

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

Dezvoltarea a noi markeri în carcinomul scuamos de piele

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. Ioan-Petre Florescu

Student doctorand

Dr Anamaria Grigore

2024

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	4
MULȚUMIRI	5
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	6
INTRODUCERE	7
STADIUL ACUTAL AL CUNOAȘTERII	9
1. NOȚIUNI GENERALE DESPRE PIELE	9
1.1. STRUCTURA ȘI DEZVOLTAREA EMBRIOLOGICĂ A PIELII	9
1.1.1. Epidermul.....	9
1.1.2. Melanocitele.....	14
1.2. NOȚIUNI GENERALE DESPRE ANATOMIA CAPULUI ȘI GĂTULUI.....	16
1.2.1. Planurile fasciale	16
1.2.2. Ligamentele feței.....	18
1.2.3. Nervul facial.....	19
1.2.4. Scalpul	23
2. ETIOPATOGENIA CANCERELOR CUTANATE	24
2.1. CARCINOMUL SCUAMOCELULAR	25
2.1.1. Epidemiologie	25
2.1.2. Factori de risc.....	26
2.1.3. Etiopatogenie	28
2.1.4. Aspect clinic.....	29
2.1.5. Aspect histopatologic	31
2.1.6. Diagnosticul diferențial	32
2.1.7. Riscul de recurență și metastazare	33
2.1.8. Tratament	33
2.2. CARCINOMUL BAZOSCUAMOS	36
2.2.1. Epidemiologie	38
2.2.2. Factori de risc.....	38
2.2.3. Etiopatogenie	39
2.2.4. Aspecte clinice	41
2.2.5. Aspecte histopatologice	42
2.2.6. Riscul de recurență și de metastazare.....	42
2.2.7. Tratament	43
CONTRIBUȚIE PERSONALĂ	51
3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVELE GENERALE	51
3.1. CONTEXTUL STUDIULUI	51
3.2. OBIECTIVELE CERCETĂRII	51
4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII	53
4.1. DESIGNUL STUDIULUI	53
4.2. VARIABLE STUDIATE	53
4.3. COLECTAREA ȘI PRELUCRAREA DATELOR	54
4.4. ANALIZA STATISTICĂ.....	54
4.5. ETICA ȘI CONȘIȚĂMÂNTUL INFORMAȚIONAL	54

4.6.	STUDIUL 1. ROLUL CUMULATIV AL RADIAȚIILOR ULTRAVIOLETE ÎN ÎNȚIEREA ȘI DEZVOLTAREA PROCESULUI DE CARCINOGENEZĂ PRIN AGRESIUNEA PIELII, ÎMBĂTRÂNIRE, IMUNOSENESCENȚĂ ȘI INFLAMAȚIE ..	55
4.6.1.	Introducere	55
4.6.2.	Rezultate	55
4.6.3.	Discuții.....	93
4.6.4.	Concluzii	95
4.7.	STUDIUL 2. ANALIZA COMPARATIVĂ A DATELOR CLINICE ȘI PARACLINICE ÎN FUNCȚIE DE TIPUL DE CARCINOM CUTANAT	96
4.7.1.	Introducere	96
4.7.2.	Rezultate	97
4.7.3.	Discuții.....	105
4.7.4.	Concluzii	107
4.8.	STUDIUL 3. ANALIZA COMPARATIVĂ A METODEI CHIRURGICALE DE ÎNCHIDERE ALESE ÎN FUNCȚIE DE VÂRSTĂ, DIMENSIUNEA TUMORALĂ ȘI TIPUL TUMORAL.....	108
4.8.1.	Introducere	108
4.8.2.	Rezultate	108
4.8.3.	Discuții.....	118
4.8.4.	Concluzii	118
	CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	120
	BIBLIOGRAFIE	123

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Anamaria Grigore** et al. Basosquamous carcinoma: an overview of actual protocol and the importance of basal and squamoid component. Romanian Journal of Military Medicine, Vol. 125, anul 2022, Nr. 3, pag. 391-400; doi: 10.55453/rjmm.2022.125.3.6
https://revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2022/08/rmm_v3/ORIGINAL/Basosquamous%20carcinoma%20an%20overview%20of%20actual%20protocol%20and%20the%20importance%20of%20basal%20and%20squamoid%20components.pdf
2. **Anamaria Grigore** et al. Aesthetic principles in nasal reconstruction after squamous cell carcinoma resection. Romanian Journal of Military Medicine, Vol. 126, anul 2023, Nr. 3, pag. 312-316; doi: 10.55453/rjmm.2023.126.3.11
<https://revistamedicinamilitara.ro/wp-content/uploads/2023/02/RJMM-vol-CXXVI-nr-3-din-2023-part-11.pdf>
3. **Anamaria Grigore** et al. The immune response of cutaneous basosquamous- and squamous-cell carcinoma associated with sun exposure. Current Oncology, Vol. 31, anul 2024, Nr. 5, pag. 2481-2487, doi: 10.3390/currenco131050185. PMID 38785466; PMCID: 11120243. IF 2.8 (2023)
<https://www.mdpi.com/2770154>

INTRODUCERE

În ultimele decenii, incidența carcinoamelor cutanate, inclusiv a celor scuamoase și bazoscuamoase, a crescut considerabil[1]. Acest fenomen este observat atât în practica clinică, cât și în studiile de specialitate. Studiul de față își propune să înțeleagă mecanismele moleculare care stau la baza apariției și progresiei acestor tipuri de cancer. O mai bună înțelegere a etiopatogeniei cancerelor de piele poate contribui semnificativ la îmbunătățirea managementului acestei patologii, reducerea incidenței și a ratei de recidivă, scăderea agresivității tumorilor și, implicit, la elaborarea de noi linii de tratament care să scadă costurile de spitalizare[2]. Carcinomul bazoscuamos (BSC), cunoscut și sub denumirea de carcinom bazocelular metatipic, reprezintă un subtip distinct de carcinom bazocelular (BCC) care prezintă o combinație de caracteristici clinice, dermatoscopice și histologice ale ambelor tipuri de cancer: BCC și carcinomul scuamos cutanat (CSCC), incluzând o zonă de tranziție. Se consideră că BSC începe ca un BCC care suferă modificări genetice și epigenetice, ducând la diferențierea scuamoasă printr-o tranziție de la celule bazale la celule scuamoase [3]. Cunoscut pentru invazivitatea sa locală, rata ridicată de recurență și potențialul metastatic, BSC este considerat una dintre cele mai agresive forme de BCC.

Studiul pornește de la ipoteza că există o legătură strânsă între procesul de îmbătrânire a pielii, expunerea la soare, inflamație, răspunsul imun și apariția cancerelor de piele[4]. Îmbătrânirea pielii produce modificări structurale semnificative, inclusiv în funcția de apărare. Expunerea la soare generează inflamație locală, care poate stimula procesul de apariție și progresie a cancerelor de piele, generând totodată un răspuns imun specific.

Pentru a verifica aceste ipoteze, studiul a folosit analize uzuale de laborator, recoltate din sângele periferic, pentru a evalua răspunsul imun și inflamația. Markerii de inflamație nespecifică, precum viteza de sedimentare a eritrocitelor (VSH), și elementele din hemoleucogramă, cum ar fi valoarea procentuală a limfocitelor și rapoartele NLR (raportul de neutrofile la limfocite), MLR (raportul de monocite la limfocite) și PLR (raportul de trombocite la limfocite), au fost analizați pentru a susține aceste ipoteze.

