

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN CRAIOVA

ȘCOALA DOCTORALĂ

**STUDIUL PARTICULARITĂȚILOR CLINICE ȘI
EVOLUTIVE ALE CARCINOMULUI
BAZOCELULAR ÎN RAPORT CU FACTORII
ETIOLOGICI DETERMINANȚI ȘI/SAU
FAVORIZANȚI**

Rezumatul tezei de doctorat

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. ION ȚOLEA

DOCTORAND:

DR. COSTACHE (NICOLA) MONICA GEORGIANA

CRAIOVA 2019

Motto:

“NE REVEILLE PAS UN LION ENDORMI”

L'épithéliome basocellulaire est un lion qui dorm.

Cuprins

I. Introducere; Cuvinte cheie	6
II. Obiective	7
III. Material și Metodă	8
IV. Rezultate și discuții	9
V. Concluzii	11
VI. Bibliografie selectivă	14

I. Introducere; Cuvinte cheie

Pielea așezată la granița dintre organism și mediul ambient, este primul organ care suferă consecințele.

Cancerle cutanate au o creștere rapidă, în primul rând datorită schimbării atitudinii societății față de pielea bronzată. Dacă acum 100 de ani oamenii considerau pielea albă, ne atinsă de soare, un atu social și estetic, în zilele noastre bronzul este foarte apreciat, fiind privit ca un semn de sănătate sau mai degrabă de frumusețe. Soarele, cel mai bun aliat al nostru, poate determina îmbătrânirea prematură a pielii, arsuri sau cancer, dacă expunerile sunt prelungite, în intervalul de timp necorespunzător (între orele 11-16 în lunile de vară).

România, conform cu datele furnizate de Administrația Națională de Meteorologie, are un număr anual de 160-180 zile senine, cu o durată de strălucire a soarelui de 2100-2200 ore (soarele strălucește 10-11 ore în lunile de vară). Dobrogea și Câmpia Română sunt zonele cele mai însorite. În aceste regiuni persistă activitățile care presupun expuneri prelungite la soare (agricultori, pescari, navigator, etc.)

Din datele publicate aflăm că peste 80% din cancerle cutanate este reprezentat de carcinomul bazocelular, motiv ce ne-a determinat să-l alegem ca subiect de cercetare pentru prezenta lucrare.

Descris pentru prima dată de Jacob în 1827, acest tip de cancer rămâne permanent în actualitate, datorită polimorfismului clinic, a structurii histologice cu o extrem de variată arhitectură și a evoluției diferite, de la un caz la altul.

Așa stând lucrurile, este ușor de înțeles de ce a mai fost nevoie de încă un studiu al particularităților clinice și evolutive al acestor tumori.

Rezumând în câteva **cuvinte cheie**, voi enumera: **variabilitate morfoclinică, polimorfism imunohistochimic, terapie personalizată.**

Îmi exprim recunoștința mea Domnului Profesor Universitar Doctor Ion Țolea, coordonatorul științific al lucrării de față, pentru valoroasele îndrumări acordate în perioada studiilor doctorale, pentru încrederea pe care mi-a acordat-o de la bun început. Domnia sa constituie, pentru mine, un model de conduit, perseverență, atât de necesare în munca de cercetare științifică.

Mulțumesc tuturor persoanelor cu care am colaborat în laborioasa activitate, care a format obiectul cercetării de față.

II. Obiective

Carcinomul bazocelular mi-a suscită interesul prin problematica complexă, datorită gradului mare de variabilitate morfoclinică, asociat cu tot atâtea particularități clinice și terapeutice.

În urma studierii datelor existente la momentul actual în literatură de specialitate internațională și de la noi din țară susțin ideea unei patogeneze mixte, genetică și ambientală, a carcinomului bazocelular. Acest lucru se răsfrânge asupra aspectului morfoclinic și implică asupra mijloacelor și metodelor terapeutice.

Celula epitelială dezvoltă fenotipul malign în urma interacțiunilor dintre factorii endogeni (vârstă, predispoziție genetică, status imunologic) și exogeni (chimici, fizici, biologici).

