

**UNIVERSITATEA “OVIDIUS” DIN CONSTANȚA
ȘCOALA DOCTORALĂ DE ȘTIINȚE APLICATE
DOMENIUL FUNDAMENTAL: BIOLOGIE/ BIOCHIMIE**

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

***CONTRIBUȚII PRIVIND INVESTIGAREA CARCINOMULUI BAZO-CELULAR PRIN STUDII FIZICO-
BIOCHIMICE AVANSATE***

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC

Prof. Univ. Dr. CS1 Natalia Roșoiu

Membru titular al Academiei Oamenilor de Știință din România

DOCTORAND

Eugen Leonard Gurgăș

**CONSTANTA
2018**

CUPRINS

CONTRIBUȚII PRIVIND INVESTIGAREA CARCINOMULUI BAZO-CELULAR PRIN STUDII FIZICO-BIOCHMICE AVANSATE	
OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII.....	1
PARTEA I- STADIUL CUNOAȘTERII	3
CAPITOLUL 1 - ANATOMIA, HISTOLOGIA ȘI IMUNOLOGIA PIELII	3
1.1 Anatomia pielii.....	3
1.2 Histologia pielii	4
1.3 Noțiuni de imunologie cutanată	10
CAPITOLUL 2 - CARCINOMUL BAZOCELULAR.....	13
2.1 Încadrarea carcinomului bazocelular în patologia generală și dermatologică	13
2.2 Etiologie	16
2.3 Patogenia carcinoamelor bazocelulare	22
2.4 Manifestări clinice	25
2.5 Forme particulare	28
2.6 Diagnostic histologic și imunohistochimic	30
2.7 Metode de tratament în CBC.....	32
2.8 Evoluție, prognostic, complicații și măsuri de supraveghere	41
PARTEA II - CONTRIBUȚII PERSONALE	43
INTRODUCERE.....	43
CAPITOLUL 3 - MATERIAL ȘI METODE	44
CAPITOLUL 4 - STUDII DE CAZ	48
4.1 Corelații între parametrii investigațiilor biochimice și evoluția CBC.	48
4.2 Studiu asupra imaginilor electrono microscopice ale unui epitelom bazocelular.....	52
4.3 Reacția cutanată la auto-tratamentul cu imiquimod pentru femeile aflate în post-menopauză. Studiu de caz.....	57
4.4 Analiza metodelor de tratament ca factor de recurență al CBC	61
CAPITOLUL 5 - REZULTATE ȘI DISCUȚII	67
5.1 Distribuția cazurilor pe sexe.....	67
5.2 Distribuția carcinoamelor pe intervale de vârstă	67
5.3 Repartiția cazurilor în funcție de statutul social pe care îl au bolnavii studiați	68
5.4 Distribuția CBC în funcție de mediile de proveniență ale pacienților	69
5.5 Distribuția CBC după dimensiunea tumorilor	69
5.6 Influența mediului și sexului în localizarea CBC.	70
5.7. Repartiția CBC funcție de vârste și sexe	76
5.8 Repartiția CBC funcție de sexe și starea socială	76
5.9 Distribuția CBC funcție de mediu și vârste	77
5.10 Distribuția CBC funcție de starea socială și mediul pacienților	77
5.11 Distribuția CBC în funcție de localizarea topografică.....	78

5.12 Distribuția CBC în funcție de extremitatea cefalică	79
5.13 Repartiția C.B.C. funcție de localizarea topografică și de sexe	79
5.14 Distribuția topografică a CBC în funcție de mediile de proveniență ale pacienților	80
5.15 Distribuția topografică a CBC În funcție de extremitatea cefalică și sexe	82
5.16 Repartiția CBC funcție de extremitatea cefalică și medii proveniență pacienți	83
5.17 Repartiția cazurilor de CBC funcție de localizarea topografică și mediul de proveniență al pacienților ..	83
5.18 Repartiția cazurilor de CBC la nivelul extremității cefalice, funcție de starea socială a pacienților	84
5.19 Repartiția cazurilor de CBC funcție de locația topografică și vârstele pacienților	85
5.20 Analiza repartiției C.B.C. funcție de vârste la extremitatea cefalică	86
5.21. Repartiția CBC funcție de dimensiunile acestora și sexe	89
5.22 Repartiția CBC funcție de mediul de proveniență dimensiuni tumori.....	90
5.23 Repartiția CBC funcție de dimensiuni și localizarea topografică.....	90
5.24 Analiza CBC aflate la extremitatea cefalică funcție de dimensiunile.....	91
5.25 Distribuția CBC în funcție de formele clinice	94
5.26 Reprezentarea grafică a formelor histopatologice ale bazilioamelor	95
5.27 Distribuția funcție de sexe a formelor morfoclinice ale CBC	96
5.28 Distribuția funcție de sexe a formelor histopatologice ale CBC	97
5.29 Distribuția formelor morfoclinice a CBC în funcție de vârsta pacienților.....	98
5.30 Distribuția formelor histopatologice în funcție de vârsta pacienților	101
5.31 Distribuția formelor morfoclinice față de mediile de proveniență ale pacienților	105
5.32 Distribuția formelor histopatologice față de mediile de proveniență ale pacienților	106
5.33 Distribuția formelor morfoclinice în funcție de starea socială a pacienților.....	107
5.34 Distribuția formelor morfoclinice funcție de localizarea topografică a CBC	107
5.35 Distribuția formelor histopatologice în funcție de localizarea topografică a CBC.....	109
5.36 Analiza distribuției formelor morfoclinice în extremitatea cefalică	110
5.37 Analiza comparativă a distribuției formelor histologice la extremitatea cefalică.....	114
5.38 Analiza repartiției formelor morfoclinice funcție de dimensiunile CBC	117
5.39 Analiza repartiției formelor histologice funcție de dimensiunile tumorilor	121
5.40 Repartiția metodelor terapeutice	125
5.41 Repartiția metodelor terapeutice funcție de sexe	126
5.42 Distribuția terapiilor funcție de localizarea topografică aleasă	126
5.43 Analiza comparativă a metodelor terapeutice funcție de extremitatea cefalică.....	127
5.44 Distribuție terapii funcție de medii proveniență pacienți	129
5.45 Distribuția metodelor de tratament funcție de starea socială a pacienților	130
5.46 Distribuția tratamentelor funcție de dimensiunile CBC	130
5.47 Distribuția metodelor terapeutice funcție de formele morfoclinice ale CBC	132
5.48 Distribuția tratamentului folosit funcție de formele histopatologice ale CBC.....	135
5.49 Repartiția funcție de vârste a metodelor terapeutice folosite.....	136
5.50 Analiza pacienților funcție de starea la externare a acestora	138

5.51 Distribuția stării de externare funcție de sexe	139
5.52 Repartiția stării de externare funcție de vârste	140
5.53 Starea la externare funcție de mediul de proveniență al pacienților	140
5.54 Starea la externare funcție de starea socială	141
5.55 Distribuția formelor clinice funcție de starea la externare	141
5.56 Distribuția formelor histopatologice funcție de starea la externare	142
5.57 Analiza metodelor terapeutice funcție de starea la externare	142
5.58 Analiza stării de externare funcție de dimensiunile carcinoamelor bazocelulare	143
5.59 Analiza stării de externare funcție de localizarea topografică	143
5.60 Analiza stării la externare funcție de localizarea CBC în extremitatea cefalică	144
5.61 Analiza statistică a vârstei pacienților funcție de dimensiunile tumorilor	144
CONCLUZII	195
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	202
Lucrări științifice publicate în cursul stagiului de doctorat	230
Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale și publicate sub formă de rezumat	231
Participări la congrese științifice naționale și internaționale	231

Cuvinte cheie: Carcinom bazocelular, electronmicroscopie, excizie, recidive

OBIECTIVELE ȘI SCOPUL LUCRĂRII

Literatura de specialitate abundă în informații privind carcinomul bazocelular, cel mai des întâlnit cancer cutanat. Chiar dacă aproape niciodată nu metastazează, totuși există riscul ca să recidiveze ulterior chiar pe locul în care s-a dezvoltat înainte. Mai mult, dacă se neglijează tratamentul acestui tip de cancer aparent inofensiv, leziunile pot desfigura zonele în care apar.

Studiul personal l-am efectuat pornind de la foile de observație și de la fișele de examen histopatologic a 140 de bolnavi care au solicitat consult și tratament în perioada 1 ianuarie 2017 – 31 decembrie 2017.

Datele statistice obținute au permis desprinderea unor concluzii privind morfoclinica și histopatologia carcinoamelor, putându-se analiza o serie de indicatori biochimici și statistici, corelația acestora conducându-ne către unul din obiectivele acestei teme de cercetare, înțelegerea apariției și dezvoltării ulterioare ale acestora.

Per ansamblu, această lucrare abordează o problemă de sănătate publică; evoluția și prognosticul acestei afecțiuni sunt influențate în mod decisiv de medic, prin cunoașterea leziunilor, a debutului malignizării și tratamentul adecvat.

Studiul de față a urmărit câteva obiective de o deosebită importanță:

1. Extragerea unor parametri biochimici, HDL Cholesterol, LDL Cholesterol, colesterol total, trigliceride, lipide totale, Alaninaminotransferaza (ALAT), albumina, alfa 1 globulina, alfa 2 globulina, beta globulina, gamma globulina, albumina/immunoglobuline, glucoza serică, ureea serică, VSH în vederea stabilirii unor corelații între acestea
2. Prin investigații electrono-microscopice asupra unui epiteliom bazocelular am căutat să determin caracteristicile epiteliomelor bazocelulare nodular pigmentate, remarcând existența a numeroase formațiuni globulare la periferia tumorii, care la rândul lor pot da anumite informații despre motivele evoluției lente, în ani de zile a acestora.
3. Am studiat efectele unui anumit tratament topic.
4. Prin corelații successive între indicatori care țin de mediul de proveniență al pacienților, sexe, localizări topografice, vârste, forme clinice, histologice și dimensiunile macroscopice ale carcinoamelor bazocelulare, am studiat efectul pe care-l au asupra evoluției acestora.
5. Dimensiunile carcinoamelor m-au ajutat să observ anumite caracteristici histopatologice și morfoclinice la nivelul extremității cefalice.
6. Corelații între markerii biochimici decelați la pacienți cu diagnostic de carcinom bazocelular.

Rezultatele acestui studiu pot fi considerate ca o rediscutare a datelor statistice, o reevaluare a factorilor favorizanți, o punere în evidență a noi corelații și nu în ultimul rând având rolul de a atrage atenția asupra importanței profilaxiei și a unei conduite terapeutice corecte care să asigure un prognostic favorabil pacientului.

PARTEA II - CONTRIBUȚII PERSONALE

INTRODUCERE

Studiul retrospectiv a fost realizat în Secția Clinică de Dermatovenerologie din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență "Sf. Apostol Andrei" din Constanța, între 01.01.2017 - 31.12.2017. Cercetarea a inclus un total de 140 pacienți tratați în clinică și care au prezentat epitelioame bazocelulare. Am analizat următorii indicatori: vârste, sexe, mediile de proveniență ale pacienților (urban/rural), localizarea tumorii (topografică și extremitatea cefalică), dimensiunile carcinoamelor, forma clinică și histologică a CBC, starea la externare și metodele terapeutice, sau de tratament, valori biochimice clinice.

Această afecțiune canceroasă reprezintă de multă vreme o preocupare majoră pentru mulți clinicieni și cercetători. În ultimii ani, numeroase lucrări de cercetare științifică s-au focalizat pe analiza factorilor imunologici, biochimici, ultrastructurali, moleculari și genetici care guvernează aspectele clinice ale tumorii.

O mai bună înțelegere a biologiei carcinomului bazocelular, cel mai comun cancer al omului, va putea conduce la descoperirea de noi metode de tratament și la îmbunătățirea prognosticului. În plus, cunoașterea acestui tip de carcinom, ca o posibilă abatere în ciclul celular poate aduce elemente importante pentru găsirea de noi metode terapeutice. Datorită poziției superficiale, fiind ușor de abordat, carcinomul bazocelular beneficiază de ultimele cuceriri în acest domeniu, oferind totodată un amplu material de studiu.

CAPITOLUL 3 - MATERIAL ȘI METODE

Datele au fost introduse electronic în baza de date cu ajutorul aplicației Microsoft Access și prelucrarea acestora s-a efectuat utilizând Microsoft Excel. Am folosit testul Chi-pătrat pentru a stabili importanța statistică de asociere între tipurile de indicatori urmăriți în cercetare, pragul de semnificație statistică ales este $p \leq 0.05$, testul t și testul Anova.

Studiul electrono-microscopic s-a efectuat pe un nr. de 35 secțiuni de 50-100 nm dintr-o formațiune tumorală diagnosticată clinic „*Carcinom bazocelular pigmentat, nodular*” și un număr de 28 secțiuni din pielea normală, situată la periferia tumorii. Magnitudinea imaginilor a variat între 4800 x și 49000 x. Studiul valorilor biochimice clinice s-a realizat utilizând analizorul automat *Prestige 24i*, reactivii și protocoalele de lucru aferente.

Prepararea probelor: Pentru prepararea probelor, s-a folosit metoda Jastrow modificată : Imersia probelor în soluție de glutaraldehidă 2,5% tamponată cu 2% paraformaldehidă în 0,1 M sodiumphosphate buffer (Sørensenbuffer) pH 7.2 - 7.4. Păstrarea probelor peste noapte la +4°C. Spălare de 3x15 min. În 0,1 M tampon sodiumfosfat Sorensen +0,1 M sucroză. Postfixare 90 minute în 2% osmiu în TF, pH 7,4, la + 4°C. Spălare dec3x15 min. În 0,1M tampon sodiumfosfat (Sorensen), pH 7,4. Deshidratare 2x15 min. Cu 50% acetonă (în apă distilată). Contrastare peste noapte în acetonă 70% + 0,5% uranilacetat +1% acid phosphotungsti la +4°C.

Deshidratare: 2 x 15 min. cu acetonă 80%. 2 x 15 min. cu acetonă 90%. 2 x 15 min. cu acetonă 96%. 3 x 20 min. cu acetonă 100%. 2 x 15 min. cu propilenoxid. 30 min 2:1 propilenoxid amestec Epon. 30 min 1:1 propilenoxid amestec Epon. 30 min 1:2 propilenoxid amestec Epon. Impregnare cu Epon peste noapte la la +4°C. Preluarea probei și plasarea în Epon proaspăt. Incubare pentru 48 ore la 60°C, pentru polimerizare. Secționări la 50-100 nm. Spălarea secțiunilor.

Postcontrastare: 10 min. în sol. 8% uranilacetat. 5 min. în sol. 0,7% ledcitrat + 0,9 % sodiumcitrat. Uscarea grilei 15 min. și examinare.

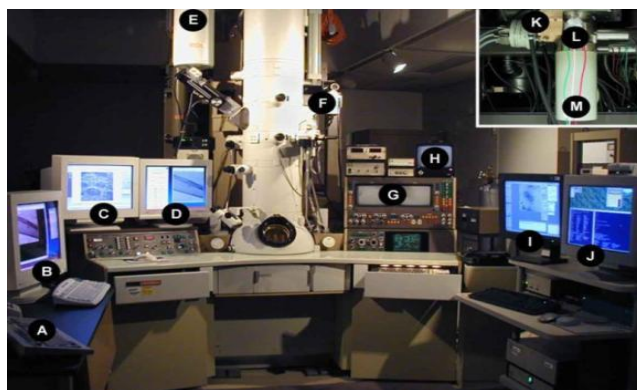


Figura 2. Microscopul electronic

Aparatul de microscopie electronică folosit pentru a obținerea imaginilor fotografice este un microscop electronic prin transmisie aflat în dotarea Facultății de Medicină Constanța (imaginea de mai jos). Caracteristici tehnice esențiale: Putere de rezoluție 210–10 m. Plajă de mărituri: 35 – 1 200 000. Difrakție: 18 - 4300 mm, cu vid ultra-înalt și opțiuni de crimioscopie. Ca accesoriu, s-a folosit aparatul UPS IMV D-31model 15kV pentru protecție în caz de căderi de tensiune în rețea, achiziționat în anul 2000 (figura de mai jos).