NLR este un marker inflamator utilizat recent în diagnosticarea, prognosticul și evaluarea severității diverselor boli, inclusiv a cancerelor[5]. Neutrofilele, fiind celule imune esențiale, joacă un rol crucial în inflamație, în timp ce limfocitele sunt fundamentale pentru funcția

imună. NLR este considerat un indice de evaluare a răspunsului inflamator sistemic și are implicații valoroase în diagnosticarea și prognosticul bolilor reumatice și a cancerelor. Studiile clinice retrospective au demonstrat că NLR din sângele periferic este un marker inflamator simplu și accesibil, capabil să prezică prezența bolilor reumatice și a cancerelor[6]. MLR este un alt marker inflamator care a fost investigat pentru valoarea sa prognostică în cancer. Monocitele sunt implicate în procesele de inflamare și remodelare tisulară asociate cu progresia cancerului. Studiile au arătat că un MLR crescut poate indica o agresivitate tumorală crescută și un prognostic nefavorabil în cazul carcinoamelor cutanate scuamoase și bazoscuamoase[7]. PLR este utilizat ca marker prognostic în cancer, trombocitele jucând un rol important în coagulare, inflamație și angiogeneză. Un PLR crescut poate reflecta un microambient tumoral proinflamator și proangiogenic, favorabil creșterii tumorale și metastazării. Studiile sugerează că un PLR crescut este asociat cu un prognostic nefavorabil în diverse tipuri de cancer, inclusiv în carcinoamele cutanate[8]. Carcinoamele cutanate scuamoase (CSCC) și bazoscuamoase (BSC) sunt printre cele mai frecvente tipuri de cancer de piele. CSCC sunt mai agresive decât BSC și au un risc mai mare de metastazare. Inflamația joacă un rol crucial în patogeniza și progresia CSCC. Markerii inflamatori, cum ar fi NLR, MLR și PLR, au fost studiați în SCC și s-a constatat că valorile crescute ale acestor rapoarte sunt asociate cu o tumorală mai agresivă și un prognostic mai prost[9].

În cazul BSC, deși sunt de obicei mai puțin agresive și rar metastazează, inflamația cronică și markerii inflamatori pot influența și evoluția acestor tumori[10]. Studiile limitate au investigat raporturile NLR, MLR și PLR în BCC, dar rezultatele sugerează că aceste rapoarte pot avea valoare prognostică și în BSC, similar cu CSCC[11].

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

1. NOȚIUNI GENERALE DESPRE PIELE

Pielea este un organ complex ce reprezintă o barieră importantă în fața mediului înconjurător, permițând în paralel comunicarea cu acesta. În ansamblul ei, pielea trebuie privită ca fiind mai mult decât un strat inert, nepenetrabil în fața agresiunilor provenite din mediul extern, fiind mai degrabă o structură complexă, dinamică, alcătuită din celule, țesuturi și elemente de matrice care mediază o serie de roluri vitale. Dintre acestea, cele mai importante sunt funcția de barieră

fizică, funcția de protecție împotriva agenților infecțioși, termoreglarea, percepția senzației, protecția împotriva razelor ultraviolete, repararea și regenerarea țesuturilor lezate, realizarea aspectului individual al fiecărei persoane. Toate aceste roluri ale pielii sunt realizate cu ajutorul unuia sau mai multor straturi principale care o compun. Astfel, principalele straturi ale pielii sunt: epidermul, dermul și hipodermul. Aceste straturi sunt, în fapt, interdependente unul față de celălalt, fiecare dintre ele fiind conectat cu structurile înconjurătoare în vederea reglării funcției și a structurii normale la nivel celular, molecular și de țesut[12]

Epidermul este stratul exterior al pielii, caracterizat prin regenerare constantă. Acesta conține unități pilosebacee, unghii și glande sudoripare. Grosimea epidermului variază între 0.4 și 1.5 mm, iar pielea totală are o grosime cuprinsă între 1.5 și 4 mm. Epidermul este format în principal din keratinocite, care sunt organizate în patru straturi: bazal, spinos, granular și cornos. Aceste celule se diferențiază de la celule bazale proliferative la keratinocite complet diferențiate, formând stratul cornos keratinizat, cel mai superficial strat al pielii. Melanocitele sunt celule pigmentare derivând din creasta neurală, responsabile pentru sinteza melaninei. Ele se găsesc în epiderm, foliculi piloși, iris, urechea internă și alte structuri. La nivel cutanat, melanocitele sunt situate în stratul bazal, formând unitatea epidermo-melanocitară prin asocierea cu keratinocitele. Aceste celule sunt esențiale pentru fotoprotecție și pigmentarea pielii[13].

Pielea nu este doar un strat inert, ci o structură dinamică și complexă, alcătuită din celule și țesuturi care îndeplinesc o varietate de funcții esențiale pentru organism. Epidermul și melanocitele joacă un rol crucial în protecția, regenerarea și aspectul pielii, demonstrând complexitatea și importanța acestui organ în menținerea sănătății și homeostaziei corpului uman[14].

Anatomia feței este complexă și variată, fiind compusă din mai multe straturi de țesuturi moi, inclusiv pielea, țesutul adipos subcutanat, fascia superficială (sistemul musculoaponevrotic superficial - SMAS), mușchii mimicii și straturile de țesut profund. Aceste straturi diferă în funcție de regiune, lipsind stratul de țesut adipos subcutanat la pleoape, buze și nas. Fascia superficială include mușchiul platisma, fascia facială superficială, fascia temporoparietală și aponevroza epicraniană, fiind responsabilă de mimica feței. Fascia profundă acoperă mușchii masticatori, glandele salivare și principalele structuri neurovasculare[15].

SMAS este un țesut fascial sub țesutul adipos subcutanat care leagă fasciile musculare de derm și transmite contracțiile musculare către piele. SMAS variază în grosime și structură în diferite regiuni ale feței și gâtului. La nivelul glandei parotide și obrazului, SMAS este gros și continuu, dar se subțiază și devine dificil de distins în zona obrazilor. În zona temporală, SMAS se separă în fibre ce conțin țesut adipos, iar la pleoapa inferioară există variații anatomice în structura SMAS[16].

Ligamentele feței, cum ar fi cele zigomatice și mandibulare, ancorează pielea feței și previn lăsarea țesuturilor moi. Există mai multe ligamente importante, inclusiv ligamentele temporale și supraorbitale[17].

Nervul facial, un nerv cranian motor, iese prin foramenul stilo-mastoidian și se ramifică în glanda parotidă. Traseul și ramurile nervului facial sunt esențiale în funcționarea mușchilor mimicii și în intervențiile chirurgicale, având o importanță deosebită în evitarea leziunilor în timpul operațiilor. Ramurile nervului facial includ ramurile frontale (temporale), zigomatice, bucale, mandibulare marginale și cervicale, fiecare având un traseu și o funcție specifică în inervarea mușchilor feței. Există opt zone de pericol în zona capului și a gâtului unde nervii motori sau senzoriali sunt mai superficiali și trebuie evitate în timpul intervențiilor chirurgicale[17].