Expunerile solare au rol esențial în etiologia carcinomului bazocelular, prin acțiunea directă asupra ADN-ului epidermal, determinând distrugerii definitive asupra catenelor, cu apariția de mutații în genele proteinelor specifice (TP53, PTCH1, SHH, SMO), dar și indirecte prin foto-oxidazele generate. UVB-urile induc, la nivelul keratocitelor, ligantul Fas (FasL sau CD95L) și declanșează un răspuns antiapoptotic pe calea fosfatidilinozitol 3-kinazei-Akt. Efectele cancerigene sunt dependente de lungimea de undă (riscul maxim fiind la valori de 190-320 nm), doza administrată, durata, intensitatea expunerii și factorii genetici (grosimea tegumentului, pigmentarea cutanată). Dozele de UV influențează caracteristicile carcinoamelor bazocelulare. Dozele mici de UV, dar cu frecvență înaltă cresc raportul carcinom bazocelular/carcinom spinocelular în favoarea CBC. Expunerea cronică la UV ar determina forma nodulară, iar expunerea intermitentă, forma superficială de CBC, conform studiilor publicate.. Fotodermatozele, induse în special de UVA, determină cicatrici reziduale, ce predispun la apariția de carcinoma bazocelular. Persoanele care primesc antimicrobiene fotosensibilizante, au un risc crescut de a dezvolta CBC.

Radiațiile ionizante generează electroni, provocând leziuni directe/indirecte ale ADN-ului. Conform datelor din literatură copiii cu antecedente de radioterapie au un risc de 6 ori mai mare de a dezvolta CBC.

Fumatul, bolile imunosupresive (HIV/SIDA), dar și terapiile imunosupresoare, prin diminuarea capacității de apărare a organismului, predispun la apariția de carcinoame bazocelulare. Expunerile cronice de substanțe cancerigene din fumul de țigară induc mutații critice la nivelul p53 sau RAS, cu inițierea procesului cancerigen. Persoanele cu transplant de organe au un risc de 100 de ori mai mare decât populația generală de a dezvolta un CBC.

Se poate vorbi despre o predispoziție profesională. Persoanele (muncitori agricoli, marinara, pescari, mecanizatori, grădinari, constructori, etc.) care prin natura meseriei sunt nevoite să lucreze în aer liber au un risc crescut în apariția CBC.

Persoanele cu fototipul I și II au o incidență crescută a carcinoamelor bazocelulare, datorită absenței efectului protector al melaninei.

În contextul celor menționate anterior, obiectivul stabilit la începutul acestei lucrări a fost să identifice existența, sau nu, a unor particularități/corelații între factorii etiologici și aspectul clinic, consecințele asupra arhitectonicii structurii histologice, precum și comportamentul evolutiv al leziunii în raport cu metoda terapeutică.

III. Material și Metodă

Pentru a evidenția particularitățile clinice și evolutive în raport cu factorii etiologici, am efectuat un studiu retrospectiv, folosind datele obținute pe o perioadă de 5 ani (1.01.2014-31.12.2018), cuprinzând un număr de 299 de pacienți, ce s-au prezentat în Clinica de Dermatologie și în Ambulatoriul de specialitate Constanța, diagnosticați cu carcinom bazocelular.

Pentru fiecare caz am întocmit o fișă individuală, care a cuprins datele anamnestice personale (vârstă, sex, profesie), antecedentele patologice și heredocolaterale, condițiile de viață, istoricul dezvoltării carcinomului (modul de debut, evoluția până la examenul de specialitate), rezultatul histopatologic și rezultatul imunohistochimic (dacă a fost indicat). Toți pacienții și-au dat acordul pentru participarea și prelucrarea datelor personale, respectând principiile declarației de la Helsinki, semnând un formular de consimțământ informat.

Prelucrarea statistică a datelor a avut ca obiective: studiul clinico-statistic al repartiției teritoriale, al distribuției după vârstă, sex, profesie și evoluția formațiunii tumorale.

Studiul clinic a urmărit tipologia clinică, modul de debut, particularitățile evolutive (starea organului cutanat, localizare, formă clinică) corelate cu structura histologică și/sau imunohistochimică și tratamentul efectuat.

