacienți. Studiul curent a relevat o descoperire interesantă referitoare la predominanța accesului la serviciile de sănătate în anul 2019, în contrast cu 2020 (aproape 2/3 față de 1/3 din pacienți), posibil explicată de apariția (în 2019) cu o contagiozitate și extindere rapidă a infecției cu coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-COV-2), responsabil pentru boala coronavirus 2019 (COVID-19), o stare pandemică care a redus numărul de pacienți care au accesat serviciile medicale (Núñez, Sreenganga și Ramaprasad (2021); Gertz, Pollack, Schultheiss și Brownstein (2022); Khalawany et al. (2022) și Cocuz et al. (2022)). [35-38]

Structura grupului de pacienți în ceea ce privește vârsta reflectă constatările din datele literaturii medicale, CBC fiind frecvent întâlnit la pacienții de cel puțin 65 de ani [39,40], dar cu o incidență crescută la pacienții peste 40 de ani; [41] de asemenea, pacienții mai tineri erau de sex masculin, în contrast cu literatura medicală care raportează incidențe

mai mari de CBC la bărbații de peste 65 de ani [42-44] (atestând că sexul masculin ar putea fi o caracteristică fundamentală a pacientului care îl expune riscului de dezvoltare a CBC). [37,42,44]

Rezultatele referitoare la mediul de origine al pacienților (majoritatea provenind din mediul urban) sunt în concordanță cu Cocuz et al. (2022), care raportează o incidență mai mare în rândul persoanelor din zonele urbane [38], și nu din cele rurale, cum s-a raportat în trecut în literatura medicală. [45-47] Descoperirea referitoare la statusul alergic al pacienților - majoritatea nefiind alergici - sintetizează relația inversă pe care dezvoltarea CBC o are cu starea de alergie a acestor pacienți. Rolul de susținere al IgE (imunoglobulina E) în medierea răspunsului sistemului imunitar la procesul neoplazic, la pacienții alergici, scăzând capacitatea organismului de a lupta împotriva neoplaziei. [48]

Studiul curent raportează, de asemenea, patologii asociate/comorbiditățile de care suferă pacienții cu CBC, în conformitate cu literatura medicală actuală - comorbidități cardiovasculare (cum ar fi fibrilația atrială, hipertensiunea, boala cardiacă ischemică, insuficiența cardiacă), afecțiuni ale sistemului nervos central (demența), infecția cronică cu virusul hepatitei "C" (HCV), diabet zaharat de tip II, obezitate și depresie, constatări care susțin caracteristicile generale ale pacienților din grupul nostru și care sunt totuși o reflecție a majorității pacienților vârstnici care au participat la studiul nostru, [49-53] cu implicații în tratamentul pacientului, gestionarea lor fiind mai complexă. Tratamentele convenționale sunt raportate a fi mai puțin eficiente (abordarea chirurgicală, terapia cu radiații, terapia fotodinamică, utilizarea de agenți terapeutici locali). În mod special, asocierea dintre CBC și comorbiditățile legate de supresia imunitară (cancere asociate, infecția cronică cu HCV și virusul hepatitic "B", [54-56] sau alte stări de supresie imună) arată un stadiu de fotosensibilizare a organismului, efecte oncogene și supraveghere defectuoasă sau deficitară a sistemului imunitar (care oferă baza dezvoltării și progresiei necontrolate a celulelor canceroase). [54]

Datele din literatură consideră că CBC (dar și CSC) nu sunt de fapt tumori maligne letale și comorbiditățile pot precipita exitusul pacientului, [50] reprezentând predictor ai mortalității și o creștere a încărcăturii terapeutice, având un impact semnificativ asupra rezervei funcționale a pacientului. [51,57]

9.2. Studiul carcinomului bazocelular. Cercetarea curentă a raportat despre leziunile cutanate asociate cu CBC, de natură inflamatorie sau neoplazică - CSC și precursorii săi preinvazivi (unii pacienți prezentând un risc mai mare de a dezvolta NMSC, keratoza

actinică fiind un semn de deteriorare actinică), nevil displazic, chistul epidermoid și trichilemal, cicatrici, dermatita cronică - psoriazis vulgar, asocieri care pot fi întâmplătoare, dar și o dezvoltare secundară posibilă datorită unui fenomen Koebner - ulterior unui traumatism sau un răspuns izotopic Wolf (post-herpetic) într-o zonă a pielii deja suprimată imunologic, sau rezultatul atrofiei epidermului și anexelor dermice, cu sensibilitate la radiațiile UV. [58] Există factori care par să predisună un individ cu psoriazis la carcinogeneză, cum ar fi: terapia PUVA în doze mari (un tip de fotochimioterapie), [59,60] comorbiditățile, obiceiurile personale, tratamentul imun supresiv (non-biologic), inflamația cronică [59] (cu mediatorii inflamatori implicați în ambele boli (interleukinele 7 și 23 (IL-7, IL-23), inducând răspunsuri adaptative și mutații pro-carcinogene, crescând rezistența la apoptoză și stimulând neoangiogeneza [60]).

Această cercetare a concluzionat că CSC, ca leziune asociată CBC, a fost găsit mai frecvent la bărbați. Literatura actuală raportează că pacienții de sex masculin au avut o incidență mai mare atât de CBC, cât și de CSC, posibil din cauza activităților desfășurate în aer liber (fie pentru recreere, fie legate de muncă), și chiar mai mult, dezvoltă o a doua NMSC sau chiar tumori multiple. [61,62]

Pacienții incluși în studiul nostru sunt în mare parte persoane vârstnice, unii dintre ei având multiple leziuni cutanate (unul cu un total de 18 leziuni). S-a constatat că pacienții cu CBC au un risc crescut de a dezvolta alte CBC-uri, un pacient înregistrând prezența a 17 tumori (probabil o afiliere sindromică). În momentul diagnosticării principalei tumori, 12,3% dintre pacienții cu CBC aveau CBC-uri anterioare, în timp ce 2,5% au dezvoltat ulterior CBC-uri

S-a identificat un element statistic semnificativ în ceea ce privește subtipul de CBC (ca diagnostic de tumoră primară) și numărul de CBC-uri anterioare: nCBC, iCBC și smCBC au înregistrat cel mai mare număr de tumori anterioare, în timp ce nCBC și iCBC sunt subtipurile de CBC cele mai frecvente, mai susceptibile de a fi asociate cu dezvoltarea ulterioară a CBC, în special la bărbați.

