

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
„CAROL DAVILA” BUCUREȘTI  
FACULTATEA DE MEDICINĂ  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**IPOTEZE NOI ÎN TERAPIA  
CARCINOAMELOR BAZOCELULARE  
PALPEBRALE**

**REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

**Conducător de doctorat:  
Prof. Univ. Dr. Liliana-Mary Voinea**

**Student-doctorand:  
Mădălina Corina Totir**

**2019**

# CUPRINSUL TEZEI

<b>LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE .....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIERI ȘI SIMBOLURI .....</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUCERE.....</b>	<b>6</b>
<b>PARTEA GENERALĂ .....</b>	<b>9</b>
<b>1. ELEMENTE DE EMBRIOLOGIE, ANATOMIE, FIZIOLOGIE ȘI HISTOLOGIE</b>	
<b>A PLEOAPELOR .....</b>	<b>9</b>
1.1. EMBRIOLOGIE .....	9
1.2. ANATOMIA PLEOAPELOR.....	9
1.2.1. Structură .....	9
1.2.2. Topografie - anatomie aplicată .....	14
1.2.3. Vascularizația pleoapelor .....	15
1.2.4. Inervația pleoapelor .....	17
1.3. HISTOLOGIA PLEOAPELOR .....	17
1.4. FIZIOLOGIA PLEOAPELOR .....	19
<b>2. CARCINOMUL BAZOCELULAR.....</b>	<b>21</b>
2.1. INTRODUCERE, ISTORIC .....	21
2.2. EPIDEMIOLOGIE.....	21
2.3. ETIOLOGIE ȘI ETIOPATOGENIE - CARCINOGENEZA.....	22
2.4. MANAGEMENTUL CARCINOAMELOR BAZOCELULARE PALPEBRALE .....	23
2.4.1. Diagnosticul clinic.....	23
2.4.2. Imagistica.....	31
2.4.3. Tratament.....	32
2.4.4. Examinarea histopatologică .....	38
2.5. PROGNOSTIC .....	49
<b>3. CLASIFICĂRI .....</b>	<b>51</b>
<b>CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>53</b>
<b>4. INTRODUCERE.....</b>	<b>53</b>
<b>5. SCOPUL ȘI OBIECTIVELE GENERALE ALE LUCRĂRII.....</b>	<b>54</b>
<b>6. MATERIAL ȘI METODĂ.....</b>	<b>55</b>
6.1. STUDIU ANATOMOCLINIC AL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ȘI AL RECONSTRUCȚIEI PALPEBRALE .....	55
6.2. STUDIU PRIVIND CORELAȚIILE ANATOMO-CLINICE ÎN CARCINOAMELE BAZOCELULARE PALPEBRALE .....	56
6.3. STUDIU PRIVIND HISTOPATOLOGIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE PALPEBRALE .....	56
6.4. STUDIU PRIVIND IMUNOHISTOCHEMIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE PALPEBRALE.....	58
<b>7. STUDIU ANATOMOCLINIC AL TRATAMENTULUI CHIRURGICAL ȘI AL RECONSTRUCȚIEI PALPEBRALE .....</b>	<b>60</b>
7.1. CARACTERISTICI SOCIO-DEMOGRAFICE ALE LOTULUI DE STUDIU .....	60
7.2. FACTORI DE RISC .....	62
7.3. EXAMEN OFTALMOLOGIC .....	65
7.4. CARACTERISTICILE FORMAȚIUNILOR TUMORALE .....	71
7.4.1. Aspect clinic .....	73
7.4.2. Localizare anatomică .....	79
7.4.3. Dimensiuni .....	84
7.5. TRATAMENT CHIRURGICAL .....	90
7.5.1. Excizia chirurgicală .....	90
7.5.2. Reconstrucția palpebrală.....	92
<b>8. STUDIU PRIVIND CORELAȚIILE ANATOMO-CLINICE ÎN CARCINOAMELE BAZOCELULARE PALPEBRALE .....</b>	<b>106</b>
8.1. TIPUL CUTANAT, CULOARE IRIS, EXPUNERE UV .....	106
8.2. SECREȚIE LACRIMALĂ, BLEFARITĂ .....	108
8.3. LOCALIZARE.....	113
8.4. VECHIME.....	115
8.5. DIMENSIUNI.....	116

8.6.	ASPECT CLINIC .....	119
8.7.	CHIRURGIE .....	130
<b>9.</b>	<b>STUDIU PRIVIND HISTOPATOLOGIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE</b>	
	<b>PALPEBRALE.....</b>	<b>137</b>
9.1.	TIPOLOGIE HISTOPATOLOGICĂ .....	137
9.2.	INCIDENȚA DIVERSELOR SUBTIPURI HISTOPATOLOGICE DE CBC PALPEBRAL ÎN FUNCȚIE DE CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ALE PACIENȚILOR .....	139
9.3.	INCIDENȚA DIVERSELOR SUBTIPURI HISTOPATOLOGICE DE CBC PALPEBRAL ÎN FUNCȚIE DE FACTORII DE RISC .....	142
9.4.	ASOCIERILE DINTRE CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A CBC PALPEBRALE ȘI REZULTATELE EXAMENULUI OFTALMOLOGIC.....	149
9.5.	VECHIMEA CBC PALPEBRALE ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ .....	155
9.6.	LOCALIZAREA ANATOMICĂ A CBC PALPEBRALE ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ .....	156
9.7.	DIMENSIUNILE CBC PALPEBRALE ÎN FUNCȚIE DE CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ.....	158
<b>10.</b>	<b>STUDIU PRIVIND IMUNOHISTOCHEMIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE</b>	
	<b>PALPEBRALE.....</b>	<b>161</b>
10.1.	CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ȘI CLINICOPATOLOGICE ALE LOTULUI DE PACIENȚI .....	161
10.2.	CARACTERISTICILE CLINICE ALE CBC PALPEBRALE STUDIAȚE .....	162
10.3.	CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A CBC PALPEBRALE STUDIAȚE .....	163
10.4.	DISTRIBUȚIA CBC PALPEBRALE INCLUSE ÎN STUDIU ÎN FUNCȚIE DE REZULTATELE EXAMENULUI IMUNOHISTOCHEMIC .....	163
10.5.	CORELAȚIILE DINTRE VALORILE EXPRESIILOR MARKERILOR ANALIZAȚI ȘI CARACTERISTICILE DEMOGRAFICE ȘI CLINICOPATOLOGICE ALE PACIENȚILOR .....	165
10.6.	CORELAȚIILE DINTRE VALORILE EXPRESIILOR MARKERILOR ANALIZAȚI ȘI CARACTERISTICILE CLINICE ALE CBC PALPEBRALE STUDIAȚE .....	166
10.7.	CORELAȚIILE DINTRE VALORILE EXPRESIILOR MARKERILOR ANALIZAȚI ȘI CLASIFICAREA HISTOPATOLOGICĂ A CBC PALPEBRALE STUDIAȚE.....	169
10.8.	CORELAȚIILE DINTRE VALORILE EXPRESIILOR MARKERILOR ANALIZAȚI.....	175
<b>11.</b>	<b>DISCUȚII.....</b>	<b>178</b>
<b>12.</b>	<b>CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE .....</b>	<b>189</b>
12.1.	CONCLUZII .....	189
	<i>12.1.1. Concluzii studiu anatomoclinic al tratamentului chirurgical și al reconstrucției palpebrale .....</i>	<i>189</i>
	<i>12.1.2. Concluzii studiu privind corelațiile anatomo-clinice în carcinoamele bazocelulare palpebrale .....</i>	<i>189</i>
	<i>12.1.3. Concluzii studiu privind histopatologia carcinoamelor bazocelulare palpebrale .....</i>	<i>190</i>
	<i>12.1.4. Concluzii studiu privind imunohistochemia carcinoamelor bazocelulare palpebrale.....</i>	<i>190</i>
	<i>12.1.5. Concluzii generale.....</i>	<i>190</i>
12.2.	CONTRIBUȚII PERSONALE .....	192
	<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>196</b>
	<b>ANEXE .....</b>	<b>207</b>
	ANEXA 1. LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE PUBLICATE .....	207
	<i>Anexa 1.a. Lucrări elaborate în cadrul cercetărilor doctorale (autor principal) .....</i>	<i>207</i>
	<i>Anexa 1.b. Alte lucrări publicate în perioada studiilor doctorale.....</i>	<i>221</i>
	ANEXA 2. PREZENTĂRI ÎN CONFERINȚE ȘI SEMINARII .....	223
	ANEXA 3. FORMULAR DE CONSIMȚĂMÂNT INFORMAT .....	234