Examenul histopatologic a cuprins următoarele etape standard: examinarea macroscopică, eșantionarea, histoprocésarea (fixarea în formol 10%, includerea la parafină, secționarea blocurilor de parafină, fixarea pe lame, colorarea standard hematoxilina-eozina) și examinarea microscopică a lamelor. De cele mai multe ori au fost prelucrate 1-2 secțiuni pentru stabilirea diagnosticului de carcinom bazocelular. În cazul unor forme intricate, pigmentate, s-a efectuat examinarea secțiunilor seriate.

Pentru fiecare pacient s-a întocmit o fișă individuală, care a cuprins pe lângă datele personale, indicatorii urmăriți în studiu:

- a. Încadrarea tumorilor în subtipurile histologice în funcție de pattern-ul de creștere a tumorii, funcție de aspectul predominant al tumorii;
- b. Aspectul histologic în comparație cu aspectul clinic;
- c. Gradul de invazie al structurilor învecinate

Din dorința de a identifica mai detaliat comportamentul carcinomului bazocelular la acțiunea anticorpilor am întreprins o cercetare specială la 10 cazuri, alese aleator din numărul total studiat, cuprinzând diferite tipuri histologice

Blocurile de țesuturi, cu cazuri confirmate de carcinom bazocelular, au fost selectate aleatoriu, din Arhiva Secției de Anatomie Patologică a Spitalului Clinic Județean de Urgență Constanța, în perioada 2017-2018. Cazuistica studiului a cuprins tumorile din tipurile cu diferențiere tricoblastică (2 cazuri), solid (3 cazuri), colizional solid+infiltrativ (1 caz) și superficial multicentric (4 cazuri). Fragmentele de tegument, prelevate prin biopsie cutanată, au fost fixate rapid în formol 10% (timp de 5-10 minute). Cupele tisulare prelevate au fost prelucrate în parafină și procesate automat (Platforma DIAPATH). S-au practicat secțiuni de 5 microni, ce au fost colorate prin tehnici convenționale cu kituri uzule (hematoxilină-eozină, metoda progresivă, DIAPATH). După reconfirmarea diagnosticului, testele imunohistochimice s-au realizat prin metoda polimer, cu sistem de detecție și vizualizare HRP/DAB, pe platforma semiautomată BIO CARE, cu anticorpii Bcl2, Ki67 și CD3, cu respectarea în tocmai a protocoalelor. Intensitatea reacției imunohistochimice a fost notată astfel: slabă +, moderată ++, intensă +++ . Pentru Bcl2 am folosit ca control intern pozitiv limfocitele B active, pentru Ki67 keratinocitele bazale, iar pentru CD3 controlul extern a fost amigdala palatină.

Imaginile cu zonele tumorale și epiderma adiacentă au fost fotografiate cu o cameră LEICA ICCHD 50HD cu microscop LEICA DM 750, utilizând softul LAS V4.6, la un microscop LEICA DM 750, în condiții de luminozitate și contrast constant.

IV. Rezultate și discuții

Conform datelor obținute în urma prelucrării statistice raportul între sexe este relativ egal, existând o ușoară predominanță a sexului masculin (153 pacienți). Raportul între sexe B/F=1,04.

Repartiția cazuisticii pe ani nu arată o creștere a numărului de cazuri, existând variații nesemnificative (10-20 de cazuri în plus sau minus) de la un an la altul, cu mențiunea că, aceste date au fost culese doar din informațiile existente în rețeaua sanitară de stat.

Carcinomul bazocelular a fost diagnosticat cel mai frecvent la persoanele din grupa 70-79 ani (87 pacienți din 299 cazuri) reprezentând aproximativ 1/3 (29,10%). Tumora preferă vârsta a III-a, când modificările histopatologice pot fi discutate în contextul procesului de degenerescență a organului cutanat (expunere îndelungată și repetată la soare, fototip, obiceiuri de viață).

Pacienții care provin din mediul rural predomină în acest studiu. Aceste date, pot fi explicate din prisma ocupațiilor care presupun o expunere prelungită la soare (agricultori, grădinari, mecanizatori, etc).

Procentul covârșitor de 76,89% din cazuri au localizare pe față și gât, acest lucru subliniază importanța decisivă a expunerii la UV în dezvoltarea unui cancer cutanat.

La majoritatea cazurilor timpul scurs de la debut până la prezentarea la medic este de 1-3 ani.