2. Etiopatogenia cancerelor cutanate

Carcinogeneza este un proces complex, multi-etapizat, care implică acumularea de modificări genetice inițial izolate într-o singură celulă. Aceste modificări afectează căi critice în reglarea diviziunii celulare, senescentei, apoptozei și interacțiunilor celulare. Tumorile sunt caracterizate de:

- Autonomia în fața semnalelor de creștere prin activarea oncogenelor.
- Evitarea apoptozei prin inactivarea genei p53.
- Lipsa răspunsului la semnalele de inhibare a proliferării.
- Potențial nelimitat de replicare datorită activării telomerazei.
- Angiogeneza indusă de factorii de creștere vasculari endoteliali.
- Metastazarea prin inactivarea moleculelor de adeziune celulară[13]

Reglarea ciclului celular este realizată de ciclone, kinaze dependente de ciclone (CDK) și inhibitori ai CDK (CKI). În carcinoame, modificările frecvente implică ciclonele, CKI, p53 și Rb, în timp ce modificările CDK sunt rare[18]. Radiațiile UV sunt un factor de risc major pentru carcinoamele cutanate și melanomul malign. Spectrul UV (100-400 nm) este împărțit în UVA, UVB și UVC. UVA ajung în straturile profunde ale pielii, generând specii reactive de oxigen și denaturând ADN-ul. UVB sunt absorbite în epiderm, inducând dimeri pirimidinici și alte leziuni ADN. Aceste daune ADN, dacă nu sunt reparate, duc la mutații și cancer. Mutații ai p53 sunt prezenți în peste 90% dintre carcinoamele scuamocelulare și în aproximativ 50% dintre epiteliomele bazocelulare, fiind responsabili de rezistența la apoptoză[6]. Carcinomul scuamocelular este al doilea cel mai frecvent cancer cutanat după carcinomul bazocelular. În SUA sunt diagnosticate anual circa un milion de cazuri. Incidența carcinomului scuamocelular a crescut, iar raportul dintre carcinomul bazocelular și cel scuamocelular este acum de 1:1, în contrast cu 3:1 în trecut[19]. Predomină la bărbați peste 50 de ani cu piele deschisă și istoric de expunere la UV. Riscul pe durata vieții pentru persoanele de rasă albă este de aproximativ 15%, influențat de expunerea crescută la UV și de speranța de viață mai mare. Incidența crește la pacienții imunosupresați, care dezvoltă subtipuri agresive de carcinom scuamocelular. Majoritatea carcinoamelor scuamocelulare se dezvoltă din leziuni precursore precum boala Bowen sau keratoza actinică[20]. Principalul factor de risc, având o relație directă cu incidența carcinomului scuamocelular. Este mai frecvent la ecuator și printre veteranii expuși la soare în timpul celui de-al Doilea Război Mondial. Expunerea la UVB și terapia pe termen lung cu psoralen și UVA cresc semnificativ riscul[21]. Există o corelație între expunerea la radiații ionizante și carcinomul scuamocelular, mai ales în cazul persoanelor predispoze la arsuri solare. Hidrocarburile aromatice și arsenicul sunt cei mai importanți. Fumatul și consumul de alcool cresc riscul de carcinom scuamocelular în cavitatea bucală. Imunosupresia cronică crește incidența carcinomului scuamocelular, mai ales în ariile expuse la soare. Pacienții transplantați au un risc de 18 ori mai mare. Incidența crește și la pacienții cu leucemie sau limfom. Carcinomul scuamocelular este asociat cu cicatrici post-arsură, ulceratii cronice, și patologii inflamatorii cronice care duc la cicatrizare[22].

Comparativ cu carcinomul scuamos și bazocelular, carcinomul bazoscuamos (BSC) beneficiază de o literatură relativ redusă. Carcinomul bazoscuamos este considerat o formă agresivă de carcinom bazocelular, având un risc crescut de recurență și metastazare. Primele

mențiuni în literatură datează din 1827, când Jacob a descris pentru prima dată ulcerul dat de rozătoare[23]. În 1894, un anatomopatolog britanic de la Colegiul Regal al Chirurgilor a descris acest tip de tumoră ca având trăsături atât de carcinom bazocelular, cât și de carcinom scuamos. În 1900 și 1903, Krompecher a definit cel mai bine tumorile bazocelulare ca „Basalzellenkrebs”. În 1910, McCormack a documentat cazuri de ulcere de rozătoare, evidențiind caracteristicile mixte ale tumorilor. McCormack a continuat să publice și în 1921 alte cazuri similare. Între 1915 și 1924, Montgomery a analizat 119 cazuri consecutive de epitelioame tegumentare, descoperind că 12.6% dintre acestea aveau trăsături „tranzitionale”[24]. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit în 2005 carcinomul bazoscuamos ca o „tumoră cu creștere infiltrativă, cu zone de keratinizare și/sau formare de punți intercelulare, în cadrul unei reacții stromale proliferative prototipice”. În clasificarea OMS, BSC este considerat un carcinom bazocelular cu diferențiere scuamoasă, iar Rețeaua Națională Comprehensivă a Cancerului îl clasifică drept o variantă a carcinomului scuamos din cauza prognosticului și riscului ridicat de recurență și metastazare. Carcinomul bazoscuamos este frecvent la bărbați vârstnici caucazieni, în special în zone expuse la soare. Radiația UV este un factor de risc major. În Germania, carcinomul scuamocelular și precursorii săi sunt recunoscuți ca boli ocupaționale în cazul expunerii intense la soare, dar carcinomul bazocelular nu este inclus în această categorie. Deși studiile epidemiologice nu pot stabili o relație cauzală clară, există dovezi că expunerea prelungită la soare poate contribui la dezvoltarea BSC[25].

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Carcinoamele cutanate, în special cele de tip bazoscuamos și scuamos, reprezintă o preocupare majoră în domeniul medical datorită prevalenței crescute și impactului semnificativ asupra calității vieții pacienților. Acest studiu se concentrează, pe de-o parte, asupra carcinomului scuamos de piele, cât și pe carcinomul bazoscuamos, un tip specific cu caracteristici distincte și implicații terapeutice importante.

Studiul de față se bazează pe o abordare retrospectivă observațională descriptivă, având ca obiectiv identificarea și analiza markerilor moleculari asociați carcinoamelor scuamoase și bazoscuamoase de piele. Prin analiza pacienților diagnosticați cu carcinom bazoscuamos și scuamos în cadrul Secției de Chirurgie Plastică a Spitalului Universitar de Urgență București,

în perioada 2019-2021, acest studiu dorește să aducă contribuții semnificative în înțelegerea patologiei acestor leziuni cutanate.

Decizia de a include pacienții diagnosticați cu carcinoame bazoscuamoase în studiul acesta derivă din observații ale literaturii de specialitate, care indică o pondere relativ mică a acestui tip de carcinom în comparație cu carcinomul scuamos. Această alegere se bazează pe ipoteza că, în ciuda prevalenței aparent mai scăzute, carcinomul bazoscuamos ar putea avea o incidență în creștere, fapt ce ar putea fi evidențiat prin analiza detaliată a pacienților incluși în studiu. Cu toate acestea, carcinomul bazoscuamos este slab definit, are o pondere variabilă de celule scuamoase, iar acest lucru îi influențează agresivitatea. În viitor, carcinomul bazoscuamos ar putea fi inclus mai degrabă în categoria carcinoamelor scuamoase, și ar putea fi abordat și tratat ca o entitate distinctă.

Studiul a fost conceput ca o cercetare retrospectivă observațională descriptivă, desfășurată în cadrul Secției de Chirurgie Plastică a Spitalului Universitar de Urgență București, în perioada 2019-2021. Au fost incluși toți pacienții internați, consecutiv, în secția menționată, la care diagnosticul histopatologic a confirmat prezența carcinomului cutanat de tip scuamos sau bazoscuamos. Numărul total de pacienți incluși în studiu a fost de 132.