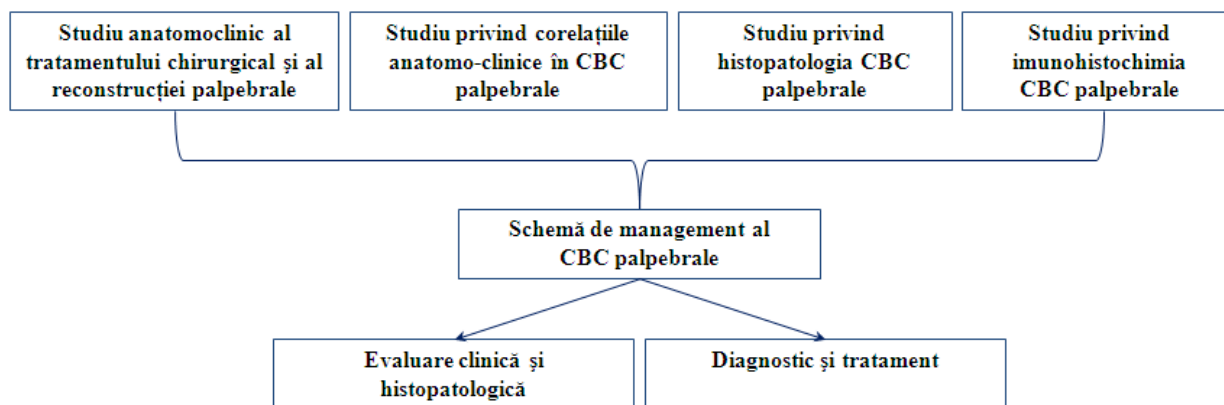
## Introducere

---

Pleoapele sunt formațiuni anatomice complexe cu rol vital pentru suprafața oculară dar și în estetica facială. CBC palpebral reprezintă 5-10% din toate cancerurile cutanate și până la 90-95% din formațiunile maligne palpebrale.

Ipooteza de la care am pornit în realizarea cercetării de față este aceea că un studiu comprehensiv, care să includă și să coreleze aspectele epidemiologice, clinicopatologice, histopatologice și imunohistochimice care caracterizează carcinomului bazocelular palpebral poate contribui nu numai la o mai bună cunoaștere a acestei patologii ci poate oferi informații utile atât practicienilor, pentru îmbunătățirea strategiilor de tratament, cât și decidenților pentru fundamentarea unor strategii eficiente de screening și de prevenție a acestei patologii.

Cercetarea a fost structurată în patru studii ale căror rezultate și concluzii au fost utilizate pentru a sintetiza un set de propuneri și o schemă de management al CBC palpebrale, de la evaluarea clinică și histopatologică la stabilirea diagnosticului și a strategiei de tratament pentru carcinoamele bazocelulare palpebrale. (Fig.1)



**Fig.1. Structura demersului de cercetare și aspectele analizate**

## Partea generală

---

### 1. Elemente de embriologie, anatomie, histologia și fiziologia pleoapelor

---

Structural, pleoapele sunt alcătuite din două lamele: anterioară (formată din piele și m.orbicular) și posterioară (formată din tars și conjunctivă), astfel că reconstrucția palpebrală postexcizia formațiunilor tumorale trebuie făcută ținând cont de necesitatea reconstrucției tuturor acestor straturi cu țesuturi cu aceleași proprietăți [1].

Pleoapele sunt indispensabile pentru menținerea integrității suprafeței oculare și a funcției vizuale normale. Leziunile palpebrale pot determina leziuni ale suprafeței oculare care afectează atât funcția vizuală cât și calitatea vieții.

---

## **2. Carcinomul bazocelular**

---

CBC afectează aproape exclusiv rasa albă, are incidență mare în zonele cu climat însorit, Australia având cea mai mare incidență a cancerelor de piele.[2-6] Cei mai frecvenți factori de risc citați sunt expunerea la radiația UV, tipul de piele deschisă la culoare, părul roșcat sau blond, ochii albaștri [7-9].

Managementul CBC palpebrale include diagnosticul clinic, imagistica, tratamentul non-chirurgical, tratamentul chirurgical, analiza histopatologică (examen la parafină, tehnica frozen section sau chirurgia Mohs).