Forma perlată a fost cea mai frecventă (98 cazuri din 293) urmată, îndeaproape, de forma nodulară (29%). Forma perlată a fost diagnosticată, cel mai frecvent, la grupa de vârstă 50-59 ani (25 cazuri din 98 carcinoame cu formă perlată).

Formele cu evoluție neinfiltrativă au predominat în studiul nostru.

În studiul nostru forma nodulară a fost, mai frecventă, la grupa de vârstă 70-79 ani (31 cazuri din 86). Forma superficială a predominat la grupul 40-49 ani (9 cazuri din 28). Distribuția formei superficiale în funcție de grupele de vârstă este aproape uniform în intervalul 40-79 ani. Nu am putut compara rezultatele noastre cu cele din literatură, deoarece nu am găsit studii efectuate.

În cazul formei infiltrative am obținut un maxim la intervalul de vârstă 60-69 ani (7 cazuri din 23), iar forma micronodulară a prezentat un maxim la 70-79 ani (4 cazuri din 9) urmată îndeaproape de vârsta 50-59 ani (2 cazuri din 9).

Am corelat datele formelor clinice cu grupele de vârstă, cu scopul de a observa, dacă există, o legătură între aspectul clinic și apărarea organismului (considerând că înaintarea în vârstă este sinonim cu degradare apărării). Formele agresive au predominat la decada VI și VII, iar formele perlată și superficială au fost mai frecvente în decadele IV și V. Nu putem susține o legătură a aspectului clinic cu statusul imunologic al organismului, deoarece forma nodulară (considerată o formă mai puțin agresivă) are un vârf pe grafic la intervalul de vârstă 70-79 ani.

Forma solidă a fost predominantă (111 cazuri), fără a exista o diferență semnificativă între sexe.

Subtipul solid, la rândul lui, a prezentat forme pur solide și forme cu zone adenoide (8 cazuri), zone chistice (7 cazuri), zone cu chertinizare (2 cazuri). Lotul nostru nu a inclus forme

solide cu zone de pigmentare sau sclerodermiforme. Caracterul invaziv a fost prezent în 15 cazuri.

Carcinoamele cu diferențiere au fost mai frecvent diagnosticate la sexul masculin (peste 2/3 din cazuri), fără a putea emite o explicație.

Din lotul studiat 68% (59 pacienți) au prezentat caracter infiltrativ, din care 37 cazuri au fost la sexul masculin (63%).

Reacția citoplasmatică și/sau nucleară la Bcl2 a fost variabilă, CBC infiltrativ și superficial având o reacție citoplasmatică cu intensitate maximă.

- Componentele tipului colizional au reacționat diferit, componenta solidă având o intensitate slabă (60%), comparativ cu componenta infiltrativă (intens pozitivă), la fel ca în formele solide pure. Într-un caz de CBC cu diferențiere tricoblastică am obținut o reacție moderat spre intens pozitivă (80%), iar în celălalt caz o reacție negativă, însă controlul intern a fost neconvingător. Formele superficial multicentric au reacționat spre intens pozitiv în proporție de 80%.

- Reacția la Ki67 a fost în general intens pozitivă în proporție variabilă (10-40%), valoarea maximă observându-se în forma colizional solid-infiltrativ. În interiorul tumorilor solide non-infiltrative s-a observat o depresare a reacției la Ki67.

-Reacția la CD3 a fost intensă pozitivă, de tip brisk în cazul pacientei de 35 ani și non-brisk în cazul pacienților cu vârsta de peste 50 ani.

V. Concluzii finale

1. Creșterea numărului bolnavilor cu cancer în toată lumea, în pofida normelor de prevenție aplicate în ultima vreme, constituie o veridică provocare, atât pentru cercetătorii din domeniul medical, cât, mai ales, pentru clinicieni.
2. Leziunile maligne cutanate fiind expuse la vedere, cu posibilitatea depistării chiar de la debut, cu evoluție lentă, uneori înșelătoare, precum și apariția acestora, în peste 50% din cazuri, pe alte leziuni cutanate, numite precanceroase, a condus la dublarea, sau chiar triplarea numărului celor care se adresează medicului pentru suspiciunea unui proces malign.
3. Dintre tumorile cutanate maligne, cele mai frecvente sunt epitelioamele, reprezentând 90-95% din total, dar și cele mai puțin grave.