CAPITOLUL 4 - STUDII DE CAZ

4.1 Corelații între parametrii investigațiilor biochimice și evoluția epitelioamelor bazocelulare. (L. Gurgas, Popescu, Hangan, Chirila, & Rosoiu, 2017)



Figura 3. Formațiunea tumorii supramandibulare



Figura 4. Epiteliom bazocelular pigmentat 1

În cadrul experimentului, am selectat în mod aleatoriu din lotul de pacienți studiați, un pacient diagnosticat cu carcinom bazocelular, pe care l-am selectat pentru a fi analizat etiopatogenic, clinic și paraclinic. Se constată că formațiunea avea dimensiunile de 1/0, 8cm, cu o înălțime de 7mm. Culoarea tumorii a fost maro închis, fiind străpunsă de două mici ulceratii (Figura 3). **Antecedente medicale:** pacientul afirmă că leziunile cutanate au apărut în stare de sănătate completă, acum aproximativ 3 ani, dar au crescut în volum în ultimele 2 luni. **Anchete:** Analiza dermatoscopică a leziunii a fost efectuată și, după excizie, a fost trimisă la laboratorul de microscopie electronică, pentru prepararea părților biotice și realizarea de fotografii specifice. Au fost colectate probe biologice pentru investigațiile hematologice și biochimice.

Rezultate

Tabelul 1. Investigațiile biochimice și hematologice efectuate înainte de excizie și după intervenție

Nume analiză	Results (1)	Results (2)	Reference range
HDL Cholesterol	↑ 67 mg/dL	58 mg/dL	> = 40-60 mg/dL
LDL Cholesterol	147 mg/dL ↑	126 mg/dL	< 129 mg/dL
Total cholesterol	217 mg/dL ↑	198 mg/dL	< 200 mg/dL
Trigliceride	94 mg/dL	89 mg/dL	< 150 mg/dL
Lipide totale	672 mg/dL	588 mg/dL	400-700 mg/dL
Alaninaminotransferaza (ALAT)	↑ 47 U/L	38 U/L	< 41 U/L
Aspartataminotransferaza (AST)	31 U/L	30 U/L	< 40 U/L
Serum creatinine	0.92 mg/dL	0, 88mg/dL	< 1.2 mg/dL

Albumin	46.8% ↓	62%	52-68%
Alpha 1 globulin	2.5%	2.8%	2-5%.
Alpha 2 globulin	15.8% ↑	12.6%	6.6-13.5%
Beta globulins	13.6%	12.8%	8.5-14.5%
Gamma globulins	21.3% ↑	20.2%	11-21%
Albumin/immunoglobulins	0.88 ↓	1.28	1.2-2.23
Total protein	7.3 g/dL	7.8 g/dL	6.6-8.7 g/dL
Serum glucose	↑ 113 mg/dL	95 mg/dL	60-99 mg/dL
Serum urea	30 mg/dL	33 mg/dL	< 49 mg/dL
VSH	18 mm/h	16 mm/h	< 20 mm/h

LDL - Low density lipoproteins (Lipoproteine cu densitate scăzută)

HDL - High density lipoproteins (Lipoproteine cu densitate ridicată)

VSH – Erythrocyte sedimentation rate (Rata de sedimentare a eritrocitelor)

La examenul dermatoscopic au apărut zone roșii și capilare fine. În ceea ce privește pigmentarea, aceste semne sunt evidente, în special globulele gri-albastru de diferite mărimi.

Diagnosticul de "carcinom bazocelular pigmentat" (Figura 4). Investigațiile biochimice și hematologice efectuate cu o zi înainte de intervenția de excizie (1 rezultat) și 30 de zile (2 rezultate), după intervenție.

Discuții

Din analiza investigațiilor de laborator (Tabelul I) rezultă că pacientul prezintă modificări ale metabolismului colesterolului (creșterea colesterolului total și LDL), modificări ale funcțiilor hepatice (creșterea ALAT), modificări ale proteinei serice (o creștere a globulei alfa 2 și albumină și scăderea raportului gammaglobuline/immunoglobuline). În același timp, se observă o creștere a glicemiei, ceea ce confirmă existența unor modificări dismetabolice. Aceeași analiză efectuată la 30 de zile după intervenția de excizie arată o îmbunătățire a rezultatelor investigației, toate situate în parametri fiziologici. Este posibil ca întrebarea principală să fie pusă de acțiunea de reglare metabolică a ACTH. Acest hormon controlează dezvoltarea și secreția hormonală a cortexului suprarenal. Prin stimularea zonei fasciculate a cortexului suprarenal, se activează sinteza și secreția de glucocorticoizi (cortizol și corticosteron).

Proprietățile secundare ale ACTH se datorează efectelor metabolice ale hormonilor glucocorticoizi, declanșând metabolismul glucidic, proteic și lipidic. Reglarea secreției ACTH se realizează, neuro-umoral, cu participarea hipotalamusului. Principalul factor care reglează umoralul este concentrația în sânge a hormonilor glucocorticoizi, în special cortizolul. Sub influența lor, secreția de ACTH cade printr-un mecanism de reacție negativă, și anume creșterea în cazul scăderii glucocorticoizilor (Singh, Singh, Ranganathan, & Padinhateeri, 2012).

Cu toate acestea, pentru pacient este recomandată o dieta hepatică, hipolipidemică, hipoglicemie bogată în vitamine și minerale naturale, monitorizând lunar modificările investigațiilor biochimice.

Concluzii

Excizia chirurgicală a formațiunilor tumorale cutanate este o metodă radicală, optimă de tratament, dar care necesită investigații prealabile dermatoscopice, apoi investigații histo-patologice, concomitent cu monitorizarea parametrilor biologici standard. Menținerea statusului imunologic optim, prin redarea încrederii în reușita intervenției medico-chirurgicale sau medicale, asociate cu respectarea orelor de odihnă, a dietei echilibrate și evitarea expunerii la radiația solară, pot contribui la profilaxia sau tratamentul cu succes a epitelioamelor bazocelulare cutanate, odată cu îmbunătățirea statusului biologic al pacienților.

4.2 Studiu asupra imaginilor electrono microscopice ale unui epiteliom bazocelular (Gurgas, Popescu, Hangan, Moroianu, & Rosoiu, 2018)

Studiul de față analizează structura electrono-microscopică a unei formațiuni tumorale cutanate, la care se evidențiază aspectele caracteristice cunoscute ale epiteliomului bazocelular pigmentat nodular.

Rezultate

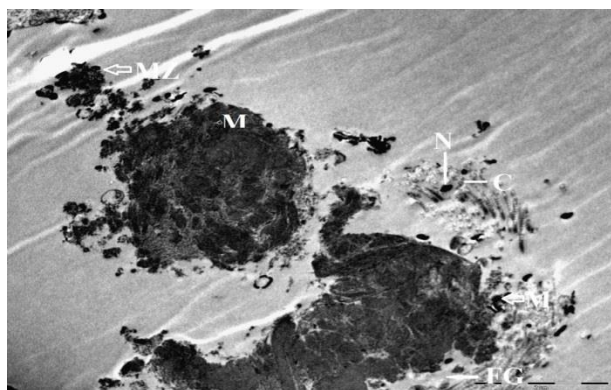


Figura 6. Magnitudinea 18500 x 1

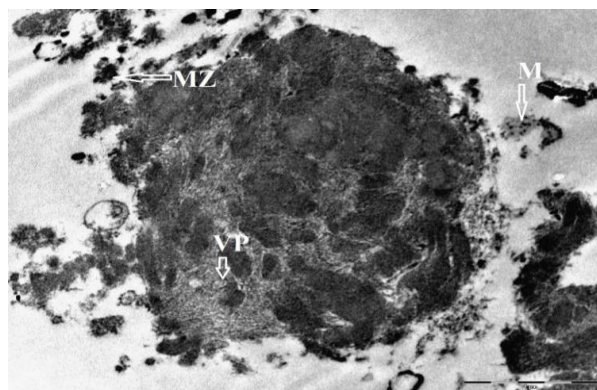


Figura 7. Magnitudinea 23000 x 1

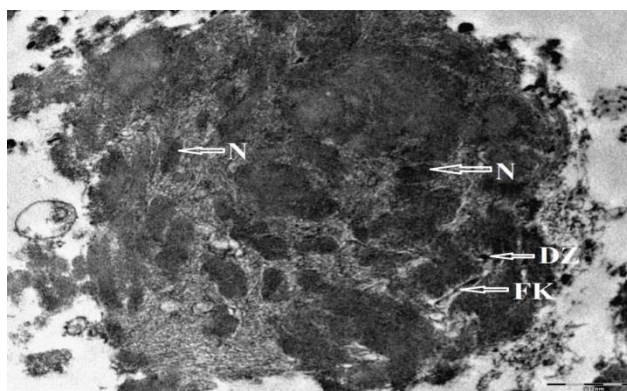


Figura 8. Magnitudinea 30000 x 1

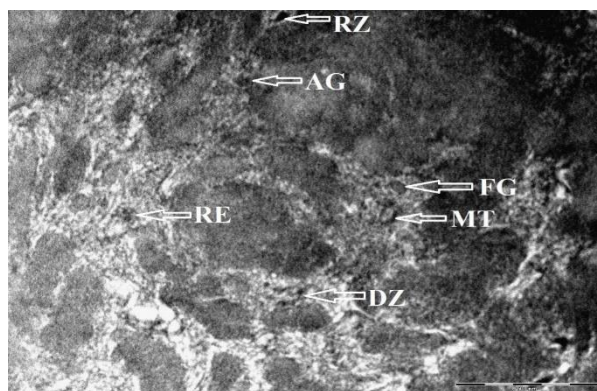


Figura 9. Magnitudinea 49000x 1

Spațiile intercelulare (Figura 6) sunt puternic dilatate, iar formațiunile globulare (FG) sunt observate în stratul stromal. Modificările citolitice sunt prezente în unele părți ale celulelor tumorale. Veziculele pinocitotice (VP) cu sau fără conținut amorf fin granular (Figura 7) și corpuri asemănătoare cu premelanozomii sunt aproape de membrana celulară a keratinocitelor neoplazice. Distribuția și morfologia ambelor structuri membranoase sugerează o interrelaționare. Sunt indicate melanozomii (MZ), melanocitul (M) și materialul amorf transparent din stroma.

La această magnitudine putem distinge cu ușurință nucleul (N), keratinocitele cu fibre de keratină (FK) și dezmozomii (DZ) care se văd între melanocit și keratinocyte (Figura 8). Melanocitul este bogat în reticula endoplasmatică (RE), ribozomi (RZ), mitocondriile (MT), formațiunile globulare (FG) și desmozomii (DZ) tubulare.

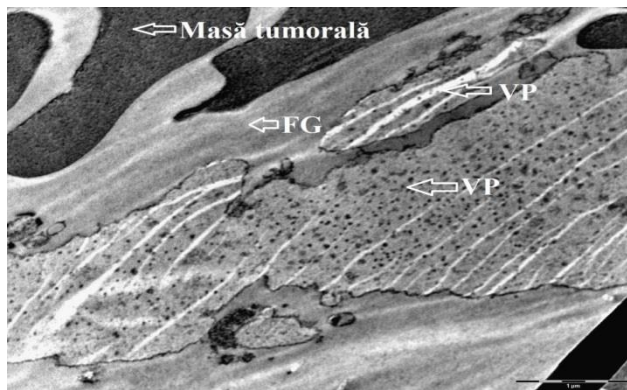


Figura 10. Magnitudinea 23000 x 1

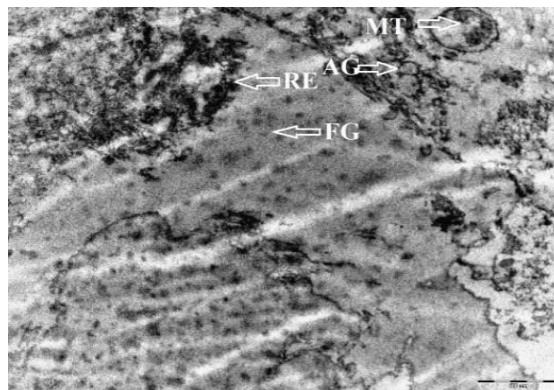


Figura 11. Magnitudinea 30000 x 1

Melanocitul (Figura 9) este bogat în reticula endoplasmatică (RE), ribozomi (RZ), mitocondriile (MT), formațiunile globulare (FG) și desmozomii (DZ) tubulare. Secțiunile regiunii periferice a tumorii conțin formări globulare predominant amorse (FG). Secțiunile zonei periferice tumorale conțin preponderent formațiuni globulare amorse (FG). Secțiunile zonei cutanate libere (Figura 10), situate pe periferia tumorii, dezvăluie structura microscopică electronică normală. Veziculele pinocitotice (VP) cu sau fără conținut amorf fin granular și corpuri

asemănătoare cu premelanozomii sunt aproape de membrana celulară a keratinocitelor. Secțiunile zonei situate la periferia tumorii (Figura 11) prezintă reticula endoplasmatică (RE), mitocondria (MT) și formațiunile globulare (FG) cu structură microscopică electronică normală.

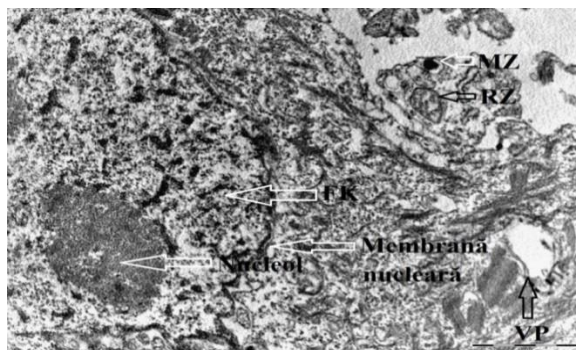


Figura 12. Magnitudinea 18500 x 1

Secțiunile din zona cutanată îndemnată aflată la periferia tumorii evidențiază keratinocite cu structură electrono-microscopică normală. Secțiunile zonei cutanate libere (Figura 12), situate pe periferia tumorii, relevă keratinocitele (FK), nucleul (N), ribozomii (RZ) cu structură microscopică electronică normală.

Discuții

Pe secțiunile efectuate din zona centrală profundă a tumorii (Figura 5, Figura 6, Figura 7, Figura 8, Figura 9) se evidențiază modificările electrono-microscopice specifice epiteliumului bazocelular: a) celulele tumorale situate la periferia tumorii sunt ordonate în palisadă, cu nucleii (N) mari, ovalari, cu puțină citoplasmă (C); au rare monstruoșități nucleare și diviziuni celulare; b) melanocitele (M) sunt mari, bogate în melanozomi (MZ) și pigment melanic, dispuse îndeosebi la periferia tumorii; c) celulele sunt dispuse în mase tumorale, separate de formațiuni globulare (FG) alcătuite din stromă compusă din material amorf (18); d) formațiunile ultramicroscopice vizibile sunt: mitocondrii (MT), reticul endoplasmatic (RE), fibre de keratină (FK), melanozomi (MZ), desmozomi (DZ), ribozomi (RZ), vezicule pinocitare (VP), aparate Golgi (AG).