Aspectul clinic clasic este de leziune nodulară cu margini neregulate, ce prezintă frecvent ulcerare centrală, telangiectazii, madaroză [10].

Tratamentul de elecție al CBC palpebral este chirurgical cu excizia și controlul marginilor libere de celule tumorale urmat de reconstrucție palpebrală adecvată defectului restant [10, 11]. Analiza histopatologică aduce dovezi pentru susținerea diagnosticului de certitudine, controlul marginilor libere de celule tumorale, analiza subtipului histopatologic de CBC și încadrarea în categoria de risc scăzut/înalt [6, 12]

Imunohistochimia este utilă în diagnosticul, studiul și cazurile dificile care necesită diagnostic diferențial cu alte tipuri de leziuni palpebrale.

---

## **3. Clasificări**

---

Evoluția CBC este în general favorabilă, metastazează foarte rar. Prognosticul se bazează pe evaluarea histopatologică și diagnosticarea subtipului histopatologic care încadrează CBC în cele două grupe de risc de recurență (risc scăzut și înalt de recurență – Tabel 3.1) în funcție de tipul histopatologic, de asemenea localizarea palpebrală este specială și considerată risc înalt față de alte localizări (de exemplu trunchi, extremități, obraji, scalp unde riscul depinde de dimensiunea tumorii) datorită riscurilor de invazie locală profundă oculo-orbitală și de afectarea aspectului oculo-facial cu impact important estetic și asupra calității vieții [13].

**Tabel 3.1. Carcinomul bazocelular – clasificarea subtipurilor histopatologice în funcție de riscul de recidivă (adaptare după OMS Classification of skin tumours, 2018 [6])**

<b>CBC cu risc scăzut</b>	<b>CBC cu risc înalt</b>
Nodular	Bazoscuamos
Superficial	Sclerodermiform
Pigmentat	Infiltrativ
Infundibulo-chistic	Cu diferențiere sarcomatoidă
Fibroepitelial	Micronodular

## **Contribuții personale**

### **4. Introducere**

Incidența cancerelor de piele non-melanomatoase crește într-un ritm rapid în ultimii ani [14, 15]. Peste 90% din CBC apar în regiunea capului și gâtului și din acestea aproximativ 15% se găsesc la nivel periorbital [4, 8, 16].

### **5. Scopul și obiectivele generale ale lucrării**

Scopul general al lucrării este de a formula un set de noi ipoteze privind abordarea terapeutică și managementul carcinomului bazocelular palpebral, ipoteze fundamentate pe concluziile studiului clinic, histopatologic și imunohistochimic al acestei patologii tumorale.

Principalele obiective subsumate acestui scop general vizează:

- determinarea caracteristicilor epidemiologice, clinico-patologice și histopatologice ale CBC palpebrale tratate în perioada ianuarie 2011 – decembrie 2018 în Clinica de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București;
- evidențierea corelațiilor între variabilele care definesc aspectele epidemiologice, cele care țin de prezența factorilor de risc, rezultatele examenului oftalmologic, caracteristicile și aspectul clinic și tehnicile chirurgicale utilizate pentru susținerea utilității principiului abordării multifactoriale a acestei patologii;
- analiza subtipurilor histopatologice de CBC palpebrale identificate la pacienții incluși în vederea stabilirii corelațiilor dintre clasificarea histopatologică și caracteristicile clinico-patologice ale tumorilor;

- investigarea expresiei markerilor angiogenezei tumorale: VEGF, CD31, CD34 și a invazivității și agresivității tumorale: Ki-67, EGFR în carcinoamele palpebrale și stabilirea de corelații cu diferitele subtipuri clinice și histopatologice cu riscul de recidivă;
- studiul angiogenezei cu scopul evaluării bazelor teoretice posibilității implementării de terapii noi antiangiogenice;
- determinarea factorilor implicați (aspect clinic, localizare, dimensiune, tip histopatologic, profil imunohistochimic) în creșterea riscului de recurență;
- pe baza rezultatelor cercetării, elaborării unui set de ipoteze noi privind tratamentul CBC palpebral.

---

## **6. Material și metodă**

---

Pentru realizarea prezentului studiu retrospectiv au fost revizuite rezultatele examinării histopatologice pentru pacienții la care s-a efectuat tratament chirurgical pentru formațiuni tumorale palpebrale benigne și maligne în cadrul Clinicii de Oftalmologie a Spitalului Universitar de Urgență București în perioada ianuarie 2011 – decembrie 2018. 51 de pacienți cu formațiuni tumorale cu diagnostic pozitiv confirmat histopatologic de carcinom bazocelular palpebral primar și la care s-a practicat excizia chirurgicală cu margini predeterminate sau cu analiza marginilor prin tehnica frozen section au fost reținuți pentru studiu.

Protocolul de studiu a inclus o anamneză completă, examen oftalmologic complet cu date clinice despre formațiunea tumorală palpebrală, date despre excizia chirurgicală și tehnica de reconstrucție, tehnica și rezultatele examenului histopatologic, analiza imunohistochimică.

Pe parcursul cercetării au fost respectate atât prevederile Declarației Drepturilor Omului de la Helsinki referitoare la cercetarea medicală pe subiecți umani, cât și principiile bioetice în cercetarea științifică pe subiecți umani.

---

## **7. Studiu anatomoclinic al tratamentului chirurgical și al reconstrucției palpebrale**

---

Vârsta medie a pacienților incluși în lotul de studiu a fost de  $67,92 \pm 10,77$  ani (între 38-89 ani), 76,47% (n=39) dintre aceștia având vârsta  $\geq 60$  de ani, iar vârful de incidență a fost constatat în grupa de vârstă 60-69 ani. Aceste constatări, alături de raportul de 1,04:1

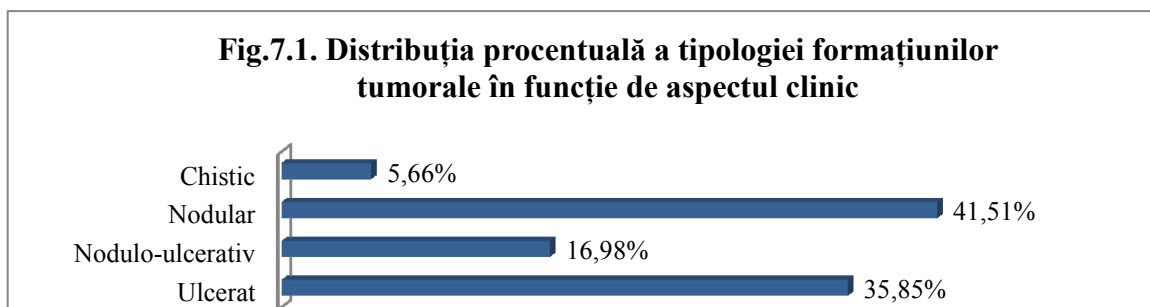
între pacienții de sex masculin și cei de sex feminin concordă cu rezultatele celor mai multe dintre raportările anterioare [16-23].