4. În lucrarea de față am încercat să identific existența, sau nu, a unor corelații dintre aspectul clinic și arhitectonica structurii histologice, precum și comportamentul evolutiv al leziunii cutanate în raport cu metoda terapeutică opțională.
5. Cât privește etiopatogenia cancerului cutanat, expunerea la radiațiile ultraviolete este factorul declanșator cel mai important, datorită riscului cumulativ al acestora. Astfel, expunerea excesivă, încă din copilărie, la radiațiile ultraviolete, explică apariția tumorilor cutanate la tineri.
6. Studiul nostru ne-a arătat că, carcinoamele bazocelulare, apar la ambele sexe, la orice vârstă, cu incidență maximă în intervalul 70-79 ani, confirmând teoria conform căreia modificările suferite de organul cutanat, odată cu trecerea anilor, constituie, de asemenea, un factor etiopatogenic important.
7. Cazuistica studiată arată o diferență foarte mică între numărul pacienților din mediul urban și cel rural, încât nu ne permitem să susținem ideea incidenței scăzute în mediul urban. Diferența de 7,68% nu este veridică, datorită lotului mic de pacienți cuprinși în studiu.
8. Localizarea predilectă a CBC la cazurile studiate a fost la nivelul extremității cefalice, piramida nazală deținând ponderea, urmată îndeaproape de zona obrazului și unghiul intern al ochiului.
9. Carcinomul bazocelular are un debut atipic, înșelător, motiv pentru care pacientul se prezintă târziu la medic. Elementele caracteristice acestei tumori apar, conform studiului nostru, după 1-3 ani.
10. Epiteliomul bazocelular prezintă un polimorfism clinic, de la forme superficiale până la forme invadante, distructive, clinicianul întâmpinând dificultăți în emiterea prognosticului și mai ales în stabilirea conduitei terapeutice. Formele superficiale, adeseori neglijate, pot apărea la orice vârstă. Forma perlată a fost mai frecventă la grupa de vârstă 50-59 ani, forma nodulară la 70-79 ani, iar formele invadante au avut o creștere semnificativă după decada a V-a, forma infiltrativă cu un maxim între 60-69 ani.
11. De multe ori, aspectul clinic nu corespunde aspectului histologic, în aceeași tumoră putând exista mai multe tipuri histologice, comportamentul fiind diferit, motiv pentru care și abordarea terapeutică trebuie diferențiată, în funcție de particularitatea cazului.
12. Ulcerația și pigmentarea sunt semne de evoluție îndelungată a tumorii. Totuși pigmentarea nu reprezintă o caracteristică frecventă, doar 11% din cazurile studiate au

prezentat-o, dar ulceratiya a fost mai frecvent intalnită, 20% din cazuri, în special la sexul masculin.

13. Cât privește aspectul histologic al CBC polimorfismul este, de asemenea, prezent, definitoriu rămânând celula bazaloidă.
14. Examenul histopatologic este obligatoriu pentru stabilirea diagnosticului de certitudine. Sunt situații în care sunt necesare investigații mai aprofundate, cum ar fi studiile imunohistochimice, în studiul nostru nefiind folosite decât la două cazuri.
15. Pentru stabilirea unor particularități privind sensibilitatea reacțiilor celulare, am întreprins un studiu pe 10 cazuri, alese aleatoriu. Reacția citoplasmatică și/sau nucleară este variabilă la Bcl-2, cu maxime în cazul formelor infiltrative și superficiale și o reacție slabă în formele solide. Reacția la markerul KI67 este nespecifică, iar folosirea CD3 în studiul nostru, ne-a ajutat să evidențiem prezența infiltratului inflamator peritumoral la toate cazurile, dar distribuția a fost diferită. Așa s-ar explica evoluția diferită a aceluiași forme histologice.
16. În carcinomul bazocelular nu s-au identificat suficiente date care să ne convingă de prezența unei anumite reacții a sistemului imunitar.
17. O evoluție aproape impredictibilă a CBC a dus la dezvoltarea unei palete largi de metode terapeutice, toate având ca scop distrugerea tumorii, dar nici una nu este perfectă. Electrocauterizarea rămâne cea mai folosită metodă, deși excizia chirurgicală este considerată metoda standard. Chimioterapia locală este abordarea terapeutică la pacienții care au comorbidități ce contraindică celelalte metode.
18. Indiferent de metoda folosită, rata de recidivă este prezentă. În studiul nostru, electrocauterizarea și chimioterapia cu imiquimod 5% au avut cele mai mici rate de recidivă la numărul de pacienți studiați.