Un diagnostic pozitiv de CBC a fost suspectat doar în 18,4% dintre cazuri, medicii diagnosticând clinic alte tipuri de leziuni, cum ar fi melanomul malign, CSC, nevi melanocitici sau molluscum pendulum, în conformitate cu datele din literatură. [41,63-66] Datele privind frecvența subtipurilor de CBC găsite și implicarea posibil preferențială în funcție de gen reflectă o predilecție a bărbaților pentru dezvoltarea CBC-urilor și, mai important, a tumorilor cu risc înalt (cum ar fi bsqCBC și iCBC). [67-71] Așa cum s-a înregistrat și în studiul nostru, anumite subtipuri de CBC au oferit riscul de a dezvolta același

subtip în viitor: iCBC reprezintă un risc pentru dezvoltarea iCBC, similar pentru bsqCBC, în timp ce nCBC tinde să fie un risc pentru dezvoltarea nCBC sau sCBC. [72]

Derebaşınlioğlu și Özkaya (2021) raportează că piramida nazală este cea mai frecvent afectată zonă a feței (și a corpului), în concordanță cu descoperirile noastre, o posibilă explicație pentru această constatare fiind faptul că această zonă este dificil de protejat împotriva radiațiilor UV. [73] Karlin et al. (2020) raportează descoperiri similare în ceea ce privește distribuția pe sexe a locației CBC-ului, bărbații având tumori mai frecvente pe pavilionul urechii și scalp, [74,75] în timp ce pacientele au înregistrat locații frecvente pe bărbie și piramida nazală. [74] Aceste date sugerează un model specific de expunere la soare în funcție de gen și, posibil, abordări diferite în protecția solară, cu dezvoltarea ulterioară a elastozei solare ca răspuns la radiațiile UV (implicând în principal piramida nazală și fruntea), iar zonele protejate de soare fiind mult mai puțin afectate de acest proces.

Yalcin et al. (2015) raportează prezența ulcerăției ca fiind o descoperire mai frecventă în tumori cu risc înalt, agresive, cum ar fi: infiltrative, morfeiforme, micronodulare, bsqCBC [76], ceea ce este similar cu constatările noastre. Urech et al. (2017) au cercetat dacă ulcerăția ar putea avea o implicație pozitivă asupra prognosticului și au constatat că ulcerarea indică o răspuns mai pozitiv al unui CBC la tratamentul local (cu imiquimod). [77]

În ceea ce privește deteriorarea produsă de radiațiile UV asupra structurii pielii, elastoza solară a fost raportată la pacienții din grup la cei cu CBC-uri de risc crescut - bsqCBC, micronodulare, morfeiforme. Lesack și Naugler (2012) au găsit corelații între subtipul de CBC și prezența elastozei solare, fiind găsită mai frecvent în tumori infiltrative, nodulare și superficiale, legând deteriorarea solară de fenotipul tumoral. [78]

Studiul curent a constatat că CBC-urile au tendința de a se dezvolta în anumite locații în funcție de subtip. Tumorile agresive cu risc înalt (bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC) au fost găsite frecvent pe zonele expuse în mod obișnuit la lumina UV: frunte și piramida nazală, dar și pavilionul urechii și gât. [79] sCBC s-au dezvoltat în zone protejate de soare. nCBC și sCBC pot fi tipuri distincte de tumori cu factori etiologici diferiți implicați: nCBC și iCBC pot fi rezultatul expunerii cronice pe termen lung la lumina solară, în timp ce sCBC ar putea fi cauzate de expunerea intermitentă, dar intensă, la aceasta. [80,81]

CBC este o malignitate care crește în dimensiune odată cu trecerea timpului. [82] Tumori cu dimensiuni mai mici au fost raportate în populația mai tânără, în timp ce cele mai mari, la pacienții vârstnici. Această particularitate ar putea fi atribuită neglijenței (persoanele în vârstă, în special cele fără rude care să le ofere îngrijire, tind să solicite mai puțin serviciile

medicale) sau atenției sporite a tinerilor la aspectul lor extern, dar ar putea fi și rezultatul prezenței unui subtip mai agresiv de CBC în această categorie de vârstă (bsqCBC a fost găsit mai frecvent la persoanele în vârstă, în timp ce sCBC a fost întâlnit la populația tânără).

Deosebit de interesantă este observația că dimensiunea cea mai mare a tumorii și dimensiunea cea mai mare a cuibului tumoral sunt corelate și direct proporționale, ceea ce înseamnă că cu cât cuiburile de celule maligne sunt mai mari, cu atât tumorile sunt mai mari, și invers. Baker et al. (2021) afirmă că diametrul tumorii este corelat cu riscul metastazelor, tumorile care măsoară cel puțin 4 cm având riscuri mai mari de răspândire. [83] Aceasta permite apariția ipotezei ce atesta ca cuiburile tumorale mai mari ar putea fi corelate cu un risc crescut de metastază, dar este nevoie de cercetări suplimentare în această direcție.

Descoperirea că nivelul Clark III are cele mai mari cuiburi tumorale poate fi explicată prin faptul că nCBC a fost tipul dominant la acest nivel. Vornicescu et al. (2021) sugerează ideea că un nivel Clark mai mare decât III (și dimensiuni tumorale mai mari) ar putea fi un factor de risc pentru recurența. [84] Dacă cuiburile tumorale mai mari (indicate de dimensiunile tumorale mai mari) indică un risc crescut de recurență rămâne de văzut.

Datele prezentate în ceea ce privește grosimea tumorii reflectă comportamentul agresiv, cu risc crescut, al unor subtipuri de CBC, grosimea mărită a tumorii fiind raportată în special în cazurile de iCBC, bsqCBC și mCBC. Această afirmație este susținută de descoperirile lui Gülseren et al. (2022), subliniind corelația pozitivă dintre subtipurile agresive și grosimea tumorii. [85] Dimensiunea crescută și grosimea crescută a tumorii pot fi ambele considerate predictorii tumorilor cu risc înalt, având cuiburi tumorale mai mari și o reacție limfocitică scăzută.

Răspunsul gazdei la dezvoltarea tumorii poate fi tradus prin răspunsul imunitar al organismului la procesul neoplazic prin intermediul reacției limfocitice. Kaur et al. (2006) au descoperit modele inflamatorii corelate cu progresia tumorii, un răspuns al gazdei diminuat fiind corelat cu extinderea tumorii. S-a constatat că CBC-urile cu risc înalt au o reacție inflamatorie mai redusă decât cele cu risc redus. [86]

Un semn sugestiv al invaziei perineurale este considerat a fi inflamația cronică, [87-88] indicând posibilitatea prezenței unei tumori mai agresive sau a riscului înalt de recurență. Invazia perineurală și semnele sugestive ale acesteia par să indice tumori mai agresive, cu risc crescut. Prezența lor a fost mai mare la pacienții în vârstă, cu tumori mai mari, în tumori cu risc înalt - bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC, în tumori cu niveluri Clark IV și V (frecvențele crescând constant de la nivelul Clark III), în tumori cu risc înalt (cu sau fără o componentă cu risc redus). Santos et al. (2017) susțin raportarea invaziei perineurale mai

frecvente în tumorile mai mari, cu comportament mai agresiv. [89] Descoperirile noastre în ceea ce privește cazurile pozitive de invazie perineurală le depășesc pe cele găsite în literatura medicală actuală, 20,1% față de 10% (raportat de Hill et al. (2022)). [90] Faptul că inflamația cronică perineurală (semne sugestive pentru invazia perineurală) a fost găsită în paralel cu invazia perineurală sugerează că aceasta este un indicator pentru prezența invaziei perineurale și, în consecință, pentru excizia incomplete, riscul înalt de recurență, făcând necesară evidențierea acesteia în raportul de patologie.