Concluzii

Analiza microscopică a formațiunii tumorale pune în evidență caracteristicile epiteliumului bazocelular nodular pigmentat. În plus, remarcă existența sistematică a numeroase formațiuni globulare la periferia tumorii, constituite dintr-o substanță amorfă. Aceste formațiuni limitează extensia periferică a tumorii, prin coafarea joncțiunii cu țesutul cutanat normal, ceea ce explică evoluția lentă, în ani de zile. Această concluzie poate fi aplicată experimental prin injectarea periferică a unor tumori cutanate provocate unor animale de laborator, cu substanțe amorfe care să izoleze formațiunile tumorale de țesuturile îndemne și totodată să le producă involuția prin reducerea aportului sanguin odată cu ischemierea treptată.

4.3 Reacția cutanată la auto-tratamentul cu imiquimod pentru femeile aflate în post-menopauză. Studiu de caz (Leonard Gurgas et al., 2017)

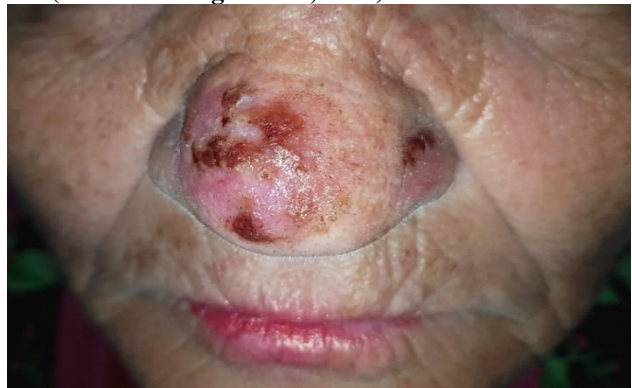


Figura 13. Vedere anterioară leziune (personal collection)



Figura 14. Vedere laterală leziune (personal collection)

Femeie de 66 de ani aflată în postmenopauză. Pacienta a prezentat o placă eritematoasă, cu secreții seroase și **sanguinolente** la suprafața și o crustă hemoragică maro-roșcată. Aceasta a fost **localizată pe aripa nazală stângă**. Pacienta a raportat, de asemenea, o senzație de arsură localizată (Figurile 13 și 14). Primele semne ale leziunii au apărut cu șapte ani înainte, având aspectul a două plăci eritematoase mici. În ultimii doi ani, fără a interveni medicamentos, leziunea s-a extins. Cu o săptămână înainte de prezentarea la cabinetul medical, pacienta a folosit trei zile consecutive, înainte de culcare, imiquimod **topic**. După a doua zi a observat o hiperemie intensă a leziunilor și o eroziune după zgâriere. După a treia zi de auto-medicație, pacienta decide să consulte medicul (Figura 15). Pacienta nu a raportat antecedente familiale relevante și antecedente medicale de tensiune arterială ridicată și astm bronșic, ambele aflate sub tratament.

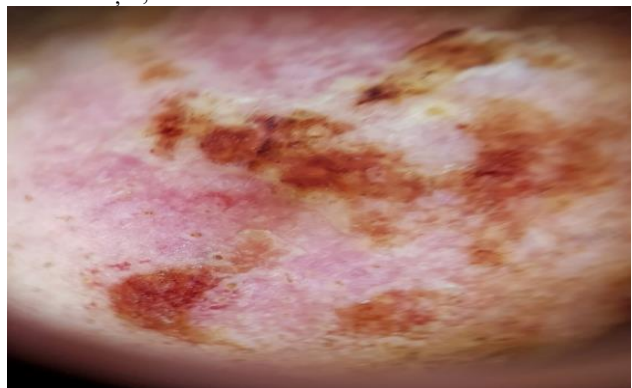


Figura 15. Detalii leziune (personal collection)



Figura 16. Prezentare la externare (pers collection)

Pentru tensiunea arterială crescută, pacienta a urmat tratamentul cu nebolvolol 5 mg o dată pe zi, indapamid 1,5 mg o dată pe zi și teofilină 350 mg o dată pe zi. La examinarea fizică tensiunea arterială a fost de 150/100 mmHg, indicând controlul insuficient al tensiunii arteriale. La pleoapa inferioară a ochiului stâng, un orjelet, bine delimitat, inflammat cu secreție hiperacidulară și durere locală moderată. Alte rezultate ale examenului fizic au fost normale. Pacienta a urmat un tratament de trei zile cu dexametazonă, 4 mg / 1 ml, 1 ml o dată pe zi și tratament local cu tratament local cu betametazonă / gentamicină, de două ori pe zi. La externare pacienta prezintă două leziuni maculare, una cu diametrul de 0,5 cm și cealaltă 2 cm/1,5 cm. Marginile au fost neregulate, slab delimitate, acoperite cu secreție seroasă și hemoragică, cu o crustă hemoragică roșcată-maro la periferie. Perilesional, a existat un aspect perlat (Figura 16).

Discuții

Imiquimod este o imidazochinolină sintetică aprobată pentru tratamentul keratozelor actinice (Butler, Parekh, & Lenis, 2009). Datorită timpului de vindecare mai scurt prin intervenție chirurgicală, acesta va prevala peste tratamentul topic (Kagy & Amonette, 2000). Carcinoamele bazocelulare nodulare nazale, care apar mai ales la femeile aflate în postmenopauză, ar putea fi mai rezistente la tratamentul cu imiquimod decât tratamentele superficiale și nodulare în alte locuri ale pielii. O reacție inflamatorie locală asociată cu imiquimod în tratamentul CBC nazale limitează utilitatea acestuia ca terapie adjuvantă (Butler et al., 2009). Dacă se autoadministrează, Imiquimod poate reprezenta o cauză a leziunilor mai severe, cu complicații nedorite și posibil, ca în acest caz, spitalizări.

Concluzie

Utilizarea imiquimod la femeile aflate în postmenopauză fără sfatul medicului și supradozajul prezintă un anumit risc pentru leziunile cutanate care au nevoie imediat tratament medical specializat

CAPITOLUL 5 - REZULTATE ȘI DISCUȚII

5.1 Distribuția cazurilor pe sexe

Din cele 140 de cazuri, 44 (31%) au fost femei, iar 96 (69%) au fost bărbați (figura 20).

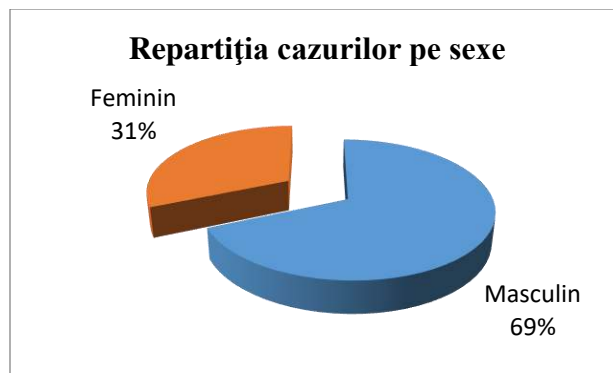


Figura 20. Distribuția cazurilor funcție de gen

Se remarcă deci, în cazurile studiate, o predominanță a cazurilor masculine care ar putea fi explicată prin structura demografică (în mediul rural bărbații fiind preponderent prezenți în munca agricolă, comparativ cu femeile). Frecvența mai crescută de apariție a CBC la bărbați se mai poate datora activităților prelungite în aer liber a acestora, sub acțiunea razelor ultraviolete (agricultori, marinari, pescari).

5.2 Distribuția CBC pe intervale de vârstă și statutul social pe care îl au bolnavii studiați

Așa cum se poate remarca din figura 21, în care este prezentată repartiția cazurilor pe grupe de vârstă, frecvența epitelioamelor bazocelulare crește odată cu vârsta, incidența fiind maximă la grupele de vârstă cuprinse între 61-80 de ani. Următoarele grupe de vârstă ce urmează ca frecvență sunt cele cuprinse între 80-90 de ani, fapt explicabil prin îmbătrânirea accentuată a locuitorilor.

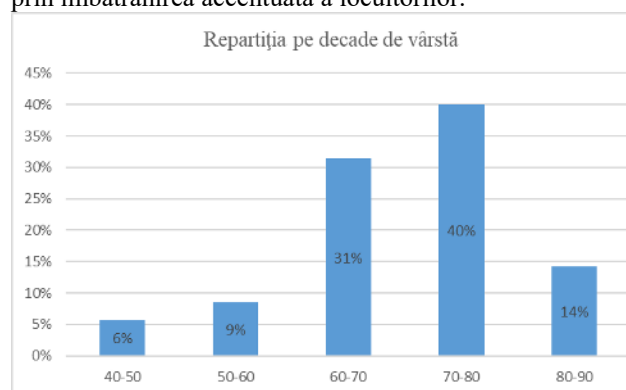


Figura 21. Repartiția pe decade de vârstă

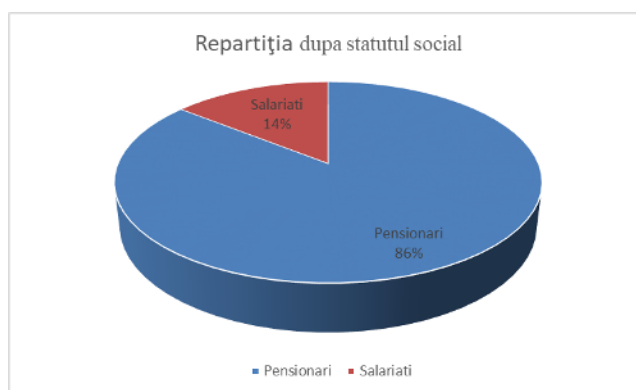


Figura 22. Statutul social

Studiul de față nu relevă o incidență foarte mare la grupurile de vârste cuprinse între 40 și 60 de ani. Se observă din acest studiu (figura 22) că o majoritate foarte largă din cadrul bolnavilor o reprezintă cei care sunt aflați la pensie, 86% (120 pacienți) față de cei care sunt încă salariați, 14% (20 pacienți). Aceste observații pot fi explicate pe de-o parte prin fenomenul expunerii la razele solare și raze X, factori de risc pentru carcinoamele bazocelulare, dar și prin slăbirea imunității locale și generale la vârste înaintate.

5.4 Distribuția CBC în funcție de mediile de proveniență ale pacienților

Cum era de așteptat frecvența cazurilor de C.B.C. este mai crescută în rural decât în urban; din cele 140 de cazuri, 51% provin din mediul rural și 49% din mediul urban (figura 23). Incidența crescută a epitelioamelor bazocelulare în rural are la bază mai multe cauze: zone cu preponderență mai însoțite; profesii ce presupun atât expuneri îndelungate la razele soarelui (agricultori, mecanici), cât și expuneri frecvente la mici traumatisme; felul în care se desfășoară timpul liber (pescuit, grădinărit) și tipul de haine purtate.

De fapt, incidența reală în mediul rural este mai mare deoarece mai mult de 50% din cei stabiliți în mediul urban și-au petrecut prima parte a vieții în mediul rural, pentru ca în jurul vârstei de 60 de ani să debuteze un C.B.C.

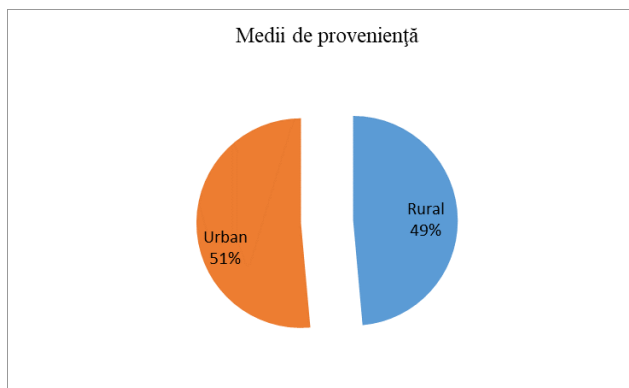


Figura 23. Medii de proveniență

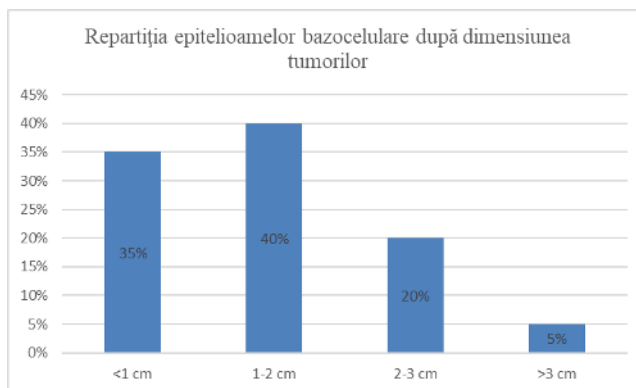


Figura 24. Dimensiunea tumorilor

5.5 Distribuția CBC după dimensiunea tumorilor

Rezultatele sunt prezentate în următorul figura figura 24. Se observă că cei mai mulți pacienți prezintă formațiuni tumorale mari, între 1 cm și mai mari de 2 cm. Dintre pacienți, 35% solicită consult și tratament pentru tumori de până la 1cm. Un procent destul de mic îl prezintă pacienții care s-au prezentat la medic cu tumori ce depășesc 3 cm.

5.11 Distribuția CBC în funcție de localizarea topografică și extremitatea cefalică

Analizând acest indicator (figura 33) se poate constata o predominanță a CBC la nivelul capului – 124 de cazuri din totalul de 140, reprezentând cca. 89%. Restul de 7% și 4% sunt în regiunea toracelui, respectiv a membrilor. Rezultatele cercetării sunt în acord cu datele din studiile de specialitate. Dezvoltarea carcinoamelor la nivelul extremității cefalice se datorează unor expuneri îndelungate la razele solare și a unor concentrații ridicate de foliculi polisebacei la acest nivel. Este cunoscut faptul că CBC este localizat pe zonele de expunere, în special în partea superioară 2/3 a feței și a regiunii toracice superioare (Tatu, 2010).

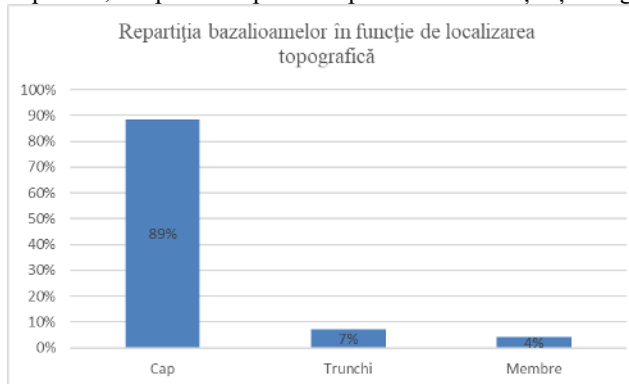


Figura 33. Localizarea topografică

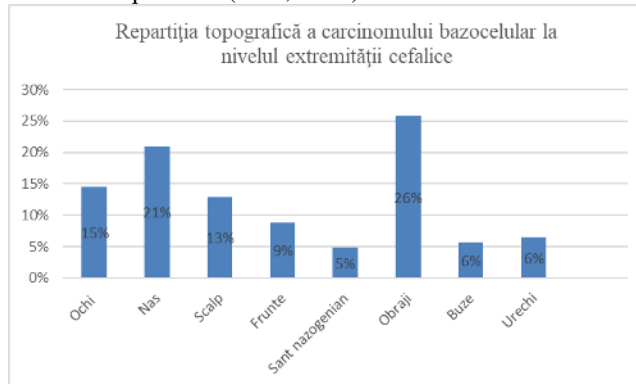


Figura 34. La nivelul extremității cefalice

Expunerea intermitentă la lumina soarelui este un factor de risc semnificativ. Faptul că aceste carcinoame se dezvoltă frecvent pe față, în special pe nas, sugerează că există zone specifice ale pielii care conțin un număr mare de celule țintă, celule progenitoare care joacă un rol important (Bologna J. L., 2008). S-a observat din figura 34 că mai mult de 85% din toate carcinoamele bazocelulare apar la nivelul capului; 21% au loc pe nas. Rareori se află pe spatele mâinilor, deși aceste zone primesc o cantitate semnificativă de radiații solare. Tumorile apar, de asemenea, în zone protejate de soare, cum ar fi organele genitale și sânii (Habif, 2010).