VII. Bibliografie selectivă

1. Alecu Mihail: Patologia moleculară a pielii; Editura Medicală, București, 2006
2. Bath-Hextall F, Ozolins M, Armstrong SJ, et al.: - Surgical excision versus imiquimod 5% cream for nodular and superficial basal-cell carcinoma (SINS): a multicenter, non-inferiority, randomized controlled trial – Lancet Oncol. 2014;15:96-105
3. Bath-Hextall FJ, Perkins W, Bong J, Williams HC: - Interventions for basal cell carcinoma of the skin – Cochrane Database Syst Rev.2007; CD003412
4. Bichakjian C, Armstrong A, Bordeau JS, et col – Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma – J Am Acad Dermatol. 2018; 78 (3: 540-559)
5. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV: “Dermatology” Third Edition, Elsevier Saunders 2012, pg. 1759-1773
6. Braun-Falco O, Plewing G, Wolff HH, Winkelmann RK: “Dermatology” Springer Verlag, Berlin, 1991
7. Cigna E., Tarallo M., Maruccia M. et all. – Clinical Study Basal cell carcinoma: 10 years of experience – Journal of Skin Cancer, vol.2011
8. Cutaneous Basal Cell Carcinoma Guidelines (2019): German Cancer Society and of the German Society of Dermatology
9. Dumitrescu A: “Cancerul Pielii” Ed. Medicală, București 1975, pg. 10-113
10. Dumitrescu Alex., Trifu P: “Precancere și cancer cutanate” Ed. Medicală, București, 1992, vol. I
11. Esson T, Leeson CR, Paparo A: “Text/Atlas of Histology” WB Saunders Company, 1988
12. Feier V: “Dermato-Venerologie” Ed. Amarcod, Timișoara 1998
13. Forsea D, Popescu R, Popescu CM: “Compendiu de dermatologie și Venerologie” Ed. Tehnica, București, 1996
14. Gartner LP, Hiatt JL: “Color Atlas of Histology” Second Edition, Williams&Wilkins 1994
15. Gherman I: “Compendiu de Histologie” Ed. All, București, 1993
16. Goldenberg G., Karagiannis T., Palmer J.B., Lotya J, O’Neill C., Kisa R., Herrera V., Siegel D.M.: “Incidence and prevalence of basal cell carcinoma (BCC) and locally advanced BCC (LABCC) in a large commercially insured population in the United States: A retrospective cohort study”, J Am Acad Dermatol 2016; 75(5): 957, E pub 2016 Jul 26
17. Gray H: “Anatomy of the Human Body” Lea& Febiger, Philadelphia 1918; Published May 2000 By Bartley.com
18. Klaus Wolf, Lowell A, Goldsmith Stephen I Katz, Barbara A Gilchrest Amz S Paller, David J Leffell: “Fitzpatrick’s Dermatology in General Medicine”, Seventh Edition, McGraw-Hill Medical, 2008
19. Kong S, Amagai M, Bruckner AL, Enk AH, Margolis DJ, McMichael AJ, Orringer JS: “Fitzpatrick’s Dermatology” 9th Edition 2019, McGraw-Hill, pg. 1326-1340