Totalitatea datelor colectate de la pacienții cu carcinoame bazoscuamoase și scuamoase a fost centralizată într-o bază de date creată cu ajutorul Microsoft Excel; pentru analiza statistică s-a folosit IBM SPSS Statistic 29.0.1.0 (IBM Corporation, USA, 2023).

Testul t-student pentru grupuri independente a fost utilizat pentru comparația datelor, indiferent de distribuția acestora, deoarece grupurile au fost mai mari de 20 de pacienți. O valoare a $p < .05$ a fost considerată semnificativă statistic. Pentru variabilele categoricale a fost aplicat testul Pearson Chi-pătrat pentru a determina dacă este o diferență semnificativă statistic ($p < .05$) între frecvențele așteptate și cele observate în cele două grupuri.

Toate datele statistice au fost raportate conform celor mai recente recomandări la momentul redactării lucrării ale Asociației Americane de Psihologie (APA).

Studiul a fost efectuat conform principiilor Declarației de la Helsinki și a fost aprobat de Comitetul de Etică al Spitalului Universitar de Urgență București. Toți pacienții au furnizat consimțământ informat înainte de includerea în studiu.

Studiul 1. Rolul cumulativ al radiațiilor ultraviolete în inițierea și dezvoltarea procesului de carcinogeneză prin agresiunea pielii, îmbătrânire, imunosenescență și inflamație

Procesul de îmbătrânire este marcat de progresia modificărilor fiziologice, ce duc la declinul funcțiilor biologice celulare, tisulare, viscerale, sau ale întregului organism; în final, acest proces este asociat cu o susceptibilitate la boli și deces[26]. Procesul inflamator cronic ce se asociază îmbătrânirii reprezintă un mecanism cheie ce duce la bolile „bătrâneții”. Inflamația subclinică, la un nivel mic, duce la suprastimularea sistemului imunitar și crește mortalitatea și morbiditatea în rândul vârstnicilor[27]. Există din ce în ce mai multe studii și cercetări ce arată existența unei relații bidirecționale între procesul fiziologic de îmbătrânire și modificările sistemului imunitar, proces ce poartă numele de imunosenescență[28]. Acest proces este, de fapt, o consecință a îmbătrânirii, și este reprezentat de declinul gradual al funcțiilor celulelor imunitare și capacității corpului de a se apăra în fața patogenului. Imunosenescența, ce duce la incapacitatea organismului de a se apăra, merge mai departe până la a stimula constant sistemul imunitar, pe baza unui feedback negativ. Acest fapt determină apariția inflamației sistemice subclinice[11]. Important pentru studiul de față este faptul că, în literatură, s-a demonstrat importanța imunosenescenței în mai multe boli specifice, precum cea aterosclerotică, dar și în vindecarea rănilor, repararea țesuturilor, și capacitatea organismului de a se apăra în fața agenților stresori[29]. Există excepții bune, precum în cazul tumorilor incipiente, în care activarea oncogenelor stimulează senescența celulară și duce la inhibarea progresiei tumorale. Cu siguranță, acest mecanism este învins într-un final, iar lipsa unui sistem imunitar competent duce întocmai la dezvoltarea, mai departe, a tumorii[5].

În cadrul acestui studiu, am analizat impactul pe care îl poate avea mediul de proveniență al pacientului asupra tipului tumoral pe care îl va dezvolta, iar ulterior am căutat diferențele ce apar între aceste categorii de pacienți în ceea ce privește markerii moleculari.

Rezultatele studiului 1.

În cadrul studiului efectuat, distribuția pacienților a arătat că 53% dintre aceștia au fost de sex masculin, iar 47% de sex feminin. Predominanța pacienților a fost observată în intervalele de vârstă 70-79 ani (37,9%) și 80-89 ani (30,3%). Deși procentul este mic, pacienții cu vârsta de peste 90 de ani au fost mai bine reprezentați decât cei cu vârsta sub 60 de ani (9,1% față de 8,4%). Majoritatea pacienților de sex masculin și feminin aveau vârste cuprinse între 70 și 79 de ani. Cu toate acestea, s-a remarcat o diferență semnificativă între procentul de femei de peste

90 de ani (6,8%) și cel de bărbați (2,3%). În ceea ce privește mediul de proveniență, 52% dintre pacienți proveneau din mediul rural, iar 48% din mediul urban. Un procent de 80% dintre pacienți a raportat un nivel ridicat de expunere la radiația solară pe parcursul vieții, în timp ce doar 20% au avut o expunere scăzută. Diagnosticul predominant a fost cel de BSC, întâlnit la 67% dintre pacienți, în timp ce 33% au fost diagnosticați cu CSCC. În cazul a 80% dintre pacienți, formațiunile tumorale au fost localizate la nivelul capului și gâtului. Un procent egal de 8% dintre pacienți a prezentat carcinom la nivelul extremităților inferioare și superioare, iar 4% au avut formațiuni cu alte localizări. Distribuția în funcție de mediul de proveniență și sex a relevat că 53% dintre bărbați proveneau din mediul urban și 47% din mediul rural. La femei, 42% proveneau din mediul urban și 58% din mediul rural. Analizând localizarea carcinomului și sexul pacienților, s-a observat că 51% dintre cei cu carcinom la nivelul capului și gâtului erau bărbați, iar 49% femei. La nivelul extremităților inferioare, 70% dintre pacienți erau bărbați și 30% femei. Carcinoamele de la extremitățile superioare au fost distribuite egal între sexe, în timp ce 60% dintre carcinoamele cu alte localizări erau la bărbați și 40% la femei. În funcție de tipul carcinomului, 70% dintre bărbați au fost diagnosticați cu CSCC și 30% cu BSC. La femei, 62,9% au avut CSCC, iar 37,1% BSC. Expunerea la radiația solară a fost înaltă pentru 77% dintre bărbați și 84% dintre femei, în timp ce expunerea scăzută a fost raportată de 23% dintre bărbați și 16% dintre femei. Pacienții din mediul urban au avut o expunere semnificativă la soare în proporție de 73%, față de 87% în mediul rural. Această diferență a fost semnificativă statistic. În plus, toți pacienții cu expunere ridicată la radiația solară au avut carcinom la nivelul capului și gâtului. Dintre cei cu expunere scăzută, 38% au avut formațiuni la extremitățile inferioare și alte localizări, iar 23% la extremitățile superioare. Aceste diferențe au fost, de asemenea, semnificative statistic. În ceea ce privește tipul carcinomului și expunerea la radiația solară, 67,9% dintre pacienții cu expunere ridicată au avut CSCC și 32,1% BSC. La expunerea scăzută, 38,5% dintre pacienți au avut BSC, dar diferențele nu au fost semnificative statistic.