Regiunile cu cea mai ridicată incidență, potrivit studiilor de specialitate pentru localizarea carcinoamelor pe extremitatea cefalică sunt la nas, obraz, ochi. Aceasta se observă și în studiul de față, maximul incidenței fiind situat la nivelul obrazului (26%), urmată de nas (21%) și de ochi (15%). La nivelul buzelor se remarcă apariția într-un procent mai redus al bazilioamelor (6%).

5.14 Distribuția topografică a CBC în funcție de mediile de proveniență ale pacienților

Localizările la nivelul capului sunt mai frecvente (dar nu semnificativ) în mediul rural, reprezentând aproximativ 45% din totalul de carcinoame, față de urban (43%).

Tabelul 7. Repartiția bazaliomelor pe medii de proveniență

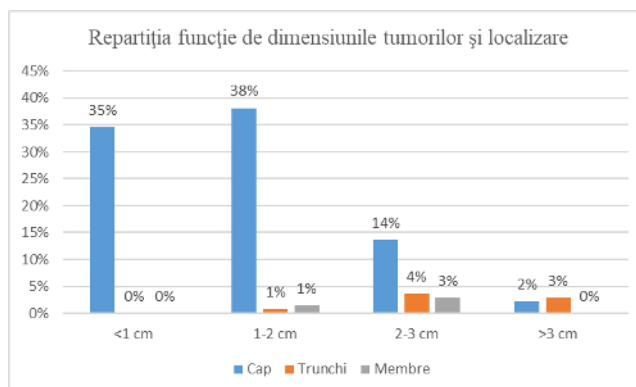
Locația	Număr de cazuri urban	Procent (%)	Număr de cazuri rural	Procent (%)	Total
Cap	61	43%	63	45%	115
Trunchi	2	1%	8	6%	13
Membre	5	4%	1	1%	12
Total	68	48%	72	52%	140

Și la nivelul trunchiului sunt mai frecvente carcinoamele în mediul rural (6%) față de 1% în mediul urban, ceea ce evidențiază influența unor traumatisme, iritații ale pielii și posibile antecedente a unor factori cumulativi (arsenic, radiații X). Diferența este la membre unde în mediul urban sunt 4%, iar în cel rural numai 1%, probabil reflectând intervenția etiopatogenică a factorilor predispozanți cum ar fi: traume, iritația prelungită a pielii și posibilitatea existenței unui istoric de factori iatrogeni cumulativi (arsenic, raze X). Rolul predominant al radiației solare UV în etiologia C.B.C. este susținut de observația consistentă că semnele clinice ale afectării cronice a soarelui asupra pielii sunt cei mai puternici predictorii ai C.B.C (Walker, 2008).

Localizările comune la nivelul trunchiului sunt acele zone care nu au contact cu razele solare, aceasta însemnând influența unui istoric de traumatisme frecvente, leziuni preexistente, boli infecțioase ale pielii etc. Se poate presupune că predominanța rurală se explică prin factori de risc cumulativi: lumina solară crescută, micro-traumatismele repetate.

5.23 Repartiția CBC funcție de dimensiuni și localizarea topografică

La nivelul capului se manifestă cea mai mare incidență a tumorilor care au dimensiuni cuprinse între 1-2 cm (figura 51), 38%, urmată de incidență comparativă de 35% pentru dimensiuni mai mici ca 1 cm.

**Figura 51.** Dimensiunile CBC și localizare topografică

5.27 Distribuția funcție de sexe a formelor morfoclinice și histopatologice CBC

În figura 61 forma noduloulcerativă este pe primul loc al incidenței pentru bărbați, 21%. La femei ponderea este de 16%. Forma nodular perlata are în cazul bărbaților o pondere de 17%, iar la femei este mult mai mică (7%).

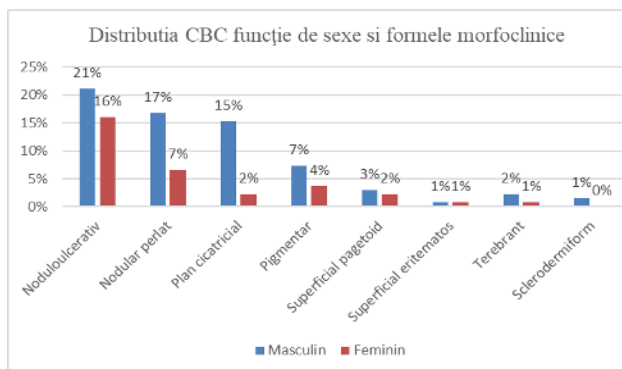


Figura 61. Forme clinice și sexe

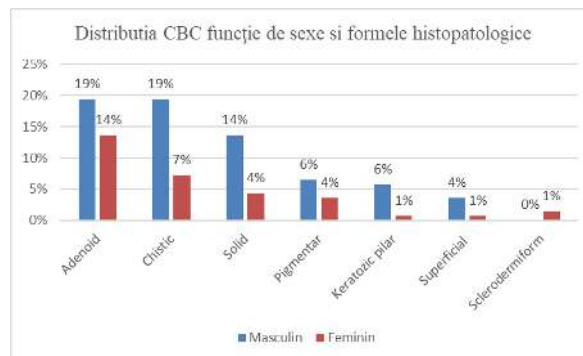


Figura 62. Forme histologice și sexe

Forma plan cicatricială are pondere semnificativă în cadrul bărbaților, de 15%, dar foarte redusă la femei (2%). Figura 62 arată că procentul la bărbați de carcinoame este superior celui de la femei pentru toate formele histologice. Formele adenoidă și chistică au incidențele cele mai mari și ponderi egale, de 19%. Și la femei aceste forme au ponderile cele mai mari, dar inegale, de 14%, respectiv 7%. Forma solidă este de asemenea semnificativă în cazul masculin, 14% și mult redusă la femei, 4%. Forma pigmentară prezintă ponderi comparative între femei și bărbați, de 6%, respectiv 4%.

5.34 Distribuția formelor morfoclinice funcție de localizarea topografică

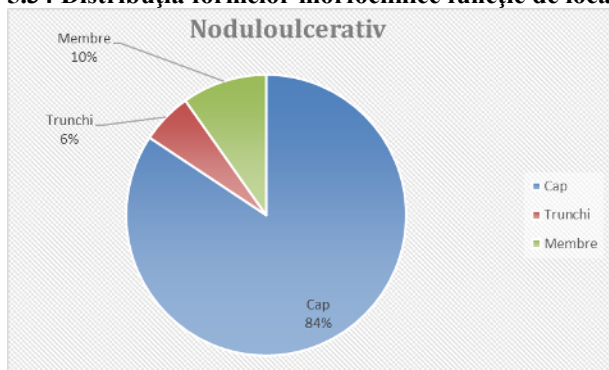


Figura 82. Forma clinică noduloulcerativă și localizare

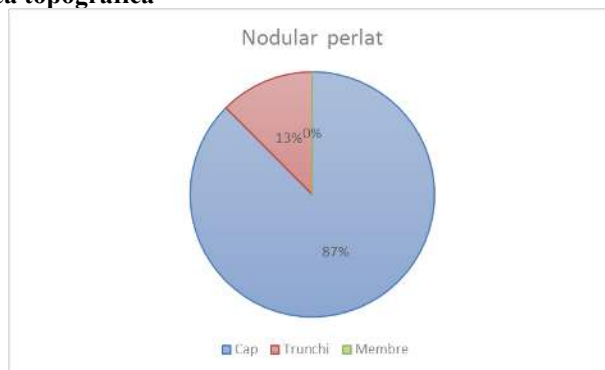


Figura 83. Forma clinică nodular perlată și localizare

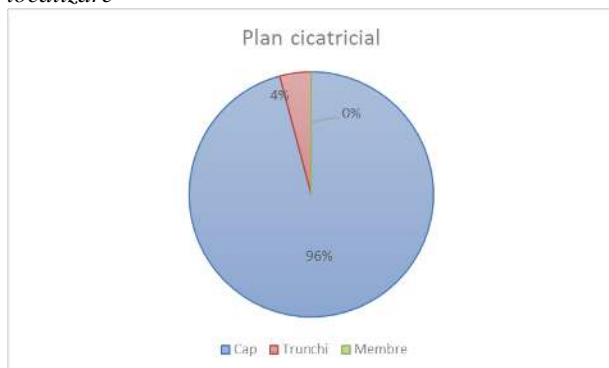


Figura 84. Forma clinică plan cicatricială și localizare

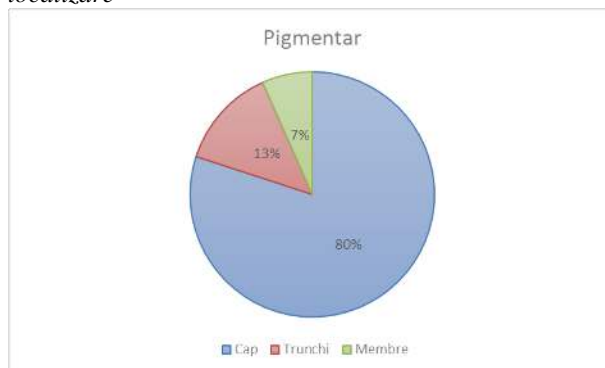


Figura 85. Forma clinică pigmentară și localizare

Forma noduloulcerativă (figura 82) prezintă la nivelul capului un maxim al distribuției, de 84%. Urmează trunchiul, cu 10% și membrele cu 6%. Forma nodular perlată, la cap are 87%, la trunchi 13% (figura 83). Nu sunt cazuri la membre. Forma plan cicatricială (figura 84) prezintă 96% la cap, iar restul de 4% la trunchi. Forma

pigmentară (figura 85) are 80% pondere la cap și restul procentelor este defalcat pe trunchi și membre, 13%, respectiv 7%.

5.35 Distribuția formelor histopatologie în funcție de localizarea topografică a CBC

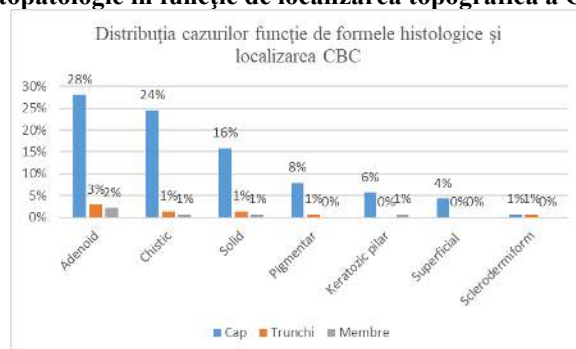


Figura 86. Forme histologice și localizare topografică

Cele mai semnificative procente (figura 86) se manifestă la nivelul capului, 28% în forma adenoidă, 24% în cea chistică, 16% în forma solidă. Și forma pigmentară este importantă în analiza distribuției, cu 8% din totalul carcinoamelor.

5.40 Repartiția metodelor terapeutice

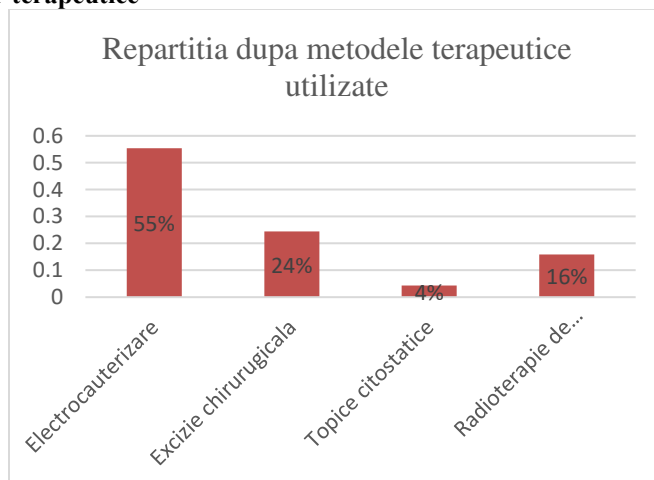


Figura 117. Metode de tratament în CBC

Se poate remarca faptul (din figura 117) că pentru aproape jumătate dintre pacienți s-a folosit electrocauterizarea 55%. Această metodă a fost aleasă pentru carcinoame bazocelulare superficiale de mici dimensiuni, fiindcă aceasta duce la o eradicare focalizată a tumorilor. Dezavantajele pot fi vindecarea încetinită și urme inestetice ulterioare. Pe locul doi ca tratament folosit, în ordinea frecvenței, 24% din cazuri, este metoda exciziei chirurgicale. Radioterapia de contact are un procent de 16% și topicele citostatice sunt pe ultimul loc, reprezentând 4%.

5.46 Distribuția tratamentelor funcție de dimensiunile CBC

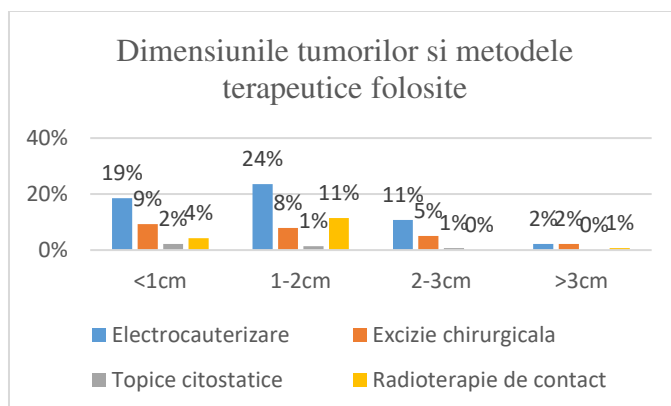


Figura 126. Dimensiuni tumori și tratament CBC

Un procent foarte mare, 24% îl are acest tratament (figura 126) pentru carcinoame cu dimensiuni de 1-2 cm, dar și pentru dimensiuni mai mici ca 1 cm.

5.50 Analiza pacienților funcție de starea la externare a acestora

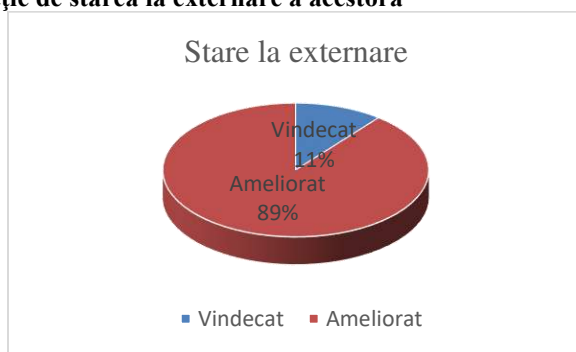


Figura 143. Starea pacienților la externare

Graficul (figura 143) arată că din totalul de 140 de pacienți, 15 au fost declarați vindecați (11%), iar restul de 125 au prezentat o ameliorare a evoluției bolii (89%). Acest fapt se datorează în principal faptului că recidivele, în astfel de carcinoame, sunt semnificative.