Angiogeneza este un marker care indică dezvoltarea și progresia tumorii; morfologia și arhitectura vaselor sangvine pot furniza informații despre patogeneza și diagnosticul tumorii (în special cu tehnici non-invazive precum dermoscopia). Inflamația și hipoxia sunt factori pentru angieneză (anomală), care este un proces esențial pentru dezvoltarea tumorii. [91] Un studiu realizat de Bedlow et al. (1999) a descoperit că diametrele vaselor de sânge în cazurile de CBC sunt mai mari decât cele găsite în pielea normală, evidențiind faptul că CBC posedă o vascularizație distinctă a tumorii. [92]

Studiul curent a raportat faptul că diametrele mai mari ale vaselor sangvine au fost raportate la persoanele în vârstă, în CBC-uri agresive (bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC) și în tumori cu niveluri Clark mai ridicate (III până la V, spre deosebire de cele cu nivelul Clark II); diametrele vaselor au fost raportate a fi direct proporționale cu dimensiunile tumorii și cele ale cuibului tumoral (cu cât este mai mare microvasul sangvin, cu atât sunt mai mari cuiburile tumorale și tumora însăși).

9.3. Studiul fenomenului de fantă tumoră-stromă. Cunoscută sub numele de "fantă" sau chiar "artefactul de separare", aceasta este o trăsătură caracteristică a tumorii care poate fi găsită în CBC, reprezentând o separare între cuiburile tumorale neoplazice și țesutul conjunctiv care le înconjoară, considerată până nu demult a fi un artefact al procesării în laboratorul de anatomie patologică; cu ajutorul tehnicilor inovatoare de investigare in-vivo, cum ar fi OCT și RCM, a fost identificată ca fiind o "structură" specifică a CBC, găsită în pielea pacientului, înaintea etapelor de excizie și procesare. [29,93,94]

Cercetarea actuală a relevat faptul că aceste cuiburi de CBC au avut întotdeauna o dimensiune aproximativ egală cu cea a fantei, dar au fost întotdeauna mai mare decât fanta însăși, fiind de 1,04 ori până la chiar 317,77 ori mai mari. Se pune întrebarea dacă aceste cuiburi sunt mai mari decât fanta în sine, ar putea însemna că dezvoltarea fantei ar putea fi, de fapt, rezultatul unui factor mecanic; pe măsură ce cuiburile se extind, apare apoptoza și, deși celulele periferice palisadante sunt conectate la lamina bazală a cuibului, apar forțe de

tracțiune (de la centru către periferie) exercitate asupra hemidesmozomilor celulelor bazale palisadate, care cedează la rândul lor sub presiunea mecanică.

Fante mai mari, cuiburi tumorale corespunzătoare fantei maxime mai mari și rapoarte crescute între cuiburile corespunzătoare fantei și fanta în sine au fost identificate în cazurile de nCBC (considerate cu risc redus); valori mai mari au fost găsite în tumori cu risc înalt. Prin aceste constatări, fanta în sine ar putea indica un curs mai puțin agresiv atunci când este mai mare (cu rapoarte mai mici între cuib și fanta în sine). Lățimea cea mai mare a fantei în cuiburile tumorale paralelizează valorile găsite în cazul celei mai mari lățimi a fantei în tumoră, cu o dependență similară de subtipul CBC, susținând în continuare descoperirile noastre. Majoritatea tumorilor CBC au avut fanta ca o trăsătură generală, implicând toate componentele tumorale - 89,3% și în toate cuiburile - în 1/2 din cazuri. Fanta a fost identificată în toate cazurile de sCBC, în peste 1/2 din cazurile de smCBC și nCBC, și numai în 1/4 din cazurile de mCBC, ducând la o posibilă concluzie că prezența fantei (în toate componentele tumorale și toate cuiburile) ar putea indica un comportament mai puțin agresiv și, posibil, un subtip diferit.

Atunci când fanta a fost identificată în toate cuiburile tumorale, fiecare dimensiune a fost de două ori mai mare decât cele găsite în celelalte cazuri (unde fanta nu era o caracteristică generală care să caracterizeze toate cuiburile și componentele tumorale): cea mai mare fantă avea dimensiunea dublă, cuibul tumoral corespunzător fantei maxime era de două ori mai mare, cel mai mare cuib tumoral măsura de asemenea dublu în dimensiune, împreună cu dimensiunea fantei maxime; aceasta susține afirmația anterioară conform căreia fanta este un indicator al unui comportament mai puțin agresiv.

Fantele au fost caracterizate fie de prezența de mucină (material cu tentă albăstruie), fie au fost optic clare, ceea ce ar putea fi o consecință a deplasării materialului, deoarece nu are suport pe care să se fixeze. Studiul curent arată că atunci când fanta a fost identificată în toate cuiburile tumorale, era optic clară, iar în cazurile de fante optic clare, lățimea maximă a acesteia era de două ori mai mare decât cea a fantelor raportate în alte cazuri, susținând teoria deplasării materialului.

Lățimea maximă a fantei a fost raportată în acest studiu ca fiind direct proporțională cu grosimea tumorii, un parametru important asociat cu comportamentul tumorii. De asemenea, s-a constatat că fanta are dimensiunile cele mai mari în CBC-urile cu risc redus (cu sau fără componentă de risc înalt), fiind aproape dublă în astfel de cazuri, cu valori similare pentru cuibul tumoral corespunzător fantei maxime.

Fante mai mari și cuiburi tumorale corespunzătoare fantei maxime mai mari au fost

identificate și în cazurile cu o reacție limfocitică redusă (reacția limfocitică fiind un semn al răspunsului imun al gazdei la tumoră). În contextul suprimării imunitare, ar putea fanta să joace un rol în inhibarea invazivității tumorii și, astfel, a progresiei, fiind un semn al inhibării comportamentului agresiv (cu ajutorul apoptozei celulare a tumorii)?

Fante mai mari și cuiburi tumorale corespunzătoare fantei maxime mai mari au fost raportate a fi direct proporționale cu diametrul celui mai mare vas sangvin al tumorii. După cum era de așteptat, o tumoră mai bine vascularizată asigură o creștere mai mare, dar de ce fante mai mari? Tumorile mari implică un risc ridicat de recurență. [98] Oare separarea între cuibul tumoral și stromă indică un risc mai scăzut de recurență?