Nivelul VSH (viteza de sedimentare a hematiilor) a fost normal la 53% dintre bărbați și 73% dintre femei. Un nivel crescut al VSH a fost observat la 47% dintre bărbați și 27% dintre femei, cu diferențe semnificative statistic. La pacienții cu carcinom BSC, 75% au avut un nivel normal al VSH, comparativ cu 56% la cei cu CSCC, unde 44% au avut un VSH crescut, aceste diferențe fiind semnificative statistic. Pacienții din mediul urban au prezentat un nivel normal al VSH în proporție de 56%, comparativ cu 44% în mediul rural. Nivelul crescut al VSH a fost observat la 34% dintre pacienții din mediul urban și 66% dintre cei din mediul rural, diferențele fiind semnificative statistic. În ceea ce privește nivelul fibrinogenului, 71% dintre bărbați și 79%

dintre femei au avut un nivel normal. Valoarea medie a VSH a fost de 23,58 mm/h la bărbați și de 27,58 mm/h la femei, fără diferențe semnificative. Valoarea medie a fibrinogenului a fost de 371,20 mg/dL la bărbați și de 361,51 mg/dL la femei, diferențele fiind nesemnificative. Procentul de limfocite a fost semnificativ mai mare la femei (25,38%) comparativ cu bărbații (21,89%). Numărul mediu al limfocitelor a fost de 1,67 la bărbați și 1,95 la femei, iar numărul mediu al trombocitelor a fost de 229,91 la bărbați și 261,04 la femei, diferențele fiind semnificative statistic. Valoarea medie a raportului limfocite/monocite a fost mai mare la femei (3,61) comparativ cu bărbații (2,82), diferențele fiind semnificative statistic. Valoarea medie a glicemiei a fost de 116,23 mg/dL la bărbați și de 111,69 mg/dL la femei, fără diferențe semnificative. Diametrul mediu al tumorii a fost de 28,07 mm la bărbați și de 24,49 mm la femei, fără diferențe semnificative.

Discuții

După cum se poate observa în subcapitolul de rezultate, distribuția în funcție de sex în lot a fost aproape egală. Cei mai mulți pacienți participanți la studiu au fost vârstnici, cu un procent de 77.3% din pacienți cu vârsta mai mare de 70 de ani. Aceste rezultate sunt în concordanță cu cele din literatură. Un studiu Finlandez realizat pe 774 de pacienți cu tumori cutanate a arătat că doar 15.4% din pacienți au avut vârsta mai mică de 70 de ani, cei mai mulți având vârsta între 70 și 79 de ani (30.7%), respectiv 80-89 de ani (41.7%)[30]. Acest lucru este important, cu atât mai mult cu cât există studii care au demonstrat că vârsta pacienților influențează vârsta medie de supraviețuire de la diagnosticul tumorii[31]. Nu au existat diferențe semnificative între bărbați și femei în ceea ce privește categoria de vârstă, ambele sexe având o frecvență similară în categoriile de vârstă bătrâne. De asemenea, se observă o distribuție aproape egală în ceea ce privește mediul de proveniență al pacienților. Cu toate acestea, evaluarea lotului în funcție de expunerea la soare arată clar o predominanță a pacienților ce au avut un grad de expunere înalt, indiferent de mediul din care au provenit (80%). Au existat diferențe semnificative statistic în funcție de mediu, ceea ce confirmă ipoteza la care ne așteptăm, și anume că pacienții care provin din mediul rural sunt mult mai expuși la soare decât cei care provin din mediul urban. Nu au existat totuși diferențe semnificative între expunerea la soare a bărbaților și a femeilor.

Mergând mai departe în analiză, distribuția tipurilor de carcinoame a fost aproximativ egală în grupurile de expunere la soare, ceea ce demonstrează că, în acest lot, expunerea la soare nu a influențat tipul de carcinom cu care s-au prezentat pacienții. Studiul literaturii

disponibile nu a găsit vreun articol care să demonstreze o diferență clară în ceea ce privește incidența BSC, respectiv CSCC, în funcție de gradul de expunere la soare. Se știe de decenii bune că expunerea la soare determină modificări acute ale pielii, precum arsuri, eritem, edem dureros și fotodermatoză, dar și modificări cronice mai serioase, precum keratoza actinică și carcinoamele cutanate: bazocelular, bazoscuamos, scuamocelular și melanomul malign. Populația cea mai afectată de expunerea la soare este reprezentată de muncitorii din mediul rural, construcții și livrare[32]. Un studiu al lui Hammont et al. a arătat că există profesii cu risc crescut de a dezvolta cancer de piele, precum constructorii, grădinarii și lucrătorii la drumuri și poduri[33]. Deși studiul acesta nu a demonstrat o diferență clară între gradul de expunere la soare și tipul carcinomului, s-a demonstrat totuși o diferență clară între mediile de proveniență și expunerea la soare, precum și gradul de expunere la soare crescut în lot, ceea ce arată o influență clară a radiației ultraviolete și în acest lot, în special în cazul persoanelor din mediul rural. Datele din literatură arată o nevoie la nivel European de a crește gradul de atenție pe care îl acordăm protecției solare în cazul persoanelor ce lucrează în mediul liber, în special ghidurilor montane și fermierilor[34].

Inițial, în analiza statistică a variabilelor din lot, am căutat diferențele în ceea ce privește analizele de laborator între bărbați și femei. Astfel, am descoperit că pacientele de sex feminin au avut un procent mai mare de limfocite, alături de un număr absolut mai mare de limfocite și trombocite, cât și un raport limfocite/monocite mai mare, comparativ cu pacienții de sex masculin.

Mai departe, analiza statistică a demonstrat un nivel al VSH mai mare în grupul pacienților din mediul rural, deci cu o prevalență a expunerii la soare mai crescută, decât a celor din mediul urban. De asemenea, acest lucru s-a corelat și cu o dimensiune a tumorii mai mare, diferență ce a fost semnificativă statistic, iar în valoare absolută se pot observa diferențe clare, între 22.86 ± 13.24 mm în mediul urban, versus 29.50 ± 21.96 mm în mediul rural.

În continuare, analiza statistică a relevat o diferență semnificativă statistic între procentul de limfocite al pacienților cu expunere la soare mare, ce a fost mai mare decât al celor cu expunere la soare mică. În contrast, raportul NLR a fost mai mare la cei cu expunere la soare mică, ceea ce a fost analizat mai departe, pentru a căuta ce celule au fost în valoare mai mare. Analiza statistică a demonstrat că numărul de neutrofile a fost mai mare, ceea ce arată, în continuare, un procent limfocitar mai scăzut la cei cu expunere la soare mai mică.

Cercetarea literaturii disponibile a găsit studii ce au evaluat evoluția tumorilor prin secvențierea cancerelor stabilite. Spre exemplu, un studiu a demonstrat existența a sute de clone în evoluție pe centimetru pătrat de piele, dar chiar o frecvență și mai mare a clonelor mutate pe pielea expusă la soare[35]. De asemenea, există studii ce au arătat rolul markerilor inflamatori (fibrinogenul și VSH crescut) nu doar în procesele de coagulare sau de răspuns la inflamația acută sistemică, ci și în carcinogeneză. Cum și în studiul nostru s-a descoperit o frecvență mai crescută a fibrinogenului și VSHului crescut la pacienții cu un grad de expunere la soare mai mare, putem deduce că, și în acest studiu, acești doi markeri de laborator ar putea pune baza utilizării lor ca markeri de prognostic, în viitor[36]. Această teorie a dezvoltării carcinoamelor pe un fond inflamator a fost ridicată încă din 1828. În 1863, Virchow descrie pentru prima dată prezența leucocitelor la nivelul tumorilor, și legătura dintre procesul de carcinogeneză și inflamație[37]. Studii ulterioare au arătat că răspunsul inflamator sistemic este implicat, deopotrivă, în apariția carcinogenezei și dezvoltarea sa. Nivelurile de fibrinogen crescute, și valoarea crescută a VSH au fost studiate intens în alte tipuri de cancer, dar nu și în cele cutanate. Studiul de față pune, astfel, bazele cercetării acestor markeri în viitor și în cancerele cutanate, și utilizarea lor pe viitor ca markeri de prognostic[38].