Ponderile cele mai mari le-au avut pacienții cu tipurile cutanate Fitzpatrick 2 și 3, cei cu ochii căprui și cei cu grad mediu și mare de expunere la razele ultraviolete, relevându-se o corelație între tipul cutanat și incidența CBC palpebrale [24, 25].

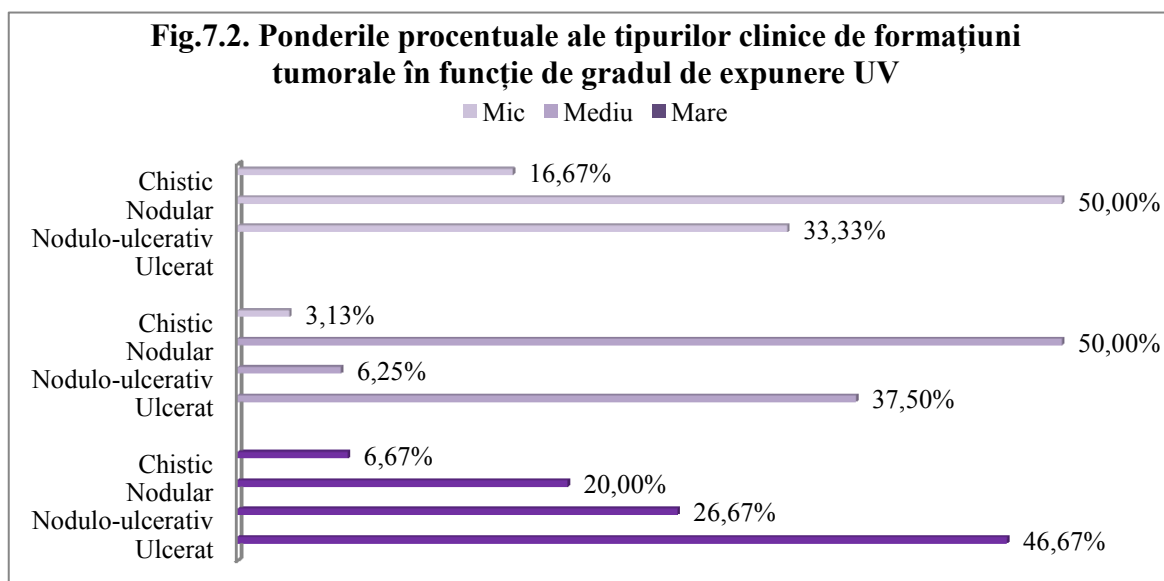
Au fost identificate și diagnosticate pozitiv 53 de formațiuni tumorale – 2 (3,92%) dintre pacienți (femei, cu vârsta de 66 și, respectiv 64 de ani) au prezentat câte 2 formațiuni tumorale.

În medie, vechimea tumorilor a fost de  $18,47 \pm 34,41$  luni (mediană – 9 luni, minim 3 luni, maxim 180 luni), observându-se că pacienții cu vârsta < 60 de ani, cei cu grad mare de expunere UV și cei fără APP (cutanate, generale sau locale) tind să ignore pentru o perioadă mai îndelungată existența formațiunilor tumorale.

Ca aspect clinic, prevalează net formațiunile tumorale nodulare și cele ulcerate. (Fig.7.1) În funcție de variabilele demografice, s-a putut observa că tumorile de tip nodular au ponderile cele mai mari la pacienții de sex masculin (46,15%), la cei cu vârsta peste 60 de ani (46,34%), și la pacienții cu reședința în mediul urban (48,39%). Tumorile ulcerate dețin ponderile cele mai mari la pacienții de sex feminin (51,85%), la cei cu vârsta între 30-60 de ani (58,33%) și în mediul rural (40,91%).



S-a putut observa o corelație pozitivă între gradele de expunere UV și incidența CBC palpebral ulcerat, și o corelație negativă între acest factor de risc și incidența CBC palpebral nodular. (Fig.7.2)



Prezența APP de afecțiuni cutanate se asociază cu o relativă creștere a incidenței CBC palpebrale chistice, nodulare și nodulo-ulcerative, dar este în relație inversă cu incidența tumorilor ulcerate, însă frecvența acestui din urmă tip tumoral este în corelație pozitivă cu existența APP locale.

64,29% (n=36) dintre tumorile studiate au prezentat telangiectazii, madaroza a fost prezentă la 30,19% (n=16) dintre tumori, iar la 28,30% (n=19) dintre tumori s-a constatat existența atât a madarozei cât și a telangiectaziilor. (Tabel 7.1)

**Tabel 7.1. Incidența telangiectaziilor și a madarozei în funcție de aspectul clinic al tumorilor**

Aspect clinic	Cu telangiectazii	Cu madaroză	Cu telangiectazii și madaroză
Chistic	100,00%	33,33%	33,33%
Nodular	59,09%	18,18%	18,18%
Nodulo-ulcerativ	88,89%	44,44%	44,44%
Ulcerat	52,63%	36,84%	31,58%

În ceea ce privește incidența CBC palpebral în funcție de localizarea anatomică, în raportările anterioare sunt notate: incidența mai mare a CBC palpebral la nivelul ochiului stâng (OS) și afectarea pleoapei inferioare ca fiind cea mai frecventă, urmată de celelalte localizări: cantus medial (intern), cantus lateral (extern), pleoapa superioară [10, 16, 26-29], această ierarhizare a localizărilor rezultând și din analiza realizată în prezentul studiu (52,83% dintre tumori localizate la nivelul OS). (Fig.7.3)



**Tabel 7.2. Dimensiunile medii ale CBC palpebrale în funcție de diverse variabile referitoare la caracteristicile pacienților și ale tumorilor**