Studiul curent a furnizat alte constatări care nu au atins pragul de semnificație statistică: (1) materialul optic clar a fost asociat cu nCBC, smCBC, iCBC, cu nivele Clark mai superficiale și diferențiere scuamoasă; (2) mucina/materialul albastrui a fost asociat cu nCBC, iCBC, mCBC și mfCBC; a fost de asemenea corelat cu dimensiuni mai mari ale tumorii, cuiburi tumorale mai mari, grosimea tumorală crescută, nivele Clark mai profunde și diferențiere foliculară; (3) fante mai mari și cuiburi tumorale mai mari au fost asociate cu diferențierea foliculară; (4) fante mai mari au fost găsite în tumori asociate cu diferențierea scuamoasă și cu elastoza solară; (5) lățimea maximă a fantei și fantele celor mai mari cuiburi tumorale sunt mai mari în tumori care asociază mCBC și nivele Clark mai profunde; (6) fante mai mici au fost asociate cu invazia perineurală sau semne sugestive de invazie perineurală. Din cele menționate mai sus se poate trage concluzia că fantele mai mici au fost asociate cu un comportament mai agresiv (susținând o altă constatare din studiul curent), în timp ce fantele mai mari sunt asociate cu tumori care se diferențiază folicular și scuamos. Fantele optice clare au fost asociate cu subtipuri mai puțin agresive.

CAPITOLUL 10 – Concluzii

10.1. Concluzii generale

1. Pandemia de COVID-19 a redus numărul pacienților care se adresează serviciilor medicale, din motive dependente de pacient și datorită restricțiilor guvernamentale.

2. Pacienții cu CBC asociază adesea multiple patologii, o consecință a afectării frecvente a vârstnicilor de către această patologie, cu consecințe semnificative asupra alegerii optime a managementului terapeutic.

3. Mediul urban ca origine a pacienților reflectă schimbarea modernă în cazul pacienților cu CBC, întrucât pacienții din trecut proveneau din zonele rurale.

4. CBC este asociat cu alte boli ale pielii (inflamatorii sau neoplastice).

5. Pacienții de sex masculin cu CBC au un risc mai mare de a dezvolta o altă tumoră malignă cutanată non-melanocitară, CSC.

6. Pacienții de sex masculin au un risc crescut de a dezvolta CBC-uri, cu o probabilitate mai mare de a fi tumori de risc înalt (cum ar fi bsqCBC și iCBC).

7. Zonele corpului dificil de protejat împotriva radiațiilor UV, cum ar fi fruntea și piramida nazală, sunt locații preferențiale pentru dezvoltarea CBC.

8. Ulcerația și elastoza solară au fost raportate mai frecvent în tumorile de risc înalt, dar și în nCBC și smCBC.

9. Tumorile agresive de risc înalt (bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC) au fost localizate mai frecvent în zonele corpului expuse la soare: fruntea și piramida nazală.

10.2. Contribuții originale

1. Diferențele de sexe raportate în studiul nostru sunt în contrast cu datele din literatură, pacienții mai tineri cu CBC fiind de sex masculin, în timp ce subiecții mai în vârstă de sex feminin.

2. Există o relație inversă între statusul alergic și dezvoltarea CBC, majoritatea pacienților neavând nici o alergie.

3. Pacienții cu nCBC, iCBC și smCBC au înregistrat cel mai mare număr de CBC anterioare - un comportament agresiv ridicând posibilitatea de a include nCBC și smCBC în grupul de tumori de risc înalt.

4. nCBC și iCBC sunt cele mai frecvente subtipuri de CBC cel mai probabil a fi asociate cu dezvoltarea ulterioară a CBC.

5. Anumite subtipuri de CBC prezintă riscul de a dezvolta același subtip în viitor: iCBC reprezintă un risc pentru dezvoltarea iCBC, similar pentru bsqCBC, în timp ce nCBC tinde să reprezinte un risc pentru dezvoltarea nCBC sau sCBC.

6. Tumorile cu dimensiuni mai mici, de risc înalt (iCBC) sunt raportate mai frecvent pe pielea glabră, în timp ce pielea non-glabră înregistrează tumori mai mari, dar de risc redus (smCBC).

7. CBC-urile au tendința de a avea dimensiuni mai mari în funcție de mai mulți factori - vârsta pacientului (persoanele vârstnice), locația tumorii (antebraț, coapsă, torace anterior - locații care permit o dezvoltare/creștere mai mare cu puține perturbări) și tumori de risc înalt (bsqCBC, iCBC).

8. Dimensiunea totală a tumorii și dimensiunea cuibului tumoral sunt direct proporționale; cu cât cuiburile de celule tumorale maligne sunt mai mari, cu atât tumorile

sunt mai mari.

9. Dimensiunile și grosimile tumorale crescute pot fi ambele considerate predictorii tumorilor de risc înalt, având cuiburi tumorale mai mari și o reacție limfocitică redusă.

10. Diferențierea foliculară este un marker al tumorilor de risc redus.

11. CBC cu diferențiere scuamoasă ar putea fi considerat ca fiind de risc înalt, cu un comportament agresiv.

12. Semne sugestive de invazie perineurală au fost raportate în principal la pacienții vârstnici, cu tumori mari de risc înalt - bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC, cu nivele Clark IV și V, fiind un posibil marker pentru tumori mai agresive, de risc înalt.

13. Diametre mai mari ale vaselor sangvine au fost găsite la pacienții vârstnici, cu CBC agresiv (bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC) și în tumori cu nivele Clark mai mari (III până la V); diametrele vaselor au fost raportate ca fiind direct proporționale cu dimensiunile tumorii și cele ale cuiburilor tumorale, fiind corelate cu un comportament agresiv.

14. Cuiburile de CBC au o dimensiune minimă aproximativ egală cu cea a fantei, dar sunt întotdeauna mai mari decât fanta însăși.

15. Lățimea maximă a fantei și lățimea cuibului tumoral corespunzător acesteia depind de subtipul de CBC, fante mari fiind raportate în tumori precum: bsqCBC, iCBC, mCBC, mfCBC, dar și în nCBC.

16. Tumorile de risc înalt tind să aibă fante mai mici, cu rapoarte mai mari între cuiburile tumorale și fanta corespunzătoare (chiar și atunci când cuiburile sunt mici); fanta în sine ar putea indica un curs mai puțin agresiv pentru tumoră atunci când are dimensiuni mai mari.

17. Fantele mai mari sunt optic clare, posibil datorită lipsei unui suport la acest nivel, materialul fiind dizlocat în timpul procesării piesei.

18. Fantele mai mari sunt direct proporționale cu grosimea tumorală și diametrul vasului sangvin, fanta putând avea rol protectiv împotriva invaziei.

19. Fantele mai mari sunt asociate cu tumori cu pattern de creștere mai profund și răspuns al gazdei redus, putând avea un rol suplimentar protectiv împotriva unei invazii continue.

10.3. Perspective

1. Tumorile cu dimensiuni mari au un risc crescut de metastazare; acestea au cuiburi tumorale mai mari, iar acestea din urmă ar putea fi corelate cu riscul de metastazare.

2. Cuiburile tumorale mari (în tumorile de mari dimensiuni) pot indica un risc crescut

de recurență.

3. nBCC își poate schimba comportamentul către o tumoră de risc înalt atunci când este prezentă diferențierea scuamoasă.

4. Pacienții alergici pot avea răspunsuri mai slabe la dezvoltarea tumorală, fără a avea aceeași capacitate de inhibiție tumorală ca pacienții non-alergici.