Concluzii

1. **Profilul pacienților participanți la studiu:** Majoritatea pacienților studiați sunt vârstnici, cu 77.3% având vârsta peste 70 de ani. Acest aspect se aliniază cu rezultatele unui studiu finlandez pe pacienți cu tumori cutanate. De asemenea, distribuția în funcție de sex a fost aproape egală, iar expunerea la soare a fost predominantă în rândul pacienților, cu 80% având un grad de expunere înalt.
2. **Influența expunerii la soare asupra variabilelor clinice:** Analiza statistică a evidențiat o corelație între expunerea la soare și nivelul VSH mai mare în grupul pacienților din mediul rural. De asemenea, s-a constatat o dimensiune a tumorii mai mare în mediul rural comparativ cu cel urban. Există, de asemenea, diferențe semnificative în procentul de limfocite în funcție de expunerea la soare, indicând posibilă influență a radiației ultraviolete asupra sistemului imunitar.
3. **Perspectivă markerilor inflamatori în prognosticul cancerului de piele:** Studiul aduce în discuție utilizarea markerilor inflamatori, cum ar fi fibrinogenul și VSH-ul crescut, ca posibili indicatori de prognostic în cancerul de piele. Acest aspect deschide calea pentru cercetări ulterioare și sugerează o legătură între inflamație și carcinogeneză. Având în

vedere absența unor astfel de studii în contextul cancerelor cutanate, acest studiu propune să contribuie la dezvoltarea viitoarelor cercetări în acest domeniu și la identificarea unor markeri de prognostic relevanți.

Studiul 2. Analiza comparativă a datelor clinice și paraclinice în funcție de tipul de carcinom cutanat

BSC, o formă rară și agresivă de cancer de piele non-melanom, împarte caracteristici între carcinomul bazocelular și carcinomul spinocelular. Controversa în jurul clasificării, patogenezei, morfologiei histologice, comportamentului biologic, prognozei și gestionării acestui tip de tumoră a generat interes în comunitatea medicală[39]. Literatura subliniază importanța utilizării dermatoscopiei, biopsiilor incizionale profunde și tehnicilor imunohistologice (cum ar fi Ber-EP4) în evaluarea leziunilor clinic suspecte. Diagnosticul precoce utilizând aceste metode contribuie la o prognoză mai bună pentru pacienții cu carcinom bazoscuamos. Intervențiile chirurgicale, în special excizia extinsă și chirurgia micrografică Mohs, rămân modalitățile preferate de tratament pentru BSC. Cu toate acestea, se subliniază necesitatea unei cercetări aprofundate asupra vizmodegib, un inhibitor al căii Hedgehog, printr-o serie de studii controlate ample. Vizmodegib poate oferi o soluție alternativă pentru cazurile de carcinom basoscuamos iresecabile sau dificil de tratat, în special în cazurile cu prezentări local avansate. Rata de incidență a BSC situată între 1,7% și 2,7% reprezintă un interval relativ limitat, dar în același timp reflectă o proporție semnificativă în cadrul populației. Analizând aceste cifre, putem trage mai multe concluzii:

1. BSC este considerat un tip rar de cancer de piele, având în vedere că incidența sa este sub 3%. Aceasta îl plasează într-o categorie mai puțin întâlnită în comparație cu alte forme de cancer cutanat[40].
2. Intervalul relativ strâns al incidenței (1,7% - 2,7%) din literatură sugerează o anumită uniformitate în raport cu diagnosticul acestui tip particular de cancer. Această consistență poate facilita gestionarea și cercetarea acestui tip de cancer, oferind un cadru relativ clar pentru medicii ce tratează astfel de cancere cutanate[24].
3. Având în vedere raritatea acestui tip de cancer, diagnosticul precoce și investigațiile atente devin cruciale. Este posibil ca, datorită caracteristicilor sale hibride între carcinomul bazocelular și cel spinocelular, carcinomul bazoscuamos necesită o abordare mai specifică pentru evaluarea și tratamentul său.

4. Datele privind incidența oferă un punct de plecare important pentru cercetările ulterioare. Este posibil să fie necesare studii epidemiologice și clinice suplimentare pentru a înțelege mai bine factorii de risc, evoluția clinică și opțiunile terapeutice optime pentru carcinomul bazoscuamos.

Rezultate

În ceea ce privește vârsta medie a pacienților, nu s-au identificat diferențe semnificative între grupurile cu BSC (74.86 ± 9.53 ani) și cel cu CSCC (76.14 ± 12.50 ani)

Referitor la markerii biologici, s-a evidențiat o valoare medie a VSH mai mare în cazul CSCC (27.54 ± 18.48 mm/h) comparativ cu BSC (20.65 ± 16.92 mm/h), diferență semnificativă statistic ($t(130) = 2.059$, $p = 0.041$). În schimb, nivelurile medii ale fibrinogenului, procentului de neutrofile, procentului de limfocite, procentului de monocite, procentului de eozinofile, procentului de bazofile, numărului de limfocite, numărului de trombocite, PLR, NLR, și LMR nu au arătat diferențe semnificative între cele două tipuri de carcinom.

A fost examinat și diametrul maxim tumoral în funcție de tipul carcinomului. Nu s-au identificat diferențe semnificative statistic în ceea ce privește diametrul tumoral maxim ($t(130) = -1.426$, $p = 0.156$) între grupurile de pacienți cu carcinom bazoscuamos și scuamocelular.

Studiul 3. Analiza comparativă a metodei chirurgicale de închidere alese în funcție de vârstă, dimensiunea tumorală și tipul tumoral

Expunerea cumulativă la radiații și procesele de îmbătrânire sunt factori recunoscuți pentru modificările structurale ale pielii, contribuind la predispunerea la apariția carcinoamelor cutanate. Alegerea tehnicii chirurgicale trebuie să fie personalizată, adaptată vârstei pacientului, dimensiunii și localizării tumorii, astfel încât rezultatul să fie estetic și funcțional.

Modificarea structura pielii post îmbătrânire contribuie la laxitatea acesteia care este un factor important în alegerea metodei de închidere a defectului rezultat în urma exciziei chirurgicale.

Rezultatele noastre au arătat predispoziția acestor carcinoame la persoanele peste 70 ani. Mai mult de jumătate din pacienți (52.4%) au beneficiat de închiderea directă a leziunilor. Lamboul local a fost folosit în 37.1% din cazuri, iar greafa de piele a fost necesară doar pentru 10.5% din pacienți. Grefa de piele a fost utilizată mai ales la nivel frontal, jugal, nazal, palpebral și temporal. Aproape jumătate din pacienți (47.7%) au avut tumori mari (diametrul

> 20 mm), iar tumorile medii (11-20 mm) au reprezentat 34.6% din cazuri. Tumorile mici (0-10 mm) au constituit doar 17.7% din lotul studiat.

Tumorile mici au fost închise direct în majoritatea cazurilor (78.95%), în timp ce pentru tumorile medii, închiderea directă a fost utilizată în 51.25% din cazuri. În cazul tumorilor mari, procentul de închidere directă a scăzut semnificativ.

Majoritatea pacienților care s-au prezentat în serviciul de chirurgie plastică aveau tumori de dimensiuni mari (>20 mm), subliniind necesitatea educației medicale pentru diagnosticarea și tratarea timpurie a tumorilor cutanate, în special în rândul persoanelor vârstnice, care sunt mai predispuse la dezvoltarea carcinoamelor cutanate.