Tabelul 18. Markeri Biochimici

ALT	AST	Bazofil	Conc med Hb/eritrocit	Creatinina	Eozinofil	Hematocrit	Hb
8-40	8-33	0.2-2%	32-36	0.6-1.2	0-6%	42-52b; 37-47f	12-16
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
8	11	0.01	33.2	0.67	3.20	36.8	12.2
7	10	0.03	33.2	0.66	3.30	36.5	12.2
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
10	12	0.02	33.5	0.70	3.00	37.5	13.6
8	11	0.02	33.6	0.74	0.10	45.9	15.4
18	22	0.02	33.7	0.74	0.00	40.7	13.7
8	11	0.03	33.2	0.67	3.20	36.8	12.2
9	11	0.03	33.3	0.70	3.10	36.7	13.2
8	12	0.02	33.2	0.66	3.10	36.8	12.4
8	11	0.03	33.2	0.67	3.20	36.8	12.2
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
8	12	0.02	33.1	0.66	3.10	36.7	12.2
47	26	0.02	34.9	0.86	3.00	43.5	15.2
8	12	0.03	33.3	0.67	3.20	36.8	12.3

ALT	AST	Bazofil	Conc med Hb/eritrocit	Creatinina	Eozinofil	Hematocrit	Hb
7	12	0.03	33.2	0.66	3.30	36.5	12.2
8	11	0.02	33.3	0.69	3.20	36.6	13.0
9	11	0.02	33.3	0.70	3.20	36.7	13.2
35	22	0.02	33.7	0.74	0.00	40.7	13.7
10	11	0.02	33.5	0.70	3.00	37.5	13.6
7	10	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
9	11	0.02	33.3	0.70	3.20	36.7	13.2
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
8	12	0.02	33.6	0.70	3.00	36.6	12.5
30	22	0.02	33.7	0.74	0.00	40.7	13.7
7	11	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
7	10	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
7	11	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
7	11	0.03	33.2	0.66	3.30	36.5	12.2
8	10	0.02	33.2	0.66	3.10	36.8	12.4
45	22	0.02	33.7	0.74	0.00	40.7	13.7
7	12	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
8	12	0.02	33.3	0.69	3.20	36.6	13.0
7	11	0.03	33.5	0.70	3.00	36.7	12.5
6	11	0.01	34.7	0.70	2.04	40.3	13.0
5	10	0.02	34.2	0.74	0.44	43.9	12.6
8	12	0.02	33.7	0.67	1.50	36.8	12.7
9	12	0.01	34.5	0.69	2.31	45.5	13.4
10	12	0.02	34.8	0.70	0.95	38.3	12.6
7	11	0.02	33.7	0.69	0.65	42.0	13.4
30	21	0.02	33.2	0.67	0.32	39.1	12.8
8	12	0.02	33.3	0.69	2.37	42.0	12.3
6	11	0.02	34.4	0.70	0.99	44.0	13.4
8	12	0.03	34.1	0.70	1.36	40.5	12.9
7	10	0.03	34.0	0.70	0.14	37.5	12.7
7	12	0.01	34.5	0.71	0.13	44.4	13.4
5	11	0.01	33.6	0.73	2.12	42.0	12.2
46	25	0.03	33.4	0.74	0.05	45.2	13.2
7	11	0.01	34.8	0.70	1.44	45.6	12.3
8	12	0.02	34.0	0.69	0.53	43.9	13.4
9	12	0.03	34.4	0.73	2.67	44.5	13.4
8	11	0.01	33.6	0.70	0.01	43.0	12.7
45	24	0.01	34.9	0.70	0.80	44.1	13.1
9	11	0.02	33.7	0.67	1.25	41.1	13.4
8	12	0.02	33.2	0.72	2.67	44.5	13.4
7	12	0.02	33.4	0.73	0.51	38.7	13.5

ALT	AST	Bazofil	Conc med Hb/eritrocit	Creatinina	Eozinofil	Hematocrit	Hb
9	11	0.03	33.5	0.74	0.31	39.7	12.8
8	11	0.03	33.2	0.73	1.25	38.4	13.1
16	25	0.01	33.8	0.67	0.59	42.8	13.7
8	12	0.01	34.7	0.74	1.07	40.0	13.0
7	11	0.01	34.6	0.67	3.13	38.0	12.7
6	13	0.03	34.0	0.69	0.94	37.6	13.6
8	10	0.01	33.2	0.69	1.63	39.1	12.7
8	11	0.03	34.4	0.71	3.15	45.4	13.3
6	11	0.01	34.1	0.67	0.02	45.4	13.5
44	20	0.02	34.5	0.69	2.49	40.3	12.4
7	11	0.02	33.9	0.73	2.78	40.6	12.3
7	12	0.01	33.7	0.68	0.59	43.9	13.4
8	12	0.03	33.5	0.73	1.12	42.3	13.3
7	11	0.02	33.9	0.70	0.13	43.9	13.7
7	12	0.01	34.1	0.74	2.73	37.5	13.3
8	11	0.02	34.1	0.70	2.67	43.1	12.5
8	11	0.02	33.7	0.71	1.78	43.2	13.6
9	12	0.03	34.6	0.73	0.27	45.6	12.4
7	12	0.02	33.9	0.66	0.40	39.3	12.3
40	24	0.03	33.2	0.69	3.19	40.2	12.3
7	12	0.01	34.8	0.71	1.81	38.4	12.6
9	10	0.02	33.7	0.71	2.07	45.5	12.5
7	11	0.03	34.7	0.70	1.33	43.3	12.4
9	12	0.02	34.2	0.70	3.07	44.0	13.0
5	12	0.02	33.1	0.70	1.03	37.0	13.5
7	11	0.02	33.4	0.73	3.21	40.8	13.3
47	26	0.01	34.7	0.72	0.26	43.7	12.8
7	11	0.02	34.0	0.74	2.60	43.1	13.3
6	12	0.02	34.1	0.68	2.97	44.8	13.5
8	11	0.03	34.1	0.69	2.56	39.3	12.8
8	12	0.02	33.4	0.71	3.18	39.3	12.7
42	20	0.01	33.3	0.71	2.38	40.1	13.7
10	12	0.02	33.9	0.66	1.13	42.1	12.4
5	12	0.01	34.5	0.69	0.73	41.4	12.8
8	14	0.02	33.5	0.68	1.11	42.6	13.1
7	12	0.03	34.7	0.74	2.56	37.6	13.6
7	13	0.02	33.1	0.73	2.77	36.8	13.3
41	23	0.02	34.4	0.73	2.48	43.1	13.5
8	12	0.01	33.7	0.67	0.79	43.6	12.7
8	11	0.01	33.2	0.70	1.36	38.5	12.6
7	11	0.03	34.8	0.73	2.85	42.1	13.6
6	12	0.03	34.3	0.73	0.05	42.1	12.7

ALT	AST	Bazofil	Conc med Hb/eritrocit	Creatinina	Eozinofil	Hematocrit	Hb
7	11	0.01	34.0	0.69	3.23	37.1	13.3
7	15	0.01	34.4	0.73	1.76	41.1	12.8
14	24	0.01	34.3	0.70	0.71	36.8	13.5
7	12	0.02	34.2	0.74	2.74	37.3	13.0
8	11	0.02	34.3	0.71	2.55	39.3	13.5
7	11	0.03	34.8	0.66	1.76	39.8	13.2
8	11	0.02	33.4	0.67	1.66	44.6	12.6
8	12	0.03	33.8	0.67	2.86	37.6	12.3
7	11	0.02	33.9	0.74	0.96	43.6	13.2
6	11	0.02	34.5	0.71	3.30	43.1	13.0
9	12	0.03	33.8	0.68	0.56	36.9	12.5
7	15	0.03	33.9	0.68	2.93	41.5	12.8
47	25	0.03	34.6	0.67	0.95	41.1	13.0
8	12	0.01	34.3	0.74	0.27	42.1	13.7
8	11	0.01	34.5	0.67	1.23	38.0	12.7
7	12	0.01	33.1	0.69	3.18	45.4	13.5
7	13	0.01	33.8	0.70	2.56	40.5	13.5
8	12	0.03	34.8	0.72	1.24	40.8	12.9
7	11	0.03	34.8	0.67	0.63	42.1	13.3
32	25	0.01	33.4	0.72	1.59	45.7	13.6
7	12	0.01	34.3	0.69	0.77	38.8	12.8
8	10	0.02	33.1	0.72	3.24	38.4	12.6
7	11	0.02	34.1	0.68	2.03	37.2	12.8
8	12	0.03	34.3	0.74	2.43	39.7	13.0
18	24	0.03	33.4	0.69	2.52	41.7	12.3
11	12	0.02	33.4	0.69	0.93	40.2	12.5
8	11	0.03	34.3	0.72	2.89	44.7	13.2
9	11	0.03	33.7	0.72	1.19	45.2	13.0
8	12	0.01	34.1	0.72	1.91	37.4	13.4
7	11	0.02	34.7	0.73	1.39	38.5	12.9
15	21	0.03	33.9	0.69	0.99	44.1	12.7
8	10	0.01	34.5	0.68	2.14	39.9	12.9
7	11	0.03	33.6	0.67	2.22	38.9	12.5
8	14	0.01	34.1	0.70	2.33	43.3	13.0
9	15	0.02	34.5	0.72	1.32	37.3	13.3
5	11	0.02	33.5	0.67	1.90	41.9	12.8
7	12	0.02	33.2	0.67	1.12	45.4	12.3
12	19	0.02	33.1	0.71	2.81	44.8	13.4
9	12	0.02	33.3	0.69	3.28	43.8	13.7
7	12	0.01	33.7	0.73	1.96	37.4	12.5
8	11	0.02	34.8	0.67	3.02	38.7	13.0

Tabelul 19. Markeri hematologici

HEM	LDE	LDT	limfocit	Monocit	Neutrofil	Nr eritrocite	Nr leucocite
27-33	11.5-14.5	15-18	12-24	0-1000	45-80	4.2-5.5	4-8
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.1	13.4	13.7	25.3	0.49	64.2	4.34	7.08
27.9	13.4	13.6	25.3	0.48	64.2	4.41	7.08
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.8	13.8	13.3	20.1	0.50	69.6	4.65	8.01
29.4	13.7	20.0	25.1	0.76	68.2	5.23	11.79
28.9	14.3	11.2	14.6	0.50	79.7	4.74	9.14
28.1	13.4	13.7	25.3	0.49	64.2	4.34	7.08
29.0	13.5	13.6	25.3	0.50	66.1	4.56	7.09
28.7	13.4	13.6	25.3	0.50	63.9	4.45	7.07
28.1	13.4	13.7	25.3	0.49	64.2	4.34	7.08
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.1	13.3	13.6	25.3	0.49	64.1	4.33	7.08
31.5	13.8	12.4	17.1	0.41	73.7	4.82	6.97
28.1	13.4	13.8	25.3	0.50	64.2	4.36	7.08
27.9	13.4	13.6	25.3	0.48	64.2	4.41	7.08
28.7	13.5	13.6	25.2	0.50	64.2	4.45	7.08
29.1	13.4	13.5	25.3	0.50	64.2	4.44	7.07
28.9	14.3	11.2	14.6	0.50	79.7	4.74	9.14
28.8	13.8	13.3	20.1	0.50	69.6	4.65	8.01
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
29.1	13.4	13.5	25.3	0.50	64.2	4.44	7.07
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.9	14.3	11.2	14.6	0.50	79.7	4.74	9.14
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
27.9	13.4	13.6	25.3	0.48	64.2	4.41	7.08
28.7	13.4	13.6	25.3	0.50	63.9	4.45	7.07
28.9	14.3	11.2	14.6	0.50	79.7	4.74	9.14
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.7	13.5	13.6	25.2	0.50	64.2	4.45	7.08
28.2	13.5	13.7	25.2	0.51	65.9	4.46	7.09
28.1	13.8	12.9	23.5	0.60	71.8	4.49	7.29
29.2	13.9	11.2	21.1	0.61	65.1	5.21	8.04
30.1	14.2	13.3	16.3	0.71	71.5	5.14	7.11
29.5	13.8	13.2	20.0	0.51	66.7	4.96	8.62
29.6	14.0	11.6	24.8	0.68	78.0	4.44	8.06

HEM	LDE	LDT	limfocit	Monocit	Neutrofil	Nr eritrocite	Nr leucocite
30.5	14.1	17.0	23.6	0.61	64.1	4.74	7.82
31.4	13.4	13.6	23.0	0.53	72.9	4.95	7.62
29.7	13.7	12.3	16.5	0.64	68.8	4.71	9.10
28.3	14.1	11.8	15.9	0.68	73.3	4.71	7.29
30.2	13.5	11.8	17.1	0.74	66.5	4.72	7.95
29.6	14.1	13.0	19.7	0.64	77.4	4.76	8.04
28.8	13.3	12.9	16.2	0.72	74.1	5.11	7.62
29.9	13.4	12.0	14.7	0.64	77.8	4.75	8.18
31.5	13.8	12.4	17.4	0.52	69.4	4.91	7.34
29.2	13.3	13.4	18.6	0.48	78.8	5.09	8.79
28.9	13.8	12.5	15.1	0.61	69.2	5.00	8.96
29.8	14.0	12.7	24.6	0.49	72.5	4.89	7.42
29.5	13.8	12.7	15.9	0.59	77.9	4.63	8.18
28.7	13.5	13.4	16.4	0.66	73.5	5.02	8.90
28.9	13.8	12.0	21.1	0.49	71.4	4.95	8.18
30.8	13.7	11.3	14.6	0.75	68.4	5.03	8.24
30.0	14.1	13.7	16.3	0.69	73.8	4.79	8.06
31.3	13.8	11.9	25.1	0.71	72.9	4.66	7.20
28.8	13.8	13.5	23.2	0.51	75.0	5.21	8.95
31.3	14.1	13.1	14.9	0.61	75.8	5.17	8.98
31.5	13.6	11.6	16.4	0.65	77.5	4.51	8.15
29.6	13.4	13.1	17.0	0.70	67.1	4.78	7.20
28.5	14.3	11.2	16.7	0.66	78.2	4.59	7.14
28.2	13.3	13.6	24.7	0.69	64.9	4.78	8.06
31.1	13.8	12.1	24.0	0.58	65.0	4.87	8.93
29.8	14.3	13.0	18.5	0.66	65.6	5.08	8.64
29.4	13.6	12.0	20.4	0.71	65.4	4.66	8.59
31.3	13.8	11.6	17.9	0.56	76.7	4.46	8.96
30.2	14.3	12.6	21.9	0.74	64.8	4.61	8.44
29.2	13.6	13.3	19.0	0.67	71.6	4.57	7.96
28.1	13.5	13.3	18.8	0.75	76.6	4.87	7.93
28.4	14.3	12.8	16.7	0.51	77.3	5.01	7.86
28.3	13.5	11.3	20.8	0.61	67.5	4.57	8.11
29.4	13.4	13.4	15.3	0.57	66.3	4.41	7.73
31.0	14.2	12.8	14.7	0.57	69.4	4.37	8.09
29.9	14.2	19.0	17.1	0.51	68.7	4.59	7.64
29.3	13.6	11.2	16.8	0.67	65.0	4.66	8.11
30.1	13.6	11.8	24.2	0.61	76.3	5.20	8.82
28.6	13.5	11.5	17.6	0.58	72.7	4.34	7.99
28.1	13.4	13.0	15.6	0.62	77.4	4.46	7.24
29.7	13.4	12.4	18.0	0.69	77.3	4.77	7.93
28.2	13.9	13.4	17.3	0.64	70.7	4.50	8.15