5. Diametre mari ale vaselor sangvine au fost descoperite în tumorile mari, oferind posibilitatea introducerii ca tratament a inhibitorilor de angiogeneză.

6. Cuiburile tumorale sunt mai mari decât fanta corespunzătoare – acesta poate fi un indicator al dezvoltării fantei printr-un fenomen mecanic (forțe de tragere, tensile) ce apar prin apoptoza celulară.

7. Pe un fundal de răspuns redus al gazdei la dezvoltarea tumorală, ar putea fanta să joace un rol în inhibarea invazivității tumorale și implicit a progresiei, fiind un semn al inhibării unui comportament agresiv?

8. Prezența fantei poate fi raportată ca factor de prognostic pentru pacient ce indică un risc redus de recurență.

REFERINȚE

1. Falto-Aizpurua L, Griffith R, Simmons B, Nouri K. The history of skin cancer. *JAAD*. 2015 May; 72(5):AB27.
2. Kasper M, Jaks V, Hohl D, Toftgård R. Basal cell carcinoma - molecular biology and potential new therapies. *J Clin Invest*. 2012 Feb;122(2):455-63.
3. Russo I, Cona C, Saponeri A, Bassetto F, Baldo V, Alaibac M. Association between Toll-like receptor 7 Gln11Leu single-nucleotide polymorphism and basal cell carcinoma. *Biomed Rep*. 2016 Apr;4(4):459-462.
4. Ren J, Ma X, Tu C, Li Z. Lentivirus-mediated CD44s expression increases human basal cell carcinoma cell resistance against vismodegib. *Oncol Rep*. 2020 May;43(5):1650-1658.
5. Koyama N, Nishihira J, Nakabayashi H, Nishi S, Hoshi N, Fujimoto S, Shimizu M, Yoshiki T, Sugihara T. Aneuploidy of sex chromosomes in basal cell carcinoma: its clonality and involvement in the development of carcinogenesis. *Int J Oncol*. 2000 Jan;16(1):15-23.
6. Ciążyńska M, Bednarski IA, Wódz K, Kolano P, Narbutt J, Sobjanek M, Woźniacka A, Lesiak A. Proteins involved in cutaneous basal cell carcinoma development. *Oncol Lett*. 2018 Sep;16(3):4064-4072.
7. Sartore L, Lancerotto L, Salmaso M, Giatsidis G, Paccagnella O, Alaibac M, Bassetto F. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies. *Oncol Rep*. 2011 Dec;26(6):1423-9.
8. Prosén S, Eremo AG, Tsegai AD, Lindberg M, Tina E. Decreased expression of the mitochondrial solute carrier SLC25A43 in basal cell carcinoma compared with healthy skin. *Oncol Lett*. 2017 Aug;14(2):2218-2222.
9. Fania L, Didona D, Morese R, Campana I, Coco V, Di Pietro FR, Ricci F, Pallotta S, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Basal Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 2020 Oct 23;8(11):449.
10. Lupu M, Popa IM, Voiculescu VM, Boda D, Caruntu C, Zurac S, Giurcaneanu C. A Retrospective Study of the Diagnostic Accuracy of In Vivo Reflectance Confocal Microscopy for Basal Cell Carcinoma Diagnosis and Subtyping. *J Clin Med*. 2019 Apr 3;8(4):449.

11. Janković S, Maksimović N, Janković J, Ražnatović M, Marinković J, Tomić-Spirić V. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma: Results from the Case-control Study. *Cent. Eur. J. Med.* 5(6), 2010, 666-673.
12. Vornicescu C, Ungureanu L, Şenilă SC, Vesa ŞC, Cosgarea R, Baican CI, Miha MC. Assessment of sun-related behavior and serum vitamin D in basal cell carcinoma: Preliminary results. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):187.
13. Álvarez-Salafranca M, Ara M, Zaballos P. Dermoscopy in Basal Cell Carcinoma: An Updated Review. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2021 Apr;112(4):330-338.
14. Hakverdi S, Balci DD, Dogramaci CA, Toprak S, Yaldiz M. Retrospective analysis of basal cell carcinoma. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2011 Mar-Apr;77(2):251.
15. Messina J, Epstein EH Jr, Kossard S, McKenzie C, Patel RM, Patterson JW, Scolyer RA. Chapter 1 – Keratinocytic/epidermal tumors. Basal cell carcinoma. In: Elder DE, Massi D, Scolyer RA, Willemze R, editors. *WHO Classification of skin tumors*, 4th edition. Lyon, France: IARC (International Agency for Research on Cancer); 2017. p. 26-24.
16. Grajdeanu IA, Vata D, Stătescu L, Adriana Popescu I, Porumb-Andrese E, Ionela Patrascu A, Stincanu A, Taranu T, Crisan M, Gheuca Solovastru L. Use of imaging techniques for melanocytic naevi and basal cell carcinoma in integrative analysis (Review). *Exp Ther Med.* 2020 Jul;20(1):78-86.
17. Cameron MC, Lee E, Hibler BP, Giordano CN, Barker CA, Mori S, Cordova M, Nehal KS, Rossi AM. Basal cell carcinoma: Contemporary approaches to diagnosis, treatment, and prevention. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Feb;80(2):321-339. Erratum in: *J Am Acad Dermatol.* 2019 Jul;81(1):310.
18. Parashar K, Torres AE, Boothby-Shoemaker W, Kohli I, Veenstra J, Neel V, Ozog DM. Imaging Technologies for Pre-surgical Margin Assessment of Basal Cell Carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2021 Nov 15:S0190-9622(21)02830-9.
19. Husein-ElAhmed H. Sclerodermiform basal cell carcinoma: how much can we rely on dermoscopy to differentiate from non-aggressive basal cell carcinomas? Analysis of 1256 cases. *An Bras Dermatol.* 2018 Mar;93(2):229-232.
20. Longo C, Lallas A, Kyrgidis A, Rabinovitz H, Moscarella E, Ciardo S, Zalaudek I, Oliviero M, Losi A, Gonzalez S, Guitera P, Piana S, Argenziano G, Pellacani G. Classifying distinct basal cell carcinoma subtype by means of dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):716-724.e1.