20. Kyrgidis A., et col.: “New concepts for basal cell carcinoma. Demographic, clinical, histological risk factors, and biomarkers. A systematic review of evidence regarding risk for tumor development, susceptibility for second primary and recurrence”, *J. Surg Res* 2010
21. Lomas A., et col.:”Asystematic reviw of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer”, *Br. J. Dermatol* 2012
22. Mehedinți T et all: “Histologic Tesuturi” Ed. Ovidius University Press, Constanța, 1996
23. Mogoantă L et al: “Histologie Medicală. Histologia și Histofiziologia organelor” Ed. AIUS, Craiova, 2004
24. Ramos J., et. col.: “UV dose determines key characteristics of nonmelanoma skin cancer”, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004
25. Robinson S.N., et col.: “Photosensitising agents and the risk of nonmelanoma skin cancer”, *J. Invest Dermatol* 2013
26. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW: - Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials – *BR J Dermatol.* 2012; 167:733-756
27. Ross M, Romrell L: “Histology, a Text and Atlas” II nd Edition, William and Wilkins, 1989
28. Rhodes L.E.,de Rie M.A., Leifsdottir R. et al. – Five-year follow-up of a randomized, prospective trial of topical methyl aminolevulinate photodynamic therapy vs surgery for nodular basal cell carcinoma – *Arch Dermatol.* 2007; 143: 1131-1136
29. Roozeboom M.H., Aardoom M.A., Nelemans P.J. et al.: - Fractionated 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy after partial debulking versus surgical excision for nodular basal cell carcinoma: a randomized controlled trial with at least 5-years follow-up – *J Am Acad Dermatoll.* 2013;280-287
30. Roozeboom MH, Arits AH, Nelemans PJ, Kelleners-Smeets NW: - Overall treatment success after treatment of primary superficial basal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials – *BR J Dermatol.* 2012; 167:733-756
31. Skellet AM, et col. “The incidence of basal cell carcinoma in the under- 30s in the U K.” *Clin Exp Dermatol.* 2012 Apr; 37(3: 227-9)
32. Țolea I: - *Dermatovenerologie clinic* - Ediția a IIa, Ed. Medicală Universitară Craiova, 2002
33. William DJ, Timothy GB, Dirk ME: - *Andrews’ diseases of the skin- Clinical Dermatology* - 10 th, Sauders Essevier 2006, pg. 1-13

Activități personale de formare și publicistică

Lista lucrărilor publicate

1. Ionica Pirici, Marius Eugen Ciurea , Ion Mîndrilă, Ioan Avrămoiu, Alexandru Pirici, **Monica Georgiana Nicola**, Otilia-Constanta Rogoveanu - Basal cell carcinoma develop in contact with the epidermal basal cell layer-a three-dimensional morphological study-Rom J Morphol Embryol 2016, 57(1):3-6
Coautor, articol ISI
2. **Monica Georgiana Nicola**, Laurențiu Tony Hangan, Gheorghe Nicola – Mijloace și metode terapeutice în carcinomul bazocelular în funcție de particularitatea cazului. Prezentare de caz – Dermatologie 2018, Nr. 3, Vol 63, pp. 225-30
Autor principal, articol BDI
3. **Monica-Georgiana Nicola**, Liliana Mocanu, Loredana-Elena Stoica – Expression of immunohistochemical markers Bcl2, KI67, CD3 in correlation with the histological structure of basal cell carcinoma- Revista de Chimie, număr de înregistrare 233, din data 10/07/2019
Autor principal, articol ISI
4. Ion Țolea, **Monica Georgiana Nicola**, Marius-Daniel Radu, Mihai Cenariu, Antonela Popescu, Eموke Pall, Antonia Radu - Cercetări privind efectul citotoxic al unei noi substanțe de origine vegetală (Helleborus) ce ar putea fi folosită în tratamentul unor forme clinice de carcinoma bazocelular – Dermatologie 2019
Autor principal, articol BDI
5. **Nicola Monica**, Gheorghe Emma, Nicola Gh., Sowlati Mehdi, Hangan L.T. – Forme clinice de debut în carcinomul bazocelular - **Comunicare orală**, a XXIX-a Sesiune de Comunicări Stiințifice, Universitatea “Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină
6. Gurgas L, **Nicola Monica**, Hangan L. T., Chirilă S. – Studiu asupra opțiunilor terapeutice în carcinoamele bazocelulare – **Comunicare orală**, a XXIX-a Sesiune de Comunicări Stiințifice, Universitatea “Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină
7. Gurgas L, **Nicola Monica**, Zamfirescu Mihaela, Chirila S. – Studiu asupra factorilor de risc în carcinoamele bazocelulare - **Comunicare orală**, a XXIX-a Sesiune de Comunicări Stiințifice, Universitatea “Ovidius” Constanța, Facultatea de Medicină