		Medie (mm)	Minim–maxim (mm)	Pondere* tumori cu diam. ≥10 mm
<b>Sex</b>	M	<b>10,54±10,36</b>	3-55	42,31%
	F	<b>11,19±5,30</b>	3-30	62,96%
<b>Vârsta</b>	30-49 ani	18,5±2,12	17-20	100%
	50-59 ani	<b>11±7,09</b>	7-30	60,00%
	60-69 ani	<b>9,78±11,91</b>	3-55	33,33%
	70-79 ani	<b>10,14±4,47</b>	5-20	50,00%
	80-89 ani	<b>12,33±3,94</b>	4-17	77,78%
	<b>Tip cutanat Fitzpatrick</b>	2	11,74±9,71	3-55
	3-4	9,96±6,09	3-30	50,00%
<b>Culoarea iris</b>	nepigmentat	9,81±4,23	3-17	50,00%
	pigmentat	11,32±9,32	3-55	54,05%
<b>Grad de expunere UV</b>	mic	9,00±2,53	6-12	33,33%
	mediu	9,06±4,69	3-20	50,00%
	mare	15,47±12,71	5-55	66,67%
<b>APP afecțiuni cutanate</b>	+	10,64±4,15	3-17	63,64%
	-	10,93±8,90	3-55	50,00%
<b>APP afecțiuni generale</b>	+	11,59±8,96	3-55	64,71%
	-	9,58±6,32	3-30	31,58%
<b>APP afecțiuni locale</b>	+	10,75±4,73	5-20	58,33%
	-	10,90±8,90	3-55	51,22%
<b>Localizare</b>	OD	9,44±4,37	3-20	48,00%
	OS	12,44±10,30	3-55	55,14%
<b>Aspect clinic</b>	Chistic	4,67±1,53	3-6	0%
	Nodular	7,91±4,12	3-20	31,82%
	Nodulo-ulcerativ	12,00±3,04	8-17	75,00%
	Ulcerat	14,47±11,50	3-55	73,68%
<b>Cu afectarea marginii libere</b>	+	12,64±10,70	3-55	60,00%
	-	9,29±4,39	3-20	46,43%

\*Ponderi calculate prin raportare la numărul de tumori din fiecare categorie.

Tratamentul de elecție al carcinomului bazocelular palpebral este chirurgical cu analiza microscopică a marginilor libere de celule tumorale. Decizia între excizia chirurgicală cu margini predeterminate, chirurgia Mohs și tehnica frozen section este luată în funcție de factori precum localizarea tumorii, dimensiunea, proximitatea față de structuri anatomice importante ca aparatul lacrimal, factori ce țin de disponibilitatea resurselor pentru anumite tehnici. [30-32] Tehnicile folosite în studiul nostru sunt sistematizate în fig. 7.4-7.5 și tabelele 7.3-7.4 .