Discuții

În cadrul activității noastre în practica clinică, am remarcat o incidență semnificativ crescută a carcinoamelor BSC în comparație cu numărul de cazuri raportate în literatură. Această observație ne-a determinat să efectuăm o analiză detaliată și comparativă între CSCC și BSC, având în vedere variabile precum vârsta pacienților, dimensiunea leziunilor, expunerea la soare și modificările evidențiate în analizele sângelui periferic.

BSC reprezintă un subiect de interes deosebit, datorită caracteristicilor sale complexe și controversate. Acest tip de cancer prezintă trăsături atât ale carcinomului bazocelular, cât și ale celui spinocelular, conferindu-i un statut unic în domeniul oncologic. Aspectul său agresiv și evoluția rapidă îl aseamănă în multe privințe cu CSCC, manifestând un risc crescut de recidivă și metastazare.

O particularitate notabilă a acestui tip de carcinom este că, până în prezent, ghidurile oncologice nu au dezvoltat un tratament specific pentru BSC. Această absență a unui protocol bine definit poate genera provocări semnificative în gestionarea și abordarea adecvată a acestei afecțiuni complexe.

Pe lângă caracteristicile clinice și anatomice, am investigat și influența factorilor de risc asupra apariției și evoluției carcinoamelor BSC. Printre acești factori se numără vârsta pacienților, dimensiunea leziunilor, precum și gradul de expunere la radiații solare. Analiza noastră a inclus și aspecte legate de modificările constatate în sângele periferic, în încercarea

de a identifica eventualele corelații între profilul hematologic al pacienților și natura agresivă a acestui tip de cancer cutanat.

Descoperirile noastre, evidențiate în această analiză detaliată, au generat întrebări importante și au subliniat necesitatea unei abordări mai profundă a carcinoamelor bazoscuamoase în contextul practicii clinice. În plus, absența unui tratament standardizat arată necesitatea unor cercetări suplimentare pentru a dezvolta strategii terapeutice personalizate și eficiente pentru pacienții afectați de această formă particulară de cancer cutanat.

Asocierea dintre tipul de carcinom (bazoscuamos sau scuamos) și modificările în markerii inflamatori, cum ar fi VSH (viteza de sedimentare a hematiilor), NLR și LMR, reprezintă un aspect interesant în contextul expunerii la soare și evoluției cancerului de piele.

VSHul crescut poate indica prezența unei reacții inflamatorii la nivelul organismului. Acest aspect poate fi asociat cu procesele inflamatorii induse de expunerea la soare, mai ales că CSCC este adesea legat de expunerea la radiații ultraviolete. Inflamația persistentă poate contribui la evoluția și agresivitatea CSCC.

Un raport neutrofile/limfocite mai mare poate indica o reacție inflamatorie și o posibilă suprimare a sistemului imunitar. Acest lucru poate fi consecința răspunsului imun la expunerea la soare înaltă, care, în cazul CSCC, poate contribui la progresia și dezvoltarea tumorii.

Un raport limfocite/monocite mai mare poate sugera o activitate imună îmbunătățită sau o abordare inflamatorie specifică. Acest aspect poate fi relevant în contextul BSC, care, deși asociat expunerii la soare, poate avea un profil mai benign și o evoluție mai lentă decât CSCC.

Deși nu există studii în literatură care să abordeze întocmai cancerurile cutanate nonmelanocitare, există un studiu ce a arătat că un raport NLR mai mare de 5 a purtat un prognostic semnificativ mai prost pentru supraviețuirea în total din melanom și a asociat o rată a supraviețuirii fără progresie semnificativ mai mică, precum și un NLR cut-off mai mare sau egal de 3, dar acest lucru nu s-a aplicat și în cazul NLR mai mic de 3[36].

Asocierea acestor modificări cu expunerea la soare înaltă este remarcabilă și coerentă cu literatura de specialitate, care indică că expunerea excesivă la radiații ultraviolete poate contribui semnificativ la dezvoltarea CSCC. Este important să menționăm că aceste asocieri nu

reprezintă neapărat relații cauzale, dar pot oferi indicii valoroase pentru înțelegerea interacțiunilor dintre expunerea la soare, inflamație și tipurile specifice de cancer de piele.

În general, aceste observații subliniază complexitatea interacțiunilor dintre factorii de mediu, răspunsul imun și evoluția cancerului de piele, evidențiind importanța investigațiilor ulterioare și a cercetărilor care să clarifice aceste relații și să contribuie la dezvoltarea unor strategii terapeutice mai eficiente.

Concluzii

Activitatea clinică a relevat o incidență semnificativ crescută a carcinoamelor bazoscuamoase în comparație cu cifrele raportate în literatură. Această discrepanță sugerează posibile particularități sau specificități locale în privința prevalenței BSC și subliniază importanța unei investigații continue pentru a înțelege mai bine distribuția și frecvența acestui tip de cancer de piele. BSC prezintă caracteristici complexe și controversate, îmbinând trăsături ale carcinomului bazocelular și spinocelular. Absența unui tratament standardizat constituie o provocare în gestionarea acestei afecțiuni, subliniind necesitatea cercetărilor ulterioare pentru dezvoltarea unor strategii terapeutice personalizate și eficiente, care să îmbunătățească prognosticul și să optimizeze abordarea clinică. Analiza detaliată a variabilelor, cum ar fi vârsta pacienților, dimensiunea leziunilor, expunerea la soare și modificările hematologice, a relevat asocierea semnificativă între expunerea la soare înaltă și modificările în markerii inflamatori. Această corelație aduce în discuție posibila influență a expunerii excesive la radiații ultraviolete asupra evoluției cancerului de piele, deschizând calea pentru cercetări ulterioare care să clarifice aceste relații și să contribuie la optimizarea strategiilor de prevenție și tratament. Comparând BSC și CSCC s-au înregistrat diferențe semnificativ statistice în ceea ce privește LY%, NLR, LMR și VSH, ceea ce poate sugera un răspuns inflamator și imun diferit.