21. Aleissa S, Navarrete-Dechent C, Cordova M, Sahu A, Dusza SW, Phillips W, Rossi A, Lee E, Nehal KS. Presurgical evaluation of basal cell carcinoma using combined reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Apr;82(4):962-968.
22. Teixeira DA, Rezze GG, Pinhal MAS, Paschoal FM. Reflectance confocal microscopy as a tool for screening surgical margins of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*. 2018 Jul-Aug;93(4):601-604.
23. Olmedo JM, Warschaw KE, Schmitt JM, Swanson DL. Optical coherence tomography for the characterization of basal cell carcinoma in vivo: a pilot study. *J Am Acad Dermatol*. 2006 Sep;55(3):408-12.
24. Olsen J, Themstrup L, De Carvalho N, Mogensen M, Pellacani G, Jemec GB. Diagnostic accuracy of optical coherence tomography in actinic keratosis and basal cell carcinoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2016 Dec;16:44-49.
25. Niculescu L, Bierhoff E, Hartmann D, Ruzicka T, Berking C, Braunmühl TV. Optical coherence tomography imaging of basal cell carcinoma undergoing photodynamic therapy: A pilot study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2017 Jun;18:133-137.
26. Jerjes W, Hamdoon Z, Rashed D, Sattar AA, Hopper C. In vivo optical coherence tomography in assessment of suspicious facial lesions: A prospective study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Dec;36:102493.
27. Pasquali P, Segurado-Miravalles G, Castillo M, Fortuño Á, Puig S, González S. Use of Cytology in the Diagnosis of Basal Cell Carcinoma Subtypes. *J Clin Med*. 2020 Feb 25;9(3):612.
28. Tsubura A, Oyaizu T, Fujita Y, Asada M, Hilgers J, Morii S. Keratin phenotypes in Basal-cell carcinomas of the skin. *Int J Oncol*. 1993 Mar;2(3):431-5.
29. Ulrich M, Roewert-Huber J, González S, Rius-Diaz F, Stockfleth E, Kanitakis J. Peritumoral clefting in basal cell carcinoma: correlation of in vivo reflectance confocal microscopy and routine histology. *J Cutan Pathol*. 2011 Feb;38(2):190-5.
30. Fernández-Figueras MT, Malvehi J, Tschandl P, Rutten A, Rongioletti F, Requena L, Kittler H, Kerl K, Kazakov D, Cribier B, Calonje E, André J, Kempf W; Study Group Collaborators (Validation Group). Position paper on a simplified histopathological classification of basal cell carcinoma: results of the European Consensus Project. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(3):351–9.
31. Niculet E, Craescu M, Rebegea L, Bobeica C, Nastase F, Lupasteanu G, Stan DJ, Chioncel V, Anghel L, Lungu M, Tatu AL. Basal cell carcinoma: Comprehensive clinical

and histopathological aspects, novel imaging tools and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med.* 2022 Jan;23(1):60.

32. Huang J, Schaefer J, Wang Y, Gioia L, Pei Y, Shi X, Waris S, Zhao C, Nguyen J, Du J. Metabolic signature of eyelid basal cell carcinoma. *Exp Eye Res.* 2020 Sep;198:108140.

33. Grosu OM, Poroach V, Velenciuc N, Lunca S. Clinical features, pathology, and surgical management of periocular giant basal cell carcinoma. *J Mind Med Sci.* 2020; 7(2):227-232.

34. Cerci FB, Kubo EM, Werner B. Comparison of basal cell carcinoma subtypes observed in preoperative biopsy and Mohs micrographic surgery. *An Bras Dermatol.* 2020 Sep-Oct;95(5):594-601.

35. Núñez A, Sreeganga SD, Ramaprasad A. Access to Healthcare during COVID-19. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 14;18(6):2980.

36. Gertz AH, Pollack CC, Schultheiss MD, Brownstein JS. Delayed medical care and underlying health in the United States during the COVID-19 pandemic: A cross-sectional study. *Prev Med Rep.* 2022 Aug;28:101882.

37. El-Khalawany M, Hassab-El-Naby HMM, Mousa AM, Sameh A, Rageh MA, Genedy RM, Hosny AM, Aboelmagd MA, Aboeldahab S. Epidemiological and clinicopathological analysis of basal cell carcinoma in Egyptian population: a 5-year retrospective multicenter study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2022 Jul 23.

38. Cocuz IG, Cocuz ME, Sabău AH, Niculescu R, Tinca AC, Vunvulea V, Budin CE, Şincu MC, Popelea MC, Cotoi OS. An Up-to-Date Correlation of Epidemiological and Histopathological Characteristics of Basal Cell Carcinoma of the Skin in a County Hospital in Romania. *Dermatopathology (Basel).* 2022 Jun 18;9(2):183-195.

39. Junn A, Shukla NR, Morrison L, Halley M, Chren MM, Walter LC, Frosch DL, Matlock D, Torres JS, Linos E. Development of a patient decision aid for the management of superficial basal cell carcinoma (CBC) in adults with a limited life expectancy. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2020 Apr 29;20(1):81.

40. Cojocaru A, Marinescu EA, Nica O, Ilinoiu E, Negrila A, Ciurea ME. Basal Cell Carcinoma and its Impact on Different Anatomical Regions. *Curr Health Sci J.* 2021 Jan-Mar;47(1):75-83.

41. Niculet E, Bobeica C, Craescu M, Nicolescu AC, Tocu G, Onisor C, Arbune M, Tatu AL. Multimodal Considerations Concerning Basal Cell Carcinoma Clefting - Profile of Structural and Aggressive Traits - Perspectives. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022

Sep 29;15:2087-2095.

42. Bassukas ID, Tatsioni A. Male Sex is an Inherent Risk Factor for Basal Cell Carcinoma. *J Skin Cancer*. 2019 Oct 20;2019:8304271.

43. Lukowiak TM, Aizman L, Perz A, Miller CJ, Sobanko JF, Shin TM, Giordano CN, Higgins HW 2nd, Etzkorn JR. Association of Age, Sex, Race, and Geographic Region With Variation of the Ratio of Basal Cell to Cutaneous Squamous Cell Carcinomas in the United States. *JAMA Dermatol*. 2020 Nov 1;156(11):1192-1198.

44. Collier V, Musicante M, Patel T, Liu-Smith F. Sex disparity in skin carcinogenesis and potential influence of sex hormones. *Skin Health Dis*. 2021 Apr 1;1(2):e27.

45. Maia M, Proença NG, de Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a case-control study. *Rev Saude Publica*. 1995 Feb;29(1):27-37.

46. Kumar S, Mahajan BB, Kaur S, Yadav A, Singh N, Singh A. A study of Basal cell carcinoma in South asians for risk factor and clinicopathological characterization: a hospital based study. *J Skin Cancer*. 2014;2014:173582.

47. Chiriac A, Mihaila D, Foia L, Solovan C. Basal cell carcinomas in elderly patients treated by cryotherapy. *Clin Interv Aging*. 2013;8:341-4.

48. Cheng J, Zens MS, Duell E, Perry AE, Chapman MS, Karagas MR. History of allergy and atopic dermatitis in relation to squamous cell and Basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015 Apr;24(4):749-54.

49. Spallone G, Sollena P, Ventura A, Fargnoli MC, Gutierrez C, Piccerillo A, Tambone S, Bianchi L, Peris K. Efficacy and safety of Vismodegib treatment in patients with advanced basal cell carcinoma and multiple comorbidities. *Dermatol Ther*. 2019 Nov;32(6):e13108.

50. Rogers EM, Connolly KL, Nehal KS, Dusza SW, Rossi AM, Lee E. Comorbidity scores associated with limited life expectancy in the very elderly with nonmelanoma skin cancer. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jun;78(6):1119-1124.