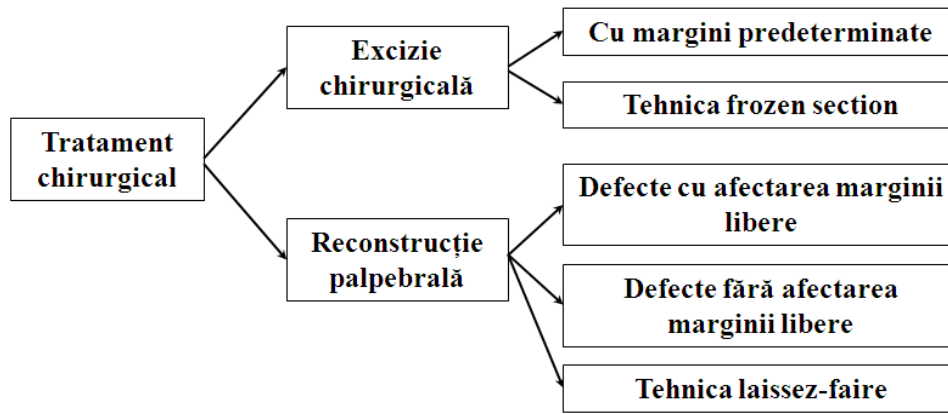


Fig. 7.4. Tratamentul chirurgical al carcinoamelor bazocelulare palpebrale

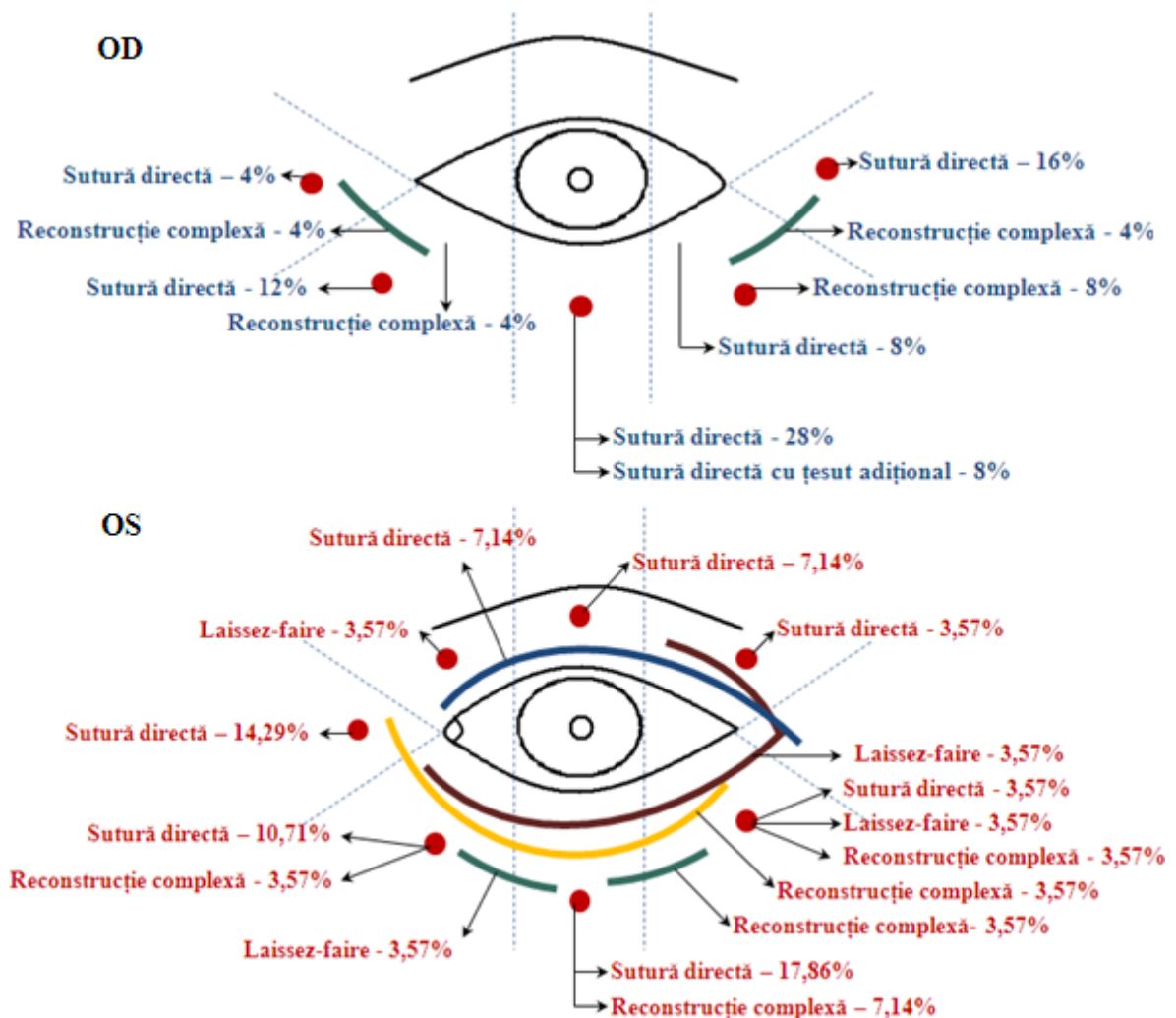


Fig.7.5. Tehnici chirurgicale utilizate pentru reconstrucția defectelor în funcție de localizarea CBC palpebrale

**Tabel 7.3. Tehnici de reconstrucție pentru defecte localizate pe pleoapa inferioară care afectează marginea liberă palpebrală [10, 12]**

Mărimea defectului	Tehnică
<1/3 (33%) lungime pleoapă	Sutură directă în planuri anatomice
1/3 -1/2 (33-50%) lungime pleoapă	Sutură directă + cantoliza [12] + țesut adițional lateral (lambou semicircular Tenzel)
>1/2 (50%) lungime pleoapă	Tehnici complexe reconstrucția ambelor lamele: <ul style="list-style-type: none"> <li>• anterioară: lambouri loco-regionale (de la nivelul pleoapei superioare, nazojugal, de la nivelul obrazului) sau grefe tegumentare;</li> <li>• posterioară: lambou tarsoconjunctival Hughes / grefe cartilaj auricular + mucoasă bucală, palat dur</li> </ul>

**Tabel 7.4. Tehnici de reconstrucție pentru defecte localizate pe pleoapa superioară care afectează marginea liberă palpebrală (adaptare după Tyers și Collin, 2001 [33] și după Collin, 2006 [12] )**

Mărimea defectului	Tehnică
<1/3 (33%) lungime pleoapă	Sutură directă în planuri anatomice
1/3 -1/2 (33-50%) lungime pleoapă	Sutură directă + țesut adițional lateral Lambou Tenzel inversat
>1/2 (50%) lungime pleoapă	Tehnici complexe - reconstrucția ambelor lamele <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anterioară: lambouri / grefe</li> <li>• Posterioară: lambou / grefe conjunctivale</li> <li>• Lambou Cutler-Beard</li> </ul>

Reconstrucția prin tehnica „laissez-faire” (secondary intention healing) presupune un proces de epitelizare și contracție marcată și poate fi utilă în chirurgia oculoplastică întrucât la nivelul feței și pleoapelor există o capacitate de regenerare foarte bună [12, 34, 35].

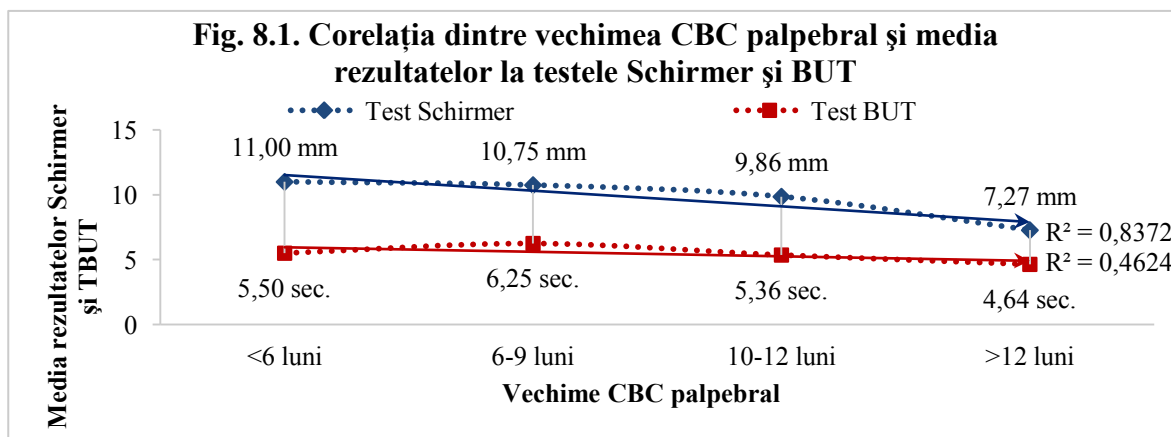
Reconstrucția palpebrală necesită confirmarea îndepărtării complete a formațiunii tumorale cu documentarea microscopică a marginilor libere de celule tumorale, analiza defectului restant (localizare, mărime, structuri anatomice de reconstruit) și alegerea tipului de reconstrucție adecvată pentru redobândirea rolurilor estetic și funcțional ale pleoapei.

## **8. Studiu privind corelațiile anatomo-clinice în carcinoamele bazocelulare palpebrale**

S-a calculat o corelație negativă foarte înaltă ( $r=-0,8825$ ) și semnificativă statistic ( $p<0,001$ ) între tipul cutanat Fitzpatrick și incidența CBC palpebral, putându-se stabili, de asemenea, și o relație cauzală între aceste două variabile ( $r^2=0,8096$ ).