HEM	LDE	LDT	limfocit	Monocit	Neutrofil	Nr eritrocite	Nr leucocite
29.8	14.0	12.6	16.0	0.64	73.1	4.94	7.71
30.1	13.4	11.6	14.9	0.52	76.3	4.64	7.36
31.5	13.6	13.3	24.8	0.66	74.9	5.11	7.53
29.0	13.7	12.8	22.8	0.56	69.5	5.17	8.38
28.5	13.8	12.5	17.5	0.50	69.5	4.60	8.37
30.8	13.4	12.0	24.6	0.69	66.6	4.64	8.40
30.8	14.1	12.7	24.1	0.49	65.5	4.68	8.71
29.7	13.8	13.0	24.6	0.67	72.7	4.96	7.39
30.9	13.5	12.1	21.8	0.67	71.1	4.96	8.50
30.0	13.9	13.5	20.4	0.61	74.4	5.08	7.10
30.8	14.0	11.7	22.8	0.65	68.9	5.04	8.63
28.4	14.2	12.2	17.8	0.56	72.1	4.49	9.05
29.4	14.3	12.5	22.9	0.66	73.6	4.64	7.66
28.3	13.5	12.0	22.5	0.69	71.7	5.02	7.22
29.9	13.8	12.1	23.4	0.71	72.3	4.83	7.35
31.1	13.6	11.9	24.2	0.57	71.3	5.01	8.63
31.0	13.3	11.7	16.8	0.71	73.1	4.67	7.98
28.7	13.4	12.7	17.5	0.57	66.0	4.83	7.31
29.2	13.7	11.4	19.1	0.68	65.8	5.01	7.19
30.7	13.9	12.6	15.2	0.57	69.4	4.79	8.66
28.2	13.7	11.9	19.1	0.60	63.9	4.53	7.83
28.9	13.5	13.3	15.3	0.70	69.9	5.01	8.74
30.0	13.6	13.5	22.0	0.70	68.8	5.21	7.53
29.7	13.5	12.5	23.3	0.66	74.6	4.38	7.61
30.0	13.5	13.1	25.2	0.64	72.2	5.03	8.06
30.2	14.1	11.3	22.5	0.74	66.7	4.55	8.52
31.1	13.6	12.7	22.5	0.60	78.4	4.99	8.26
28.4	14.1	13.4	15.4	0.61	65.8	4.78	7.62
29.6	13.7	19.0	24.6	0.51	69.0	4.97	8.20
30.8	13.3	11.3	15.9	0.68	79.4	5.09	7.36
28.5	14.1	11.3	25.1	0.66	69.3	5.11	7.67
30.3	14.0	13.7	18.3	0.69	69.4	4.95	8.91
29.8	13.7	11.6	21.6	0.60	65.5	4.59	9.02
29.4	14.0	11.8	16.0	0.65	69.7	5.15	8.54
29.2	14.2	13.4	24.5	0.58	64.0	4.54	9.13
28.5	13.5	12.4	19.9	0.72	70.7	4.59	7.45
30.5	13.5	13.1	15.6	0.71	68.8	5.01	8.53
28.9	13.8	12.1	17.3	0.59	64.2	4.76	8.14
31.2	14.2	11.8	19.6	0.51	79.3	4.37	8.71
30.4	13.8	11.4	22.6	0.66	77.3	4.85	7.74
30.7	13.3	13.1	20.7	0.49	69.8	4.81	7.08
30.6	13.9	12.7	15.0	0.61	72.0	4.69	8.67

HEM	LDE	LDT	limfocit	Monocit	Neutrofil	Nr eritrocite	Nr leucocite
29.6	14.2	12.5	14.8	0.52	71.0	5.10	7.17
30.6	13.8	12.1	18.6	0.56	64.4	5.08	7.35
29.7	13.5	11.6	18.2	0.73	64.7	5.17	8.03
27.9	13.5	11.5	17.2	0.68	69.5	4.88	7.90
29.5	14.0	12.1	19.5	0.57	73.9	4.49	7.26
29.9	13.8	12.8	15.8	0.62	74.6	4.73	7.61
28.7	13.5	11.9	23.7	0.65	75.6	5.16	7.91
28.7	14.2	12.9	18.9	0.57	72.2	5.12	8.56
29.8	13.4	13.2	25.0	0.62	64.3	5.11	8.64
28.1	13.8	12.2	19.5	0.53	78.5	4.42	8.93
29.4	14.1	11.9	16.3	0.69	79.5	4.37	7.10
31.2	13.4	11.2	14.9	0.66	75.6	4.70	8.41
30.8	14.0	13.6	19.9	0.69	75.3	4.66	8.67
28.5	13.7	13.2	20.3	0.56	71.3	5.07	7.74
29.0	13.8	11.8	23.6	0.71	68.4	4.62	7.44
30.4	14.1	12.9	17.5	0.63	75.9	4.66	8.96

Tabelul 20. Markeri biochimici si hematologici

Trombocite	Uree	VE M	VTM	Alfa2 globulina	Gamma globuline	Albumine	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Glukoza serica
150-400	25-50	80-94	7.5-11.5	6-9%	14-21%	52-62%	>40-60mg/dl	100- mg/dl	60-99 mg/dL
224	35	84.9	11.0	8.6	20.0	45.7	63.5	138.3	92.6
224	34	84.8	11.0	5.9	15.0	54.5	54.1	145.4	85.4
113	34	84.7	12.0	5.9	20.6	58.6	58.6	133.6	110.3
224	35	84.9	11.0	11.9	13.6	62.1	47.8	119.5	111.5
261	48	86.0	10.0	12.1	13.5	51.0	62.2	137.8	62.0
198	49	87.8	13.1	15.4	16.2	54.9	52.4	109.2	64.2
353	54	85.9	10.0	7.4	17.5	57.8	53.0	108.1	105.3
224	34	84.8	11.0	13.6	15.1	56.1	50.8	120.5	66.3
231	36	85.2	11.2	14.9	14.0	49.0	50.7	117.6	89.9
229	34	84.7	10.9	5.9	18.0	56.5	56.6	100.6	83.7
224	34	84.8	11.0	13.4	20.9	55.9	52.5	139.5	87.1
224	35	84.9	11.0	10.1	13.6	60.1	51.7	114.9	103.9
223	34	84.7	10.8	7.5	19.9	45.5	59.8	117.1	107.7
198	45	90.2	10.4	15.3	21.9	57.5	62.5	134.7	107.5
224	35	85.1	11.0	6.7	16.4	53.2	41.3	134.9	81.6
113	34	84.7	12.0	5.9	14.3	62.4	56.0	115.7	74.1
179	34	84.7	11.0	8.9	19.4	56.2	57.8	105.1	102.8
220	34	84.6	11.0	5.1	17.1	52.1	45.8	101.3	85.6
321	54	85.9	10.0	9.4	13.8	59.0	40.1	132.2	63.3

Trombocite	Urea	VE M	VTM	Alfa2 globulina	Gamma globuline	Albumine	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Glukoza serica
261	48	86.0	10.0	8.2	12.8	51.6	66.7	147.6	66.9
224	35	84.9	11.0	11.8	19.2	54.0	58.3	114.4	111.3
220	34	84.6	11.0	13.4	15.8	50.0	66.2	115.4	111.4
224	35	84.9	11.0	13.8	18.4	49.2	43.6	128.8	68.3
223	35	84.8	11.0	11.0	19.4	52.5	41.4	133.2	95.2
310	54	85.9	10.0	10.1	21.8	48.2	48.1	117.4	80.9
224	35	84.9	11.0	12.8	14.2	59.3	46.6	104.8	70.2
224	35	84.9	11.0	15.8	14.5	56.9	51.8	129.3	84.9
224	35	84.9	11.0	8.5	12.4	50.9	63.2	147.4	98.7
224	35	84.9	11.0	12.9	16.3	54.6	58.6	121.9	84.0
113	34	84.7	12.0	13.4	20.0	47.5	61.6	100.0	73.1
229	34	84.7	10.9	5.7	15.1	45.8	44.1	137.8	67.0
313	54	85.9	10.0	11.0	19.9	55.8	58.6	118.0	69.1
224	35	84.9	11.0	14.8	19.6	53.5	60.6	119.2	104.4
179	34	84.7	11.0	12.2	19.2	51.8	57.9	100.5	93.4
224	35	84.9	11.0	9.3	14.1	62.0	51.0	112.0	60.6
213	36	89.0	11.6	13.9	19.9	56.6	52.1	103.6	60.4
224	45	88.2	11.8	6.1	12.1	49.4	55.8	127.3	71.9
113	48	88.9	10.1	13.9	19.4	48.9	60.1	145.4	93.0
192	41	86.8	11.9	7.4	12.2	52.5	56.0	135.2	61.1
211	42	85.5	11.2	5.5	14.5	56.9	60.9	138.6	75.0
228	44	88.3	11.1	10.7	18.9	52.9	47.8	103.8	110.0
194	54	89.1	10.1	8.4	19.4	48.7	52.7	99.7	79.6
197	51	89.5	11.5	9.3	15.1	61.6	40.6	128.2	101.1
200	38	89.8	12.1	15.6	20.8	53.6	49.2	137.1	96.9
197	48	88.4	10.5	11.5	14.4	51.3	49.6	132.5	103.3
212	41	88.2	10.9	15.3	14.9	62.1	45.8	130.7	80.9
228	36	88.4	10.3	10.3	21.7	62.3	46.7	140.7	80.6
218	40	89.3	11.8	11.8	18.7	59.2	45.0	128.7	109.6
225	51	87.1	11.6	14.3	15.3	46.2	58.8	111.4	111.3
198	52	89.5	12.2	7.0	12.9	53.6	59.7	135.5	75.1
202	43	88.5	11.8	15.5	19.3	48.5	58.4	102.8	108.0
222	49	88.3	10.2	13.7	20.8	49.6	59.2	143.8	110.8
207	36	86.4	10.9	15.5	16.6	56.2	62.7	112.0	92.8
348	45	89.2	10.9	11.6	17.5	55.8	61.2	132.4	68.1
261	46	87.6	11.5	6.2	20.4	46.6	55.0	134.5	69.0
224	48	87.8	10.4	12.1	21.5	54.9	46.6	129.2	73.7
220	39	88.0	13.0	7.9	18.3	47.6	55.5	113.7	111.8
224	35	89.7	12.1	10.8	17.7	48.4	47.9	107.5	68.0
223	37	88.2	12.5	12.8	18.4	55.5	66.6	144.8	77.1
323	39	85.7	11.2	10.7	15.1	59.6	58.7	119.6	94.0

Trombocite	Urea	VE M	VTM	Alfa2 globulina	Gamma globuline	Albumine	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Glukoza serica
204	36	86.0	10.9	6.7	12.9	47.9	58.8	141.2	102.2
218	34	89.7	12.2	12.5	16.5	60.8	59.8	114.3	91.1
203	35	89.7	11.1	11.4	20.2	55.1	48.8	141.0	89.0
224	49	87.2	11.3	7.9	12.9	55.4	53.3	110.0	104.9
113	38	89.2	12.5	15.8	17.4	62.0	44.7	100.1	88.5
229	54	86.2	12.9	7.0	12.3	52.6	65.1	124.9	62.2
352	40	88.0	11.7	12.4	12.1	58.8	60.0	112.5	77.1
224	39	86.3	11.1	13.5	14.1	53.8	62.3	117.7	82.2
179	54	87.1	10.3	14.5	14.4	51.0	46.1	125.5	67.7
224	48	85.8	10.4	11.9	14.2	57.7	52.3	123.3	71.1
225	48	87.2	11.4	15.7	12.7	47.4	64.6	117.5	109.6
219	48	86.0	12.7	8.5	12.6	51.1	42.4	146.7	97.0
113	48	86.2	12.3	11.2	12.4	50.3	54.1	140.3	103.5
211	42	89.6	11.0	12.4	22.0	56.1	53.3	136.3	74.5
208	51	85.6	12.6	10.3	13.3	57.2	52.4	113.1	86.3
193	40	89.4	12.9	5.8	14.6	48.6	47.4	109.8	83.0
304	42	86.7	12.0	6.2	16.0	53.7	49.0	125.3	102.1
227	54	88.4	11.7	7.0	18.1	51.0	56.9	104.5	76.5
203	44	89.2	12.5	10.3	21.7	54.6	52.4	122.2	67.1
202	46	87.6	13.0	15.1	17.2	54.1	58.4	138.1	73.0
204	35	85.3	10.2	10.6	14.2	53.4	47.6	145.6	99.3
215	43	89.6	10.3	8.5	19.1	53.9	60.3	137.9	65.4
229	52	87.0	10.1	9.3	17.0	56.7	47.1	114.9	82.8
211	42	86.5	11.9	14.2	18.5	50.3	56.4	138.6	73.6
225	41	86.4	10.4	11.3	18.6	55.2	59.2	134.8	67.8
221	46	89.7	11.2	7.8	16.5	48.7	60.5	141.0	91.7
210	37	88.9	11.7	9.5	14.8	60.1	47.1	141.5	91.1
192	48	85.9	10.8	10.5	15.0	59.4	55.4	104.8	88.0
333	36	89.2	10.1	11.9	19.9	55.2	44.4	105.1	107.0
221	53	88.9	11.4	15.8	16.3	59.8	42.6	113.1	108.5
217	52	85.7	12.6	5.6	13.6	57.1	52.9	132.0	83.5
230	50	87.6	13.0	13.3	18.7	55.2	51.3	110.5	67.3
212	44	85.7	12.1	6.8	18.7	62.2	49.6	116.7	78.4
214	45	84.7	11.5	15.6	12.4	51.7	66.1	143.0	69.3
321	44	85.0	10.6	7.9	20.1	52.7	60.5	111.0	60.4
219	46	86.7	12.6	15.5	16.8	57.0	51.1	119.8	85.7
219	48	86.0	11.4	10.4	19.6	61.7	45.9	123.3	95.1
203	52	86.8	12.4	5.9	12.7	47.3	52.7	105.0	77.1
197	52	85.3	11.4	15.3	21.9	48.5	66.9	126.1	99.9
200	35	85.7	11.7	14.9	19.3	54.3	63.5	145.1	65.2
217	41	85.2	10.3	7.4	15.4	45.1	53.6	143.1	110.5

Trombocite	Urea	VE M	VTM	Alfa2 globulina	Gamma globuline	Albumine	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Glukoza serica
312	41	85.5	11.7	9.5	17.3	59.7	62.2	129.6	95.5
194	42	88.8	11.3	12.5	14.6	50.6	64.7	147.9	93.5
225	38	88.8	12.9	7.8	17.3	49.8	66.6	109.0	70.7
231	36	87.5	12.8	15.0	14.7	61.0	45.5	144.7	63.0
217	49	90.1	12.6	8.2	19.0	61.2	48.3	140.0	108.6
193	37	90.2	11.9	13.6	21.9	54.0	45.2	106.3	76.2
203	37	88.8	12.3	7.9	13.1	52.4	49.5	147.6	91.4
213	44	85.0	12.6	9.6	16.2	57.2	40.5	103.5	62.0
220	45	87.8	11.0	13.2	20.8	55.4	64.1	125.4	76.4
219	39	89.3	10.2	15.4	16.0	55.1	66.7	107.0	73.7
353	44	86.5	10.4	5.4	13.2	48.0	52.2	134.9	103.5
234	41	90.1	10.5	6.2	16.6	53.1	64.2	104.6	71.1
201	40	88.0	11.8	12.6	20.7	58.3	54.2	123.5	96.9
222	35	88.3	11.7	9.4	15.8	60.9	48.6	111.8	62.4
214	38	88.6	10.2	11.0	17.7	50.4	58.9	126.3	104.8
217	48	88.1	10.1	13.7	21.0	53.2	46.8	134.4	59.9
195	37	89.1	12.8	8.1	13.2	47.9	43.1	123.2	112.6
201	53	86.7	12.9	7.5	17.0	54.3	42.7	106.8	95.9
198	37	89.7	10.5	6.8	13.7	53.3	40.7	136.4	83.8
227	45	88.2	10.9	15.4	19.5	52.0	61.6	111.9	105.6
220	37	86.6	11.1	9.7	20.1	45.8	58.5	111.7	82.9
214	37	87.5	12.7	7.5	18.8	48.1	55.3	113.0	100.6
350	42	86.8	11.7	13.8	14.4	53.2	44.2	100.2	93.5
225	40	84.7	10.3	8.3	17.4	62.3	55.0	132.1	68.6
208	36	84.8	11.9	10.4	15.2	56.2	47.2	118.0	78.1
223	49	88.5	10.3	12.3	13.2	62.1	44.0	128.9	71.7
199	39	87.7	11.8	7.4	15.7	53.7	54.6	138.0	73.0
222	42	87.8	11.4	7.6	21.6	57.3	55.6	127.6	99.0
330	54	89.4	11.4	13.2	20.4	50.9	65.2	136.8	83.9
205	38	87.8	10.7	10.1	21.3	61.2	51.6	125.8	82.4
224	48	86.4	10.4	13.3	20.5	47.5	61.0	115.3	104.0
204	44	88.0	12.4	7.9	13.0	49.1	65.4	105.2	74.8
208	52	85.8	10.8	11.6	14.8	61.2	59.8	127.1	110.2
195	37	86.5	12.3	7.8	21.6	51.7	48.8	116.5	79.7
233	53	89.6	12.3	15.7	19.4	48.9	45.7	141.2	76.9
345	42	90.1	10.9	12.4	17.0	61.8	56.8	99.9	75.2
222	48	87.6	10.6	8.3	21.4	49.5	64.2	138.6	66.2
203	37	87.4	13.0	14.9	16.0	48.9	47.3	126.3	84.1
230	53	89.1	10.4	5.6	20.7	45.3	44.5	105.4	108.5

Valorile medii sunt sensibil apropiate, ceva mai mari la dimensiuni masculine. Varianța este la fel, aproximativ apropiată, cu valori ceva mai împrăștiate la dimensiuni tumorilor masculine. Între dimensiunile tumorilor la bărbați și dimensiunile acestora la femei nu este o diferență semnificativă (figura 156).