51. Lee EH, Nijhawan RI, Nehal KS, Dusza SW, Levine A, Hill A, Barker CA. Comorbidity Assessment in Skin Cancer Patients: A Pilot Study Comparing Medical Interview with a Patient-Reported Questionnaire. *J Skin Cancer*. 2015;2015:953479.

52. Miller R, Conic RZ, Bergfeld W, Mesinkovska NA. Prevalence of Comorbid Conditions and Sun-Induced Skin Cancers in Patients with Alopecia Areata. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2015 Nov;17(2):61-2.

53. Connolly KL, Jeong JM, Barker CA, Hernandez M, Lee EH. A systematic review

of comorbidity indices used in the nonmelanoma skin cancer population. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Feb;76(2):344-346.e2.

54. Reinau D, Surber C, Jick SS, Meier CR. Epidemiology of basal cell carcinoma in the United Kingdom: incidence, lifestyle factors, and comorbidities. *Br J Cancer.* 2014 Jul 8;111(1):203-6.

55. Li TY, Yang Y, Zhou G, Tu ZK. Immune suppression in chronic hepatitis B infection associated liver disease: A review. *World J Gastroenterol.* 2019 Jul 21;25(27):3527-3537.

56. Urbanowicz A, Zagożdżon R, Ciszek M. Modulation of the Immune System in Chronic Hepatitis C and During Antiviral Interferon-Free Therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2019 Apr;67(2):79-88.

57. van Winden MEC, Bronkhorst EM, Visch MB, Krekels GAM, van der Geer S, Damen GWJA, Amir A, Aben KKH, Gerritsen MJP, van de Kerkhof PCM, de Jong EMGJ, Lubeek SFK. Predictors of surgical treatment burden, outcomes, and overall survival in older adults with basal cell carcinoma: Results from the prospective, multicenter BATO cohort. *J Am Acad Dermatol.* 2022 May;86(5):1010-1019.

58. Cohen PR. Basal cell carcinoma associated with non-neoplastic cutaneous conditions: a comprehensive review. *Dermatol Online J.* 2021 Feb 15;27(2):13030/qt37k7465h.

59. Butrón-Bris B, Daudén E, Rodríguez-Jiménez P. Psoriasis Therapy and Skin Cancer: A Review. *Life (Basel).* 2021 Oct 19;11(10):1109.

60. Crisafulli S, Bertino L, Fontana A, Calapai F, Ingrassiotta Y, Berretta M, Trifirò G, Guarneri C. Incidence of Skin Cancer in Patients With Chronic Inflammatory Cutaneous Diseases on Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Front Oncol.* 2021 Jun 3;11:687432.

61. Celić D, Lipozenčić J, Kolarić B, Ferenčak G, Rajković JK, Borlinić T. Association between Blood Group and Nonmelanoma Skin Cancers (Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma). *Int J Environ Res Public Health.* 2019 Jun 27;16(13):2267.

62. Miñano Medrano R, López Estebanz JL, Sanmartín-Jiménez O, Garcés JR, Rodríguez-Prieto MA, Vilarrasa-Rull E, de Eusebio-Murillo E, Escutia-Muñoz B, Flórez-Menéndez Á, Artola-Igarza JL, Alfaro-Rubio A, Redondo P, Delgado-Jiménez Y, Sánchez-Schmidt JM, Allende-Markixana I, Alonso-Pacheco ML, García-Bracamonte B, de la Cueva-Dobao P, Navarro-Tejedor R, Ciudad-Blanco C, Carnero-González L, Vázquez-Veiga H, Cano-Martínez N, Ruiz-Salas V, Sánchez-Sambucety P, Botella-Estrada R,

González-Sixto B, Martorell-Calatayud A, Gil P, Morales-Gordillo V, Toll-Abelló A, Ocerin-Guerra I, Mayor-Arenal M, Suárez-Fernández R, Sainz-Gaspar L, Descalzo MA, García-Doval I; en nombre de REGESMOHS (Registro Español de Cirugía de Mohs). Risk of a Second Skin Cancer in a Cohort of Patients With Nonmelanoma Skin Cancer -Basal Cell Carcinoma or Squamous Cell Carcinoma-Treated With Mohs Micrographic Surgery: A National Prospective Cohort Study. *Actas Dermosifiliogr.* 2022 May;113(5):451-458.

63. Kim HS, Kim TW, Mun JH, Song M, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Basal cell carcinoma-mimicking lesions in korean clinical settings. *Ann Dermatol.* 2014 Aug;26(4):431-6.

64. Pollo T, Rabay FMO, de Lima EMA, Gonçalves FDR, Mandelbaum SH. Subungual Basal Cell Carcinoma: A Rare Nail Tumor with a Challenging Diagnosis. *Skin Appendage Disord.* 2019 Jun;5(4):251-253.

65. Tamas C, Hreniuc IMJ, Tecuceanu A, Ciuntu BM, Ibanescu CL, Tamas I, Ianole V, Stanescu C, Pintilie CT, Zamfir CL, Moraru DC. Non-Melanoma Facial Skin Tumors—The Correspondence between Clinical and Histological Diagnosis. *Applied Sciences.* 2021; 11(16):7543.

66. Cazzato G, Cimmino A, Colagrande A, Arezzo F, Lospalluti L, Sablone S, Lettini T, Resta L, Ingravallo G. The Multiple Faces of Nodular Trichoblastoma: Review of the Literature with Case Presentation. *Dermatopathology (Basel).* 2021 Jul 5;8(3):265-270.

67. Urechescu HC, Balica NC, Sarău CA, Anghelina F, Horhat ID, Baderca F, Jifcu EM, Ștefănescu EH, Poenaru M, Pricop MO. Basal cell carcinoma and basosquamous carcinoma, two faces of the same condition? *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(3):989-996.

68. Betti R, Crosti C, Ghiozzi S, Cerri A, Moneghini L, Menni S. Basosquamous cell carcinoma: a survey of 76 patients and a comparative analysis of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas. *Eur J Dermatol.* 2013 Jan-Feb;23(1):83-6.

69. Fotiadou C, Apalla Z, Lazaridou E. Basosquamous Carcinoma: A Commentary. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 6;13(23):6146.

70. Oldbury JW, Wain RAJ, Abas S, Dobson CM, Iyer SS. Basosquamous Carcinoma: A Single Centre Clinicopathological Evaluation and Proposal of an Evidence-Based Protocol. *J Skin Cancer.* 2018 Jun 3;2018:6061395.

71. Petreanu CA, Șerban ED, Constantin MM, Savu C, Zariosu AV, Deleanu OC, Bucur S, Constantin T. Basal cell carcinoma-not always the 'good guy': Case report of a life-threatening basosquamous carcinoma and review of the literature. *Exp Ther Med.* 2021 Oct;22(4):1158.

72. Ciążyńska M, Pabianek M, Sławińska M, Reich A, Lewandowski B, Szczepaniak K, Ułańska M, Nejc D, Brodowski R, Sobjanek M, Owczarek W, Kamińska-Winciorek G, Lange D, Słowińska M, Wróbel K, Bieniek A, Woźniacka A, Pękala A, Kuncman Ł, Salińska M, Noweta M, Skibińska M, Narbutt J, Ciążyński K, Lewandowska M, Dziankowska-Zaborszczyk E, Lesiak A. Risk Factors and Clinicopathological Features for Developing a Subsequent Primary Cutaneous Squamous and Basal Cell Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2022 Jun 23;14(13):3069.