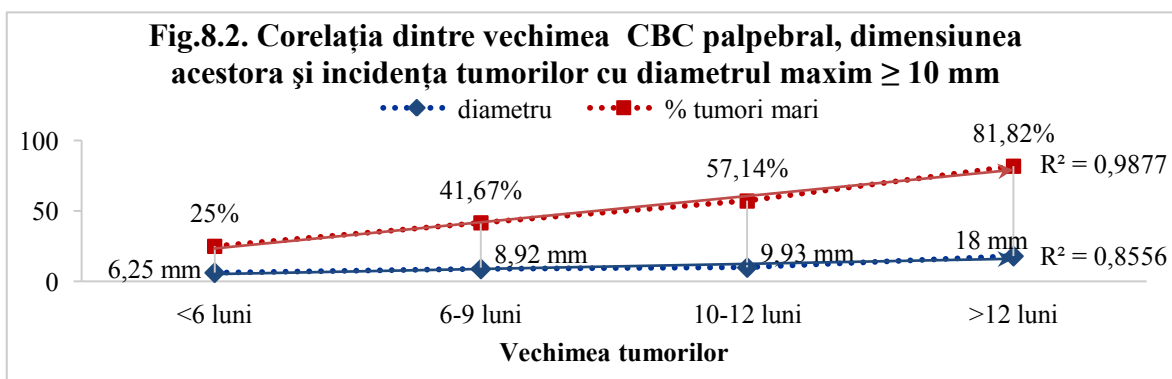
Analiza statistică a relevat o asociere semnificativă între prezența CBC palpebral și cea a sindromului de ochi uscat, indicată de valori  $\leq 10$  mm la testul Schirmer și  $< 10$  sec la testul

BUT. Aceste valori au fost constatate la 64,71% dintre ochii cu CBC palpebral și la 58,82% la ochii fără CBC palpebral. De asemenea, rezultatele testelor Shirmer și BUT s-au corelat negativ cu incidența cazurilor cu blefarită la ochii cu CBC palpebral ( $r=-0,8887$  și, respectiv,  $r=-0,7963$ ). Vechimea CBC palpebrale s-a asociat atât cu rezultate mai mici la testele Schirmer și TBUT (Fig.8.1) cât și cu o incidență crescută a cazurilor cu blefarită ( $r=0,8325$ ).



La pacienții de sex masculin am avut același număr de tumori la nivelul OD și al OS, în timp ce la femeii am avut o pondere relativ mai mare a tumorilor la OS (55,56%) și, de asemenea, o pondere semnificativ mai mare a tumorilor care au afectat două sau mai multe treimi (33,33% vs. 15,38%). La pacienții cu vârsta >60 de ani, ponderea tumorilor de la nivelul OS este relativ mai mare decât la grupele anterioare de vârstă, putându-se afirma o relativă „migrație” tumorilor spre OS odată cu înaintarea în vârstă și, de asemenea, o creștere a ponderii CBC palpebral de la nivelul cantusului intern.

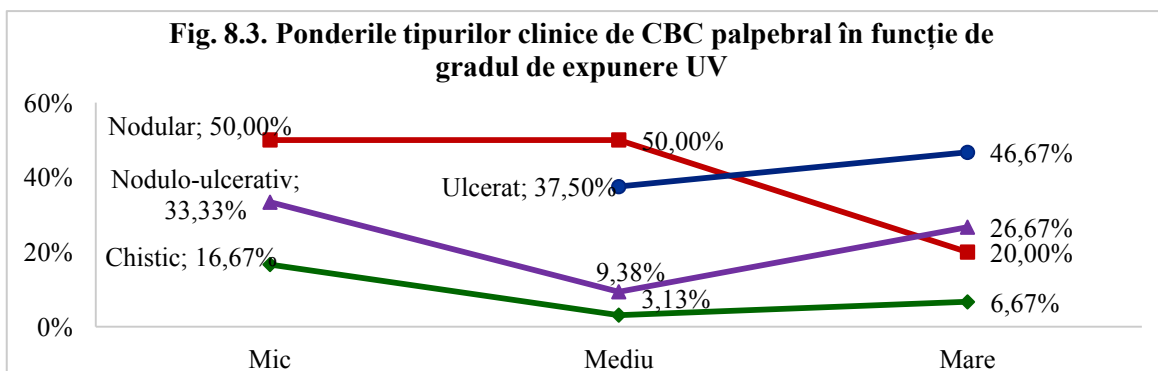
S-a relevat o corelație pozitivă înaltă între dimensiunile CBC palpebral și vechimea tumorilor ( $r=0,9250$ ,  $p<0,05$ ) și, de asemenea, între vechime și incidența tumorilor cu diametrul maxim  $\geq 10$  mm ( $r=0,9938$ ,  $p<0,01$ ). (Fig. 8.2)



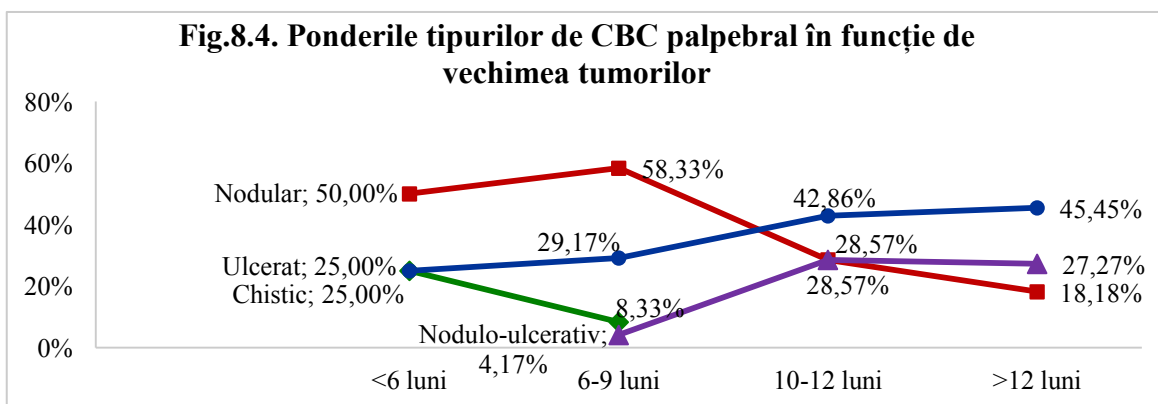
Considerând aspectul clinic al CBC palpebral, la nivelul OD, la pacienții de sex masculin ponderea cea mai mare a fost asociată cu tumorile de tip nodular (19,23% din total) urmate de tumorile nodulo-ulcerative (15,38%) și de cele chistice și ulcerate (7,69%

fiecare), în timp ce la femei au predominat tumorile ulcerate (22,22% din total) și cele nodulare (18,52%), cu un singur caz cu CBC nodulo-ulcerativ (3,70%). La pacienții cu vârsta  $\geq 60$  de ani s-a înregistrat o creștere a incidenței CBC palpebral nodular și nodulo-ulcerativ și scăderea incidenței tumorilor ulcerate și chistice.