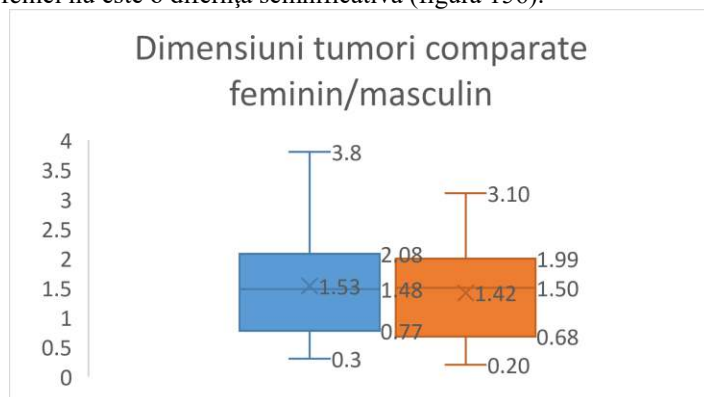


Figura 156. Diagrama box plot dimensiuni tumori masculin-feminin

Între mediile dimensiunilor tumorilor în cele două medii de proveniență ale pacienților, urban și rural nu este o diferență semnificativă (figura 157). Din figura 162 se observă că 51% dintre pacienții de sex masculin prezintă valori sub cele normale, ceea ce indică o afectare a filtrării glomerulare.

Figura 171 arată că în majoritatea valorilor nu depășesc pragul de normalitate (84%). Există însă un procent de 16% care depășește această limită. Aceste valori crescute peste limita normalității se pot datora unor cauze prerenale, cum ar fi unele mecanisme care acționează înaintea filtrării glomerulare. Unul din aceste mecanisme reprezintă efectul reducerii fluxului sanguin renal datorată diabetului zaharat sau diabet insipid. Altă cauză ale valorilor crescute sunt cele renale (afecțiuni ale glomerurilor, tubilor, vasculare sau intestinale): insuficiență renală acută (glomerulonefrita).

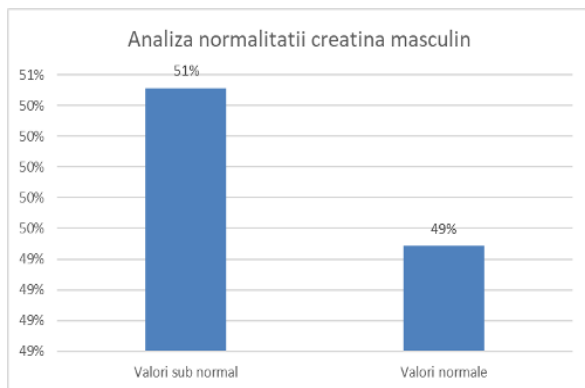


Figura 162. Analiza normalității creatinină masculine

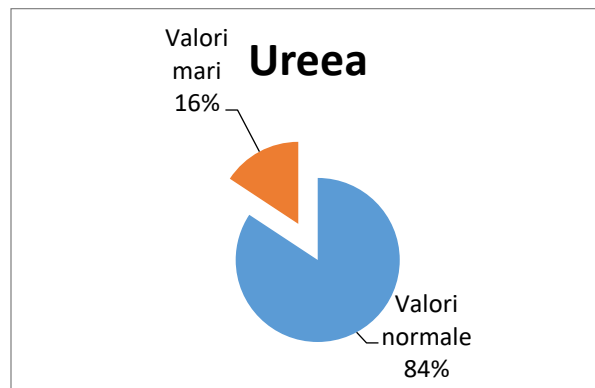


Figura 171. Analiza normalității valorilor uree

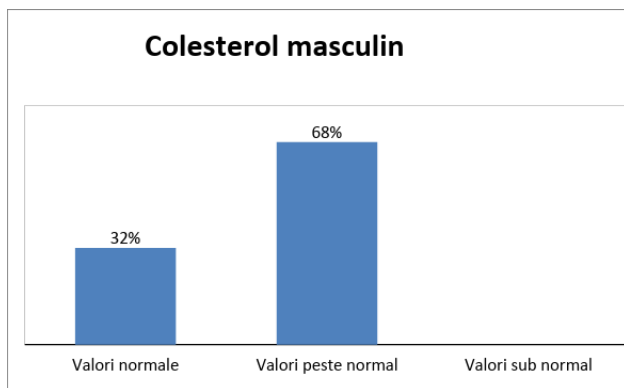


Figura 179. Normalitatea valorilor colesterol masculin HDL

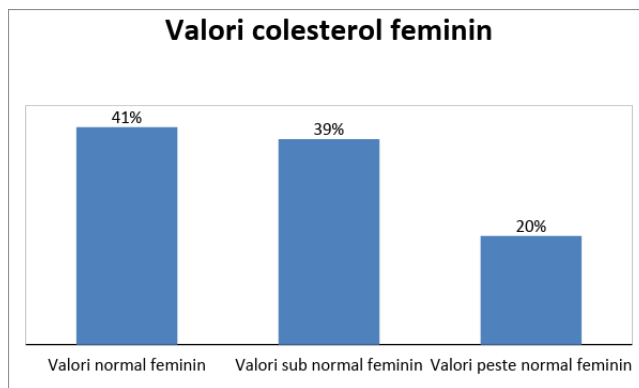


Figura 181. Analiza de normalitate a valorilor colesterol feminin HDL

Valorile colesterolului pentru bărbați (Figura 179) nu prezintă valori sub normale, în schimb arată un procent ridicat, 68% de valori situate peste normalul valorilor. Sunt 32% procente de valori normale, ceea ce se corelează cu valorile crescute ale LDL colesterol, indicând un risc aterogen ridicat. La femei, valorile colesterolului HDL (Figura 181) arată un procent de valori normale de 41%. Și valorile situate sub intervalul de normalitate este ridicat (39%), iar valorile peste pragul normalității sunt de 20%. 59% de pacienți cu CBC au afectare hepatică și factorul de risc aterogen ridicat.

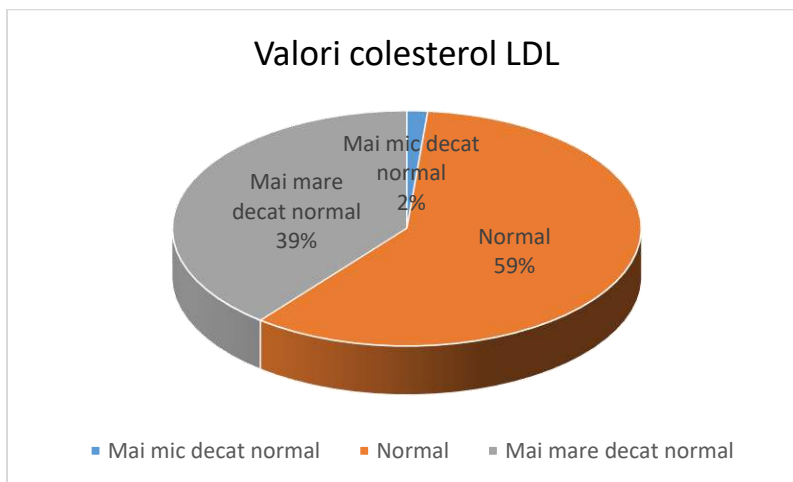


Figura 183. Analiza normalității valorilor LDL colesterol

Din grafic (figura 183) se constată că LDL colesterol este între valori normale în proporție de 59%, iar sub aceste valori în doar 2%. Peste limitele normalității este în proporție de 39%. 39% dintre pacienți prezintă risc aterogen.

CONCLUZII GENERALE

Epitelioamele bazocelulare sunt tumori cu creștere lentă, de obicei nemetastazante, dar invazive. Se dezvoltă din celulele germinative primitive ale epiteliului cutanat și mai ales ale anexelor pielii. Analiza rezultatelor a fost obținută prin studiul celor 140 de bolnavi, cu diferite forme de epiteliom bazocelular, internați sau tratați ambulator în Clinica de Dermatovererologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, 01.01.2017-31.12.2017. Analiza rezultatelor studiului a condus la următoarele concluzii:

În statistica prezentată se constată o predominanță a sexului masculin (94 cazuri, 69%) față de cel feminin (44 cazuri, 31%). De asemenea, în conformitate și cu datele din literatură, reiese o incidență maximă a bazaliomelor la grupele de vârstă cuprinse între 61-80 ani (totalizând pentru cercetarea de față 71% din cazuri). Frecvența bazaliomelor crește cu vârsta. La vârste înaintate leziunile apar multicentric, îmbrăcând aspectul descris clinic ca epiteliomatoză. Cumulul de noxe și de factori carcinogeni alături de scăderea mijloacelor naturale de apărare pot explica această incidență crescută a bazaliomelor la persoanele în vârstă. Incidența bazaliomelor este influențată de asemenea de o serie de alți factori:

- Regiunea geografică și clima: crește în regiunile însoțite cu umiditate scăzută și cu vânt;

- Rasa și culoarea pielii: indivizii cu pielea mai deschisă, blonzii sunt mai expuși;
- Profesia: sunt mai frecvente la persoanele care exercită profesii în aer liber, expuși la radiațiile solare sau la factori cacinogenetici (arsen, gudroane etc);
- Factorul genetic.

Pentru a determina regiunile cele mai expuse dezvoltării CBC, s-a realizat o diviziune regională la cei 140 de pacienți. În 89% din cazuri, locația era la cap, și numai la 7% și 4% dintre acestea locațiile erau la trunchi, respectiv membre. La nivelul extremității cefalice, ponderea cea mai ridicată a fost pe obraji (26%), nas (21%) și ochi (15%).

În ceea ce privește ponderea localizării leziunilor la cap comparativ la cele două genuri, carcinoamele bazocelulare sunt mai frecvente la femei, spre deosebire de bărbați, 61% cazuri față de 28%.

În această statistică, din totalul de 140 de bolnavi cu epitelioame, 51% provin din mediul rural și 49% din mediul urban. Predominanța rurală se explică prin cumulara unor factori de risc: însoțire crescută, microtraumatisme repetate. La anumite categorii (agricultori, pescari) carcinoamele capătă chiar semnificațiile de boală profesională. Dimensiunile carcinoamelor între 1-2cm au pondere de 40%, iar 35% dintre acestea au dimensiuni mai mici decât 1 cm.

Carcinoame cu dimensiuni mai mici de 2cm au prevalența cea mai ridicată în cadrul sexului feminin, 40%. Mediile de proveniență nu sunt definitorii pentru dimensiunea leziunilor, ușor ridicat pentru dimensiuni între 1-2cm fiind în mediul rural. Tot aceste dimensiuni prezintă o pondere ridicată la nivelul capului (38%). Aici se remarcă nasul, urechile, obrazul și șanțul nazogenian.

În cadrul studiului, forma clinică predominantă a fost noduloulcerativă (51 cazuri). Acest tip de carcinom este preponderent în decada 70-80 ani (43%). A doua formă în ordinea frecvenței este ocupată de forma clinică de tip nodular-perlată (32 cazuri), preponderentă între 60-70 ani. O incidență scăzută se observă la formele clinice superficiale de tip eritematos (5 cazuri), terebrant (4 cazuri) și sclerodermiform (2 cazuri). Formele histopatologice arată o preponderență adenoidă cu 46 cazuri (34%), se regăsesc cel mai des în decada 70-80 ani (43%). Urmează forma chistică cu 37 cazuri (27%) și solidă cu 25 cazuri (18%). Carcinomul noduloulcerativ se dezvoltă mai ales în mediul urban, potrivit acestui studiu (20%), iar cel plan cicatricial în mediul rural (30%). Mediile de proveniență nu dezvoltă forme histopatologice preferențiale.

Capul este localizarea topografică preferențială pentru forma noduloulcerativă (31%), dar și pentru cea adenoidă (28%), în mod special la nivelul obrazului (29%), nasului și ochilor (26%).

- Momentul în care medicul intervine după dezvoltarea tumorii este foarte important în incidența recidivelor. Întârzierea poate avea consecințe ireversibile în evoluția ulterioară a tumorii și găsirea terapiei optime pentru a le trata cu succes.

- Pe baza statisticilor noastre și a unui număr mare de cazuri urmărite, considerăm că metoda mai sigură este terapia chirurgicală, constând în excizia tumorii. Electrocauterizarea este o metodă eficientă, dar în asociere cu radioterapia de contact (Chaoul) permite vindecarea cu rate scăzute de recurență.

Se poate remarca faptul că electrocauterizarea s-a folosit pentru aproape jumătate dintre pacienți (55%). Această metodă a fost aleasă pentru carcinoame bazocelulare superficiale de mici dimensiuni, fiindcă duce la o eradicare focalizată a tumorilor, înlătură hemoragiile și suprainfecția. Electrocauterizarea are un procent ridicat la bărbați (36%), față de doar 19% la femei. Dezavantajele pot fi vindecarea încetinită și urme inestetice ulterioare, cu atât mai mult cu cât această metodă se întinde aproape pe toată plaja dimensiunilor mai mici decât 2 cm. Cu toate acestea capul este locația topografică pentru care se folosește în proporție mare acest tratament (51%), în mod preponderent pe obraji (28%), dar și la nas și ochi (20%). Pe locul doi ca tratament folosit, în ordinea frecvenței, 24% din cazuri, este metoda exciziei chirurgicale. Excizia chirurgicală a formațiunilor tumorale cutanate este o metodă radicală, optimă de tratament, dar care necesită investigații prelabile dermatoscopice, apoi investigații histo-patologice, concomitent cu monitorizarea parametrilor biologici standard. La nivelul capului se folosește cu un procent destul de mare (23%), mai ales pe nas și obraz (29 %).

Referitor la markerii biochimici și hematologici putem face următoarele aprecieri, comentarii și concluzii:

Analiza ALT

Ne arată o majoritate a valorilor normale. Valorile mai mari decât cele normale (7%) sunt nesemnificative, probabil datorită unor traumatisme musculare, obezitate sau dermatomiozită, patologii neinfluențate de CBC.

Analiza creatinină masculin

Se observă că 51% dintre pacienții de sex masculin prezintă valori sub cele normale, ceea ce indică o afectare a filtrării glomerulare.