73. Derebaşınlioğlu H, Özkaya NK. Analysis of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma according to Nasal Subunit Location. *Facial Plast Surg*. 2021 Jun;37(3):407-410.

74. Karlin J, Engelhard S, Russell M, Kirzhner M. Anatomic Features of Head and Neck Keratinocyte Cancer in Virginia. *Dermatol Surg*. 2020 Dec;46(12):1486-1491.

75. Subramaniam P, Olsen CM, Thompson BS, Whiteman DC, Neale RE; QSkin Sun and Health Study Investigators. Anatomical Distributions of Basal Cell Carcinoma and Squamous Cell Carcinoma in a Population-Based Study in Queensland, Australia. *JAMA Dermatol*. 2017 Feb 1;153(2):175-182.

76. Yalcin O, Sezer E, Kabukcuoglu F, Kilic AI, Sari AG, Cerman AA, Altunay IK. Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):15448-53.

77. Urech M, Kyrgidis A, Argenziano G, Reggiani C, Moscarella E, Longo C, Alfano R, Zalaudek I, Lallas A. Dermoscopic Ulceration is a Predictor of Basal Cell Carcinoma Response to Imiquimod: A Retrospective Study. *Acta Derm Venereol*. 2017 Jan 4;97(1):117-119.

78. Lesack K, Naugler C. Morphometric characteristics of basal cell carcinoma peritumoral stroma varies among basal cell carcinoma subtypes. *BMC Dermatol*. 2012 Mar 9;12:1.

79. Pyne J, Sapkota D, Wong JC. Aggressive basal cell carcinoma: dermatoscopy vascular features as clues to the diagnosis. *Dermatol Pract Concept*. 2012 Jul 31;2(3):203a02.

80. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002 Jul;147(1):41-7.

81. Arits AH, Schlangen MH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW. Trends in the

incidence of basal cell carcinoma by histopathological subtype. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011 May;25(5):565-9.

82. Kricker A, Armstrong B, Hansen V, Watson A, Singh-Khaira G, Lecathelinais C, Goumas C, Girgis A. Basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma growth rates and determinants of size in community patients. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Mar;70(3):456-64.

83. Baker LX, Grilletta E, Zwerner JP, Boyd AS, Wheless L. Clinical and Histopathologic Characteristics of Metastatic and Locally Advanced Cutaneous Basal Cell Carcinomas. *Am J Dermatopathol.* 2021 Dec 1;43(12):e169-e174.

84. Vornicescu C, Şenilă SC, Bejinariu NI, Vesa ŞC, Boşca AB, Chirilă DN, Melincovici CS, Soriţău O, Mişu CM. Predictive factors for the recurrence of surgically excised basal cell carcinomas: A retrospective clinical and immunopathological pilot study. *Exp Ther Med.* 2021 Nov;22(5):1336.

85. Gülseren D, Elçin G, Erkin G, Gököz Ö. The correlation between tumor thickness and aggressive histopathological pattern in Basal cell carcinoma. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Jun;21(6):2577-2580.

86. Kaur P, Mulvaney M, Carlson JA. Basal cell carcinoma progression correlates with host immune response and stromal alterations: a histologic analysis. *Am J Dermatopathol.* 2006 Aug;28(4):293-307.

87. Betsy Bates. Chronic Inflammation Implies Perineural Invasion [Internet]. *MDEdge Dermatology.* 2012 January [2023 January 12]. Available from: <https://www.mdedge.com/dermatology/article/46867/melanoma/chronic-inflammation-implies-perineural-invasion>.

88. Abushukur Y, Ibrahim Y, Cascardo C, Keeley J, Knackstedt T. Basal Cell Carcinoma With Perineural Invasion: A Systematic Review and Pooled Survival Analysis. *Dermatol Surg.* 2022 Nov 1;48(11):1159-1165.

89. Santos AB, Andrade NM, Brandão LG, Cernea CR. Which features of advanced head and neck basal cell carcinoma are associated with perineural invasion? *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017 Jan-Feb;83(1):94-97.

90. Hill MJ, Hoegler KM, Zhou AE, Snow CR, Khachemoune A. A systematic review of the incidence of basal cell carcinoma with perineural invasion: conventional pathology versus Mohs micrographic surgery. *Arch Dermatol Res.* 2022 Apr 25.

91. Lupu M, Caruntu C, Popa MI, Voiculescu VM, Zurac S, Boda D. Vascular patterns in basal cell carcinoma: Dermoscopic, confocal and histopathological perspectives.

Oncol Lett. 2019 May;17(5):4112-4125.

92. Bedlow AJ, Stanton AW, Cliff S, Mortimer PS. Basal cell carcinoma--an in-vivo model of human tumour microcirculation? *Exp Dermatol*. 1999 Jun;8(3):222-6.

93. Gill M, Sahu A, Alessi-Fox C, Cordova M, Gonzalez S, Iftimia N, Aleissa S, Navarrete-Dechent C, Dusza S, Rossi A, Marghoob AA, Rajadhyaksha M, Chen CJ. Angulated small nests and cords: Key diagnostic histopathologic features of infiltrative basal cell carcinoma can be identified using integrated reflectance confocal microscopy-optical coherence tomography. *J Cutan Pathol*. 2021 Jan;48(1):53-65.

94. Niculet E, Tatu AL. Comment on "Correlation of basal cell carcinoma subtype with histologically confirmed subclinical extension during Mohs micrographic surgery: A prospective multicenter study". *J Am Acad Dermatol*. 2022 Jul;87(1):e49-e50.

95. Breslow's depth [Internet]. Wikipedia, the free encyclopedia; Edited on February 2023 [cited 2023 Feb 17]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Breslow%27s_depth.

96. Yildiz P, Aung PP, Milton DR, Hruska C, Ivan D, Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Torres-Cabala C, Prieto VG. Measurement of Tumor Thickness in Cutaneous Squamous Cell Carcinomas: Do the Different Methods Provide Better Prognostic Data? *Am J Dermatopathol*. 2020 May;42(5):337-342.

97. Ogino S, Nosho K, Irahara N, Meyerhardt JA, Baba Y, Shima K, Glickman JN, Ferrone CR, Mino-Kenudson M, Tanaka N, Dranoff G, Giovannucci EL, Fuchs CS. Lymphocytic reaction to colorectal cancer is associated with longer survival, independent of lymph node count, microsatellite instability, and CpG island methylator phenotype. *Clin Cancer Res*. 2009 Oct 15;15(20):6412-20.

98. Cole SJ, Howes R, Meehan C, Cole R. High-risk basal cell carcinoma excision in primary care: a retrospective observational study of compliance with NICE guidance. *BMJ Open*. 2019 Feb 22;8(11):e023299.