BIBLIOGRAFIE

1. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* aprilie 2002;146(s61):1–6.
2. Schuller DE, Berg JW, Sherman G, Krause CJ. Cutaneous Basosquamous Carcinoma of the Head and Neck: A Comparative Analysis. *Otolaryngol--head neck surg.* iulie 1979;87(4):420–7.
3. Gualdi G, Soglia S, Fusano M, Monari P, Giuliani F, Porreca A, Nicola M, Calzavara-Pinton P, Amerio P. Characterization of Basosquamous Cell Carcinoma: A Distinct Type of Keratinizing Tumour. *Acta Derm Venereol.* 2021;101(1):adv00353.
4. Fülöp T, Dupuis G, Witkowski JM, Larbi A. The Role of Immunosenescence in the Development of Age-Related Diseases. *Rev Invest Clin.* 2016;68(2):84–91.
5. Naylor RM, Baker DJ, Van Deursen JM. Senescent Cells: A Novel Therapeutic Target for Aging and Age-Related Diseases. *Clin Pharmacol Ther.* ianuarie 2013;93(1):105–16.
6. Seebode C, Lehmann J, Emmert S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res.* 2016 Mar;36(3):1371-8. PMID: 26977038.
7. Kettle, E. H.: On Polymorphism of the Malignant Epithelial Cell, *Proc. Roy. Soc. Med. (Section on Pathology)*, 1919, vol. 12, part 3.
8. Powell, L. D.: The Relationship of Cellular Differentiation, Fibrosis, Hyalinization and Lymphocytic Infiltration to Postoperative Longevity of Patients with Squamous Cell Epithelioma of the Skin and Lip, *J. Cancer Research* 7:371, 1922.
9. Ketron, L. W.: Unusual Forms of Superficial Epitheliomas of the Skin, *J. Cutan. Dis.* 37:22, 1919.
10. Lear JT, Tan BB, Smith AG, Bowers W, Jones PW, Heagerty AH, Strange RC, Fryer AA. Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in the UK: Case-Control Study in 806 Patients. *J R Soc Med.* iulie 1997;90(7):371–4.
11. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammation and Immunosenescence during Ageing. *Cells.* 21 ianuarie 2022;11(3):359.
12. Fitzpatrick TB, Wolff K, editori. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 2 p.
13. Bologna JL, editor. *Dermatology: ExpertConsult.* 3rd edition ff. Edinburgh: Elsevier; 2012.
14. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
15. Watanabe K, Shoja MM, Loukas M, Tubbs RS. *Anatomy for plastic surgery of the face, head, and neck.* New York: Thieme; 2016. 226 p.
16. McLeod N, Brennan PA, editori. *50 landmark papers every oral & maxillofacial surgeon should know.* First edition. Boca Raton, FL: CRC Press; 2020.
17. Whitney ZB, Jain M, Jozsa F, Zito PM. Anatomy, Skin, Superficial Musculoaponeurotic System (SMAS) Fascia. În: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citat 29 noiembrie 2023]. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519014/>*

18. Knudsen ES, Kumarasamy V, Nambiar R, Pearson JD, Vail P, Rosenheck H, Wang J, Eng K, Bremner R, Schramek D, Rubin SM, Welm AL, Witkiewicz AK. CDK/cyclin dependencies define extreme cancer cell-cycle heterogeneity and collateral vulnerabilities. *Cell Reports*. martie 2022;38(9):110448.
19. Okhovat JP, Beaulieu D, Tsao H, Halpern AC, Michaud DS, Shaykevich S, Geller AC. The first 30 years of the American Academy of Dermatology skin cancer screening program: 1985-2014. *Journal of the American Academy of Dermatology*. noiembrie 2018;79(5):884-891.e3.
20. Howell JY, Ramsey ML. Squamous Cell Skin Cancer. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 28722968.
21. Brougham NDLS, Dennett ER, Cameron R, Tan ST. The incidence of metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma and the impact of its risk factors. *Journal of Surgical Oncology*. decembrie 2012;106(7):811-5.
22. Fania L, Didona D, Di Pietro FR, Verkhovskaia S, Morese R, Paolino G, Donati M, Ricci F, Coco V, Ricci F, Candi E, Abeni D, Dellambra E. Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. *Biomedicines*. 9 februarie 2021;9(2):171.
23. C. F. Beadles, "Rodent ulcer," *Transactions of the Pathological Society of London*, vol. 45, pp. 176-181, 1894.
24. Montgomery H. BASAL SQUAMOUS CELL EPITHELIOMA. *Arch Dermatol*. 1 iulie 1928;18(1):50.
25. Schmults CD, Blitzblau R, Aasi SZ, Alam M, Andersen JS, Baumann BC, Bordeaux J, Chen PL, Chin R, Contreras CM, DiMaio D, Donigan JM, Farma JM, Ghosh K, Grekin RC, Harms K, Ho AL, Holder A, Lukens JN, Medina T, Nehal KS, Nghiem P, Park S, Patel T, Puzanov I, Scott J, Sekulic A, Shaha AR, Srivastava D, Stebbins W, Thomas V, Xu YG, McCullough B, Dwyer MA, Nguyen MQ. NCCN Guidelines® Insights: Squamous Cell Skin Cancer, Version 1.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. decembrie 2021;19(12):1382-94.
26. Lu RJ, Wang EK, Benayoun BA. Functional genomics of inflamm-aging and immunosenescence. *Briefings in Functional Genomics*. 25 ianuarie 2022;21(1):43-55.
27. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The Hallmarks of Aging. *Cell*. iunie 2013;153(6):1194-217.
28. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology*. aprilie 2007;120(4):435-46.
29. Krizhanovsky V, Xue W, Zender L, Yon M, Hernando E, Lowe SW. Implications of Cellular Senescence in Tissue Damage Response, Tumor Suppression, and Stem Cell Biology. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*. 1 ianuarie 2008;73(0):513-22.
30. Korhonen N, Ylitalo L, Luukkaala T, Itkonen J, Häihälä H, Jernman J, Snellman E, Palve J. Characteristics and Trends of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in a Patient Cohort in Finland 2006-2015. *Acta Derm Venereol*. 1 aprilie 2019;99(4):412-6.
31. Bernal Martínez AJ, Fernández Letamendi N, Delgado Martínez J, Gómez-Escolar Larrañaga L, Reola Ramírez E, Puertas Peña J. Evaluación del tratamiento del carcinoma epidermoide cutáneo

de cabeza y cuello en la edad avanzada. Análisis de la supervivencia. *Cirugía Española*. noviembre 2018;96(9):577–82.

32. Modenese A, Bisegna F, Borra M, Grandi C, Gugliermetti F, Militello A, Gobba F. Outdoor work and solar radiation exposure: Evaluation method for epidemiological studies. *Med Pr*. 17 octubre 2016;67(5):577–87.
33. Hammond V, Reeder AI, Gray AR, Bell ML. Are workers or their workplaces the key to occupational sun protection? *Health Promot J Aust*. 2008;19(2):97–101.
34. Smit-Kroner C, Brumby S. Farmers sun exposure, skin protection and public health campaigns: An Australian perspective. *Preventive Medicine Reports*. 2015;2:602–7.
35. Martincorena I, Roshan A, Gerstung M, Ellis P, Van Loo P, McLaren S, Wedge DC, Fullam A, Alexandrov LB, Tubio JM, Stebbings L, Menzies A, Widaa S, Stratton MR, Jones PH, Campbell PJ. Tumor evolution. High burden and pervasive positive selection of somatic mutations in normal human skin. *Science*. 22 mai 2015;348(6237):880–6.
36. Barone B, Napolitano L, Reccia P, De Luca L, Morra S, Turco C, Melchionna A, Caputo VF, Cirillo L, Fusco GM, Mastrangelo F, Calace FP, Amicuzi U, Morgera V, Romano L, Trivellato M, Mattiello G, Sicignano E, Passaro F, Ferretti G, Giampaglia G, Capone F, Manfredi C, Crocetto F. Preoperative Fibrinogen-to-Albumin Ratio as Potential Predictor of Bladder Cancer: A Monocentric Retrospective Study. *Medicina*. 19 octubre 2022;58(10):1490.
37. Kim I, He YY. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes & Diseases*. diciembre 2014;1(2):188–98.
38. Mai RY, Bai T, Luo XL, Wu GB. Preoperative fibrinogen-to-albumin ratio predicts the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma subjected to hepatectomy. *BMC Gastroenterol*. 23 mai 2022;22(1):261.
39. Fotiadou C, Apalla Z, Lazaridou E. Basosquamous Carcinoma: A Commentary. *Cancers (Basel)*. 6 diciembre 2021;13(23):6146.
40. Tan CZ, Rieger KE, Sarin KY. Basosquamous Carcinoma: Controversy, Advances, and Future Directions. *Dermatol Surg*. ianuarie 2017;43(1):23–31.