Analiza eozinofile:

Coeficientul de variație are o valoare mare, distribuția valorilor este neomogenă. Asimetria este negativă și între limite normale. Și boltirea este între limite normale. Normalitatea valorilor acestui indicator arată că pacienții care s-au prezentat la medic cu afecțiuni CBC nu aveau boli de țesut conjunctiv, sclerodermie sau lupus eritematos.

Indicatorul glucoză serică

Prezintă un procent de 70% valori situate în interiorul normalității (60-99mg/dl). Un procent de 29% este situat peste acest interval și numai 1% sunt situate sub intervalul de normalitate. În concluzie, CBC afectează și metabolismul glucidic (diabet) în proporție de 30%.

Indicatorul hematocrit feminin

Se află între limitele normale (35-47), pentru bărbați există 49% valori subnormale, aceasta datorându-se anemiei, sau unui deficit de vitamine, procese inflamatorii cronice, inactivitate pe o perioadă mai lungă, boli de inimă sau de rinichi.

Indicatorul hemoglobină

La bărbați conține un procent de 82% valori sub limitele normale, ceea ce indică prezenta anemiei și doar 18% valori normale. Pentru feminin valorile înscrise sunt între limite normale. Valori scăzute ale hemoglobinei se pot datora anemiei, lipsă de vitamine B12, diverse hemoragii, afecțiuni renale, boli ale ficatului.

Indicatorul HEM

Arată un coeficient de variație de 4%, ceea ce indică valori strânse în jurul mediei. Maximul indicatorului și minimul sunt situate între limitele normalității. Asimetria este pozitivă, normală, cu valori extreme la dreapta. Valori normale ale acestui indicator (normocromie) pot apărea în anemiile macrocitare, însă nu influențează dezvoltarea CBC.

Indicatorul LDE

Coeficientul de variație arată că deviația standard este 2% din media aritmetică a valorilor LDE. Seria de date este grupată în jurul mediei acestora, șirul este omogen. Asimetria este pozitivă, normală, cu valori extreme la dreapta. În anemia macrocitară, LDE este normală.

Indicatorul LDT

Într-o proporție majoritară valorile indicatorului LDT sunt mai mici decât limitele normalității acestui indicator. Coeficientul de variație este 10% și deci seria valorilor este omogenă. Aceasta se poate datora unor infecții virale, medicamente care scad numărul de trombocite, leucemii, limfoame, metastaze ale cancerelor în măduva hematogenă. Scăderea numărului de trombocite se mai datorează bolilor autoimune (lupus) sau radioterapiei.

Indicatorul limfocite

În analiza statistică a indicatorului limfocite, coeficientul de variație arată că deviația standard a seriei de date este 19% din media aritmetică a acestora, și deci putem spune că șirul acestui indicator este unul omogen în jurul mediei de 20.48. Limitele maxime și minime sunt încadrate de valorile normalității acestui indicator, deci nu există infecții virale în organism.

Indicatorul număr eritrocite

Prezintă valori normale pentru pacienții în discuție într-o proporție extrem de ridicată (88%). Valori mai mari decât cele normale sunt în procent de 12%. Creșterea numărului de eritrocite se poate întâlni la pacienți cu bronșită, boli cardiace congenitale, deshidratare.

Indicatorul leucocite

Leucocitele au valori normale (55%) într-o proporție echivalentă cu cele situate peste limita normalității (45%). Coeficientul de variație de 10% indică uniformitatea șirului de date al indicatorului leucocite. Valori crescute ale numărului de leucocite se pot datora infecțiilor bacteriene, boli inflamatorii acute, stres fizic și stres emoțional, traumatisme.

Analiza normalității ureei

Majoritatea valorilor nu depășesc pragul de normalitate (84%). Există însă un procent de 16% care depășește această limită. Aceste valori crescute peste limita normalității se pot datora unor cauze prerenale, cum ar fi unele mecanisme care acționează înaintea filtrării glomerulare. Unul din aceste mecanisme reprezintă efectul reducerii fluxului sanguin renal datorată diabetului zaharat sau diabet insipid. Altă cauză ale valorilor crescute sunt cele renale (afecțiuni ale glomerurilor, tubilor, vasculare sau interstițiale): insuficiență renală acută (glomerulonefrita).

Indicatorul albumine

Valorile albuminei arată că 58% din acestea sunt situate în intervalul de normalitate (52-62%). 36% dintre valori sunt peste pragul normalității și numai 6% sunt sub prag. 42% dintre pacienți suferă de anemie.

Indicatorul HDL

Valorile colesterolului HDL pentru bărbați nu prezintă valori sub normale, în schimb arată un procent ridicat, 68% de valori situate peste normalul valorilor. Sunt 32% procente de valori normale, ceea ce se corelează cu

valorile crescute ale LDL colesterol, indicand un risc aterogen ridicat. La femei, valorile colesterolului HDL arată un procent de valori normale de 41%. Si valorile situate sub intervalul de normalitate este ridicat (39%), iar valorile peste pragul normalității sunt de 20%. 59% de paciente cu CBC au afectare hepatica si factorul de risc aterogen ridicat.

Indicatorul LDL

Se constată că LDL colesterol este între valori normale în proporție de 59%, iar sub aceste valori în doar 2%. Peste limitele normalității este în proporție de 39%. 39% dintre pacienți prezintă risc aterogen.

Distribuția colesterol total masculin

Se observă că cele mai multe valori sunt normale (89%) și doar 11% sunt valori crescute ale colesterolului total. Coeficientul de variație de 9%. Valorile crescute se pot datora diabetului zaharat si hipertiroidismului.

Menținerea statusului imunologic optim, prin redarea încrederii în reușita intervenției medico-chirurgicale sau medicale, asociate cu respectarea orelor de odihnă, a dietei echilibrate și evitarea expunerii la radiația solară, pot contribui la profilaxia sau tratamentul cu succes a epitelioamelor bazocelulare cutanate, odată cu îmbunătățirea statusului biologic al pacienților. Radioterapia de contact are un procent de 16%, se remarcă la dimensiuni între 1-2 cm și topicele citostatice sunt pe ultimul loc, reprezentând 4%.

În această teză de doctorat prin studiile complexe efectuate se abordează o problemă de sănătate publică; evoluția și prognosticul acestei afecțiuni fiind influențate în mod decisiv de medic, prin cunoașterea markerilor biochimici, hematologici, biofizici, histologici etc. se recomandă pacienților ca de la primele simptome să se prezinte la medic pentru un tratament profilactic intrucat cunoasterea exactă a aparitiei leziunilor si a debutului malignizării va conduce la îmbunătățirea prognosticului și la un tratament adecvat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Singh P., Singh U., Ranganathan S., & Padinhateeri R. (2012). Molecular interpretation of ACTH-β-endorphin coaggregation: Relevance to secretory granule biogenesis. PLoS ONE, 7(3). Retrieved from <http://www.synevo.ro/acth/>
2. Kagy M. K., & Amonette R. (2000). The Use of Imiquimod 5% Cream for the Treatment of Superficial Basal Cell Carcinomas in a Basal Cell Nevus Syndrome Patient. Dermatologic Surgery, 26(6), 577–579. <http://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.00003.x>
3. Butler D. F., Parekh P. K., & Lenis A. (2009). Imiquimod 5% Cream as Adjunctive Therapy For Primary, Solitary, Nodular Nasal Basal Cell Carcinomas Before Mohs Micrographic Surgery: A Randomized, Double Blind, Vehicle-Controlled Study. Dermatologic Surgery, 35(1), 24–29. <http://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34378.x>
4. Bologna J. L., & Jorizzo J. L. (2008). Dermatology. Elsevier Limited.
5. Habif T. P. (2010). Clinical Dermatology, a color guide to diagnosis and therapy. Elsevier. Walker D. P. (2008). Clinical Practice Guide Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma (and related lesions) – a guide to clinical management in Australia. Retrieved from www.cancer.org.au
6. Abbasi A., Rabet M., Abdollahi P., Abbasi M., & Ghanadan, A. (2014). Characteristics of mixed type basal cell carcinoma in comparison to other BCC subtypes. Indian Journal of Dermatology, 59(1), 56. <http://doi.org/10.4103/0019-5154.123496>
7. Alonso-Corral M. J., Gómez-Avivar M. P., Berenguel-Ibañez M. M., & Ruiz-Villaverde R. (2014). Palmar basal cell carcinoma: an unusual site? Actas Dermo-Sifiliograficas, 105(6), 623–4. <http://doi.org/10.1016/j.ad.2013.07.006>
8. Androgen Receptor Expression Helps to Differentiate Basal Cell : The American Journal of Dermatopathology. (n.d.). Retrieved January 6, 2017, from <http://journals.www.com/amjdermatopathology>
9. 14. Aydin D., Hölmich L. R., & Jakobsen L. P. (2016). Metastatic basal cell carcinoma caused by carcinoma misdiagnosed as acne - case report and literature review. Clinical Case Reports, 4(6), 601–4. <http://doi.org/10.1002>
10. Bath-Hextall F., Ozolins M., Armstrong S. J., Colver G. B., Perkins W., Miller P. S. J., Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. (2014a). Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority, randomised controlled trial. The Lancet Oncology, 15(1), 96–105. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70530-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70530-8)
11. Bath-Hextall F., Ozolins M., Armstrong S. J., Colver G. B., Perkins W., Miller P. S. J., Surgery versus Imiquimod for Nodular Superficial basal cell carcinoma (SINS) study group. (2014b). Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicentre, non-inferiority,

- randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 15(1), 96–105. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70530-8](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70530-8)
12. Berlin N. L., Cartmel B., Leffell D. J., Bale A. E., Mayne S. T., & Ferrucci L. M. (2015). Family history of skin cancer is associated with early-onset basal cell carcinoma independent of MC1R genotype. *Cancer Epidemiology*, 39(6), 1078–1083. <http://doi.org/10.1016/j.canep.2015.09.005>
 13. Cakir B., Cingi C., & Adamson P. (2012). Epidemiology and economic burden of nonmelanoma skin cancer. *Facial Plast Surg Clin North Am.*, 20(4), 419–422. <http://doi.org/10.1016/j.fsc.2012.07.004>
 14. Chalmers R., Griffiths C., Bleiker T., Creamer D., & Barker J. (2016). *Rook's Textbook of Dermatology* (Vol. 1). Online edition.
 15. Chirilă S., Rugină S., & Broască V. (2014). Neoplastic Diseases Incidence in Constanta County During. *Ars Medica Tomitana*, 4(79), 211–214.
 16. Condrat I., Tataru A., & Haja I. (2015). Carcinom bazocelular pagetoid extins apărut după radioterapie - prezentare de caz -. *DermatoVenerol. (Buc.)*, 60: 13-18.
 17. Di Lernia V., Ricci C., Zalaudek I., & Argenziano G. (2013). Metastasizing basal cell carcinoma. *Cutis*, 92(5), 244–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24343210>
 18. Dreier J., Felderer L., Barysch M., Rozati S., & Dummer R. (2013). Basal cell carcinoma: a paradigm for targeted therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 14(10), 1307–1318. <http://doi.org/10.1517/14656566.2013.798644>
 19. Driskell R. R., Hoste E., & Lichtenberger B. M. (2013). Distinct fibroblast lineages determine dermal architecture in skin development. *Nature*, (7479), 504:277–81. <http://doi.org/10.1038/nature12783>
 20. Eckhart L., Tschachler E., Declercq W., & Lippens S. (2013). Cell death by cornification. *Biochim Biophys Acta*, (12), 1833:3471–80.
 21. Enache A.-O., Niculina C. R., Stoica E.-L., Cernea N., Stepan D., Simionescu C., & Pătrașcu V. (2016). Basal cell carcinoma: review of epidemiology and risk factors. *Romanian Journal of Clinical and Experimental Dermatology*, 3(1), 22–28.
 22. Expression of CD10 in Basal Cell Carcinoma : *The American Journal of Dermatopathology*. (n.d.). Retrieved January 6, 2017, from http://journals.lww.com/amjdermatopathology/Abstract/2004/12000/Expression_of_CD10_in_Basal_Cell_Carcinoma.4.aspx
 23. Fecher L., & Sharfman W. (2015). Advanced basal cell carcinoma, the hedgehog pathway, and treatment options; role of smoothened inhibitors. *Biologics: Targets and Therapy*, 9, 129. <http://doi.org/10.2147/BTT.S54179>
 24. Fibroepithelioma of pinkus is a fenestrated trichoblastoma. - PubMed - NCBI. (n.d.). Retrieved January 7, 2017, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15798442>
 25. Genunche O., Rusu A., Grigore M., Benea V., & Georgescu S. R. (2014). Fibroepiteliomul tumora Pinkus. *DermatoVenerol. (Buc.)*, 59: 217-223.
 26. Ghassan T. (2016). Skin - Nonmelanocytic tumors Carcinoma (non-adnexal) Basal cell carcinoma (BCC). *PathologyOutlines.com, Inc.*

Lucrări științifice publicate în cursul stagiului de doctorat

1. **Gurgas L., Hangan T., Chirilă S., & Roșoiu, N.** (2016). Environment and gender influence the location of basal cell carcinoma. **Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences Academy of Romanian Scientists Biol Sci.** 2016; 5(1):64–72. DOAJ (Directory of Open Access Journals), www.aosr.ro **Revista B+, indexata BDI**
2. **Gurgas1 L., Hangan TL, Chirilă S, Nicola M, Natalia, Roșoiu.** Skin reaction to imiquimod self treatment in post-menopausal women. A case report. *Rom Soc Ultrason Obstet Gynecol.* 2017;13:[13] 117-119. **Gineco.eu Journal, Revista B+ indexata BDI.**
3. **Gurgas L., Hangan T, Chirilă S, Rosoiu N.** Analysis methods of treatment as recurrent factor of basal cell carcinomas. [cited 2017 May 2];51(3). Available from: <http://umbalk.org/wp-content/uploads/2016/12/2016-3-347.pdf>. **Archives of the Balkan Medical Union, Revista B+ indexata BDI.**
4. **Gurgas L., Popescu N.D., Hangan LT, Chirila S, Rosoiu N.** The Evolution of Biochemical Indices After Basal Cell Epithelioma Removal - Case Report. **ARS Medica Tomitana.** 2017 Jan;23(2):99–104. **Revista B+ indexata BDI.**
5. **Gurgas L., Popescu N.D., Hangan L.T., Chirila S., Moroianu O., Rosoiu N.** Study on electron microscopy images of a basocellular epithelioma, în **Ars Medica Tomitana.** 2018 2(24): 90 - 95. **Revista B+ indexată BDI.**

Lucrări prezentate la manifestări științifice naționale și internaționale și publicate sub formă de rezumat

Gurgas Leonard, Hangan Tony, Chirila Sergiu, Natalia Rosoiu. Surgical and nonsurgical therapy influence in relapse of basal cell carcinomas. Sesiunea Științifică de Toamnă, 22-24 septembrie 2016, Durău - Neamț a Academiei Oamenilor de Știință din România, pagina 70.

Participări la congrese științifice naționale și internaționale

1. **Gurgas L**, Hangan T, Chirilă S, Rosoiu N. Analysis methods of treatment as recurrent factor of basal cell carcinomas.;51(3). Available from: http://umbalk.org/wp_content/uploads/2016/12/2016-3-347.pdf. The 34th Balkan Medical Week, (București, 2016) – prezentare poster
2. **Gurgas L**, Hangan T., Chirilă S., Rosoiu N., Sesiunea Științifică de primăvară AOSR, Influența terapiei chirurgicale și nonchirurgicale în recidiva carcinoamelor bazocelulare (București, 2016) – prezentare orală.
3. **Gurgas L.**, Hangan TL, Chirilă S, Nicola M, Natalia, Roșoiu, Universitatea “Ovidius” Facultatea de Medicină, sesiune de comunicări științifice – Automedicație cu imiquimod (aprilie 2018) – prezentare poster