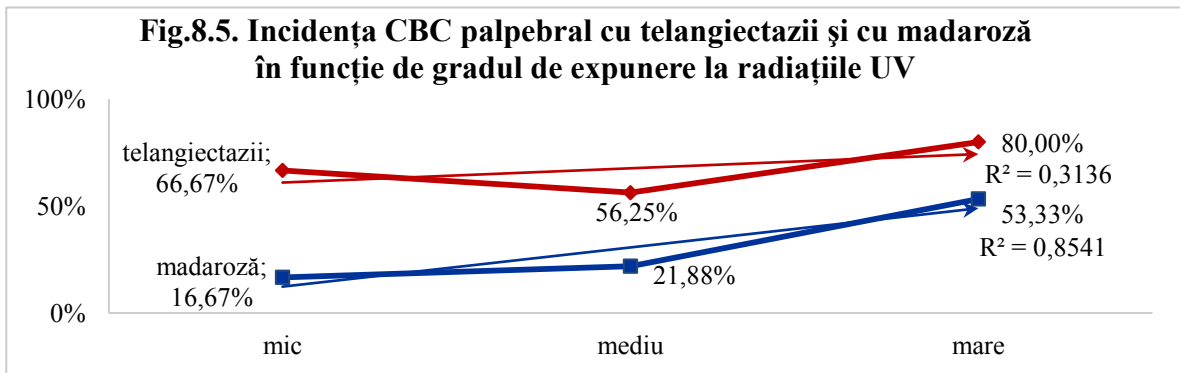
S-au constatat corelații negative înalte între gradul de expunere la radiațiile UV și incidența CBC palpebrale chistice și nodulare, o corelație negativă slabă cu incidența tumorilor nodulo-ulcerative și una foarte înaltă și pozitivă cu incidența tumorilor ulcerate. (Fig. 8.3)



Între vechimea tumorilor și ponderile procentuale ale tipurilor clinice tumorale s-au constatat corelații negative în cazul tumorilor chistice și nodulare și corelații pozitive în cazul tumorilor nodulo-ulcerative și ulcerate. (Fig. 8.4)



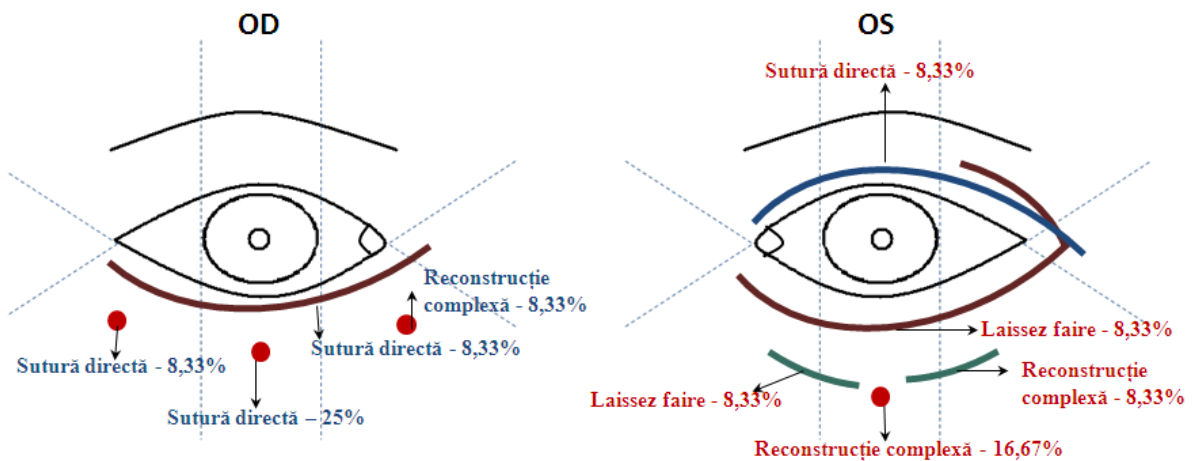
La pacienții de sex masculin s-a constatat o incidență relativ mai mică telangiectaziilor (65,38% vs. 62,96% la femei) și o frecvență semnificativ mai mică a madarozei (19,23% vs. 40,74% la pacienții de sex feminin). Prezența telangiectaziilor și a madarozei se asociază cu localizarea CBC la nivelul OD (incidență de 68% vs 64,29% la OS), cu vârsta mai tânără a pacienților (75% cazuri cu telangiectazii și 50% cazuri cu madaroză la pacienții cu vârsta  $\leq 59$  de ani vs. 60,98% și, respectiv, 24,39% după vârsta de 60 de ani), cu gradul mare de expunere la radiații UV (Fig.8.5) și, de asemenea, cu vechimea mai mare a tumorilor.



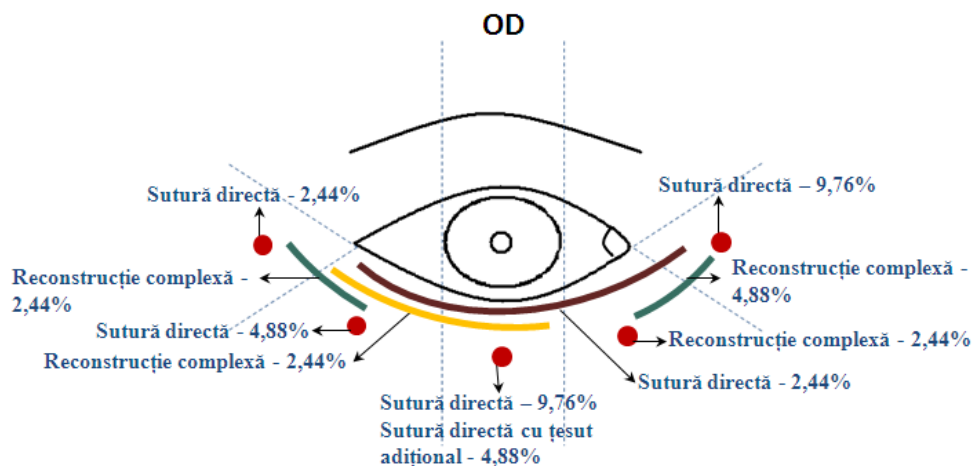
Există o corelație pozitivă între vârsta pacienților și ponderea intervențiilor chirurgicale reconstructive complexe, cele mai multe astfel de reconstrucții au fost performate pentru defecte de la nivelul OD, la pacienții cu vârsta  $\geq 60$  de ani (12,20% din totalul intervențiilor, vs. 7,32% la OS). (Fig.8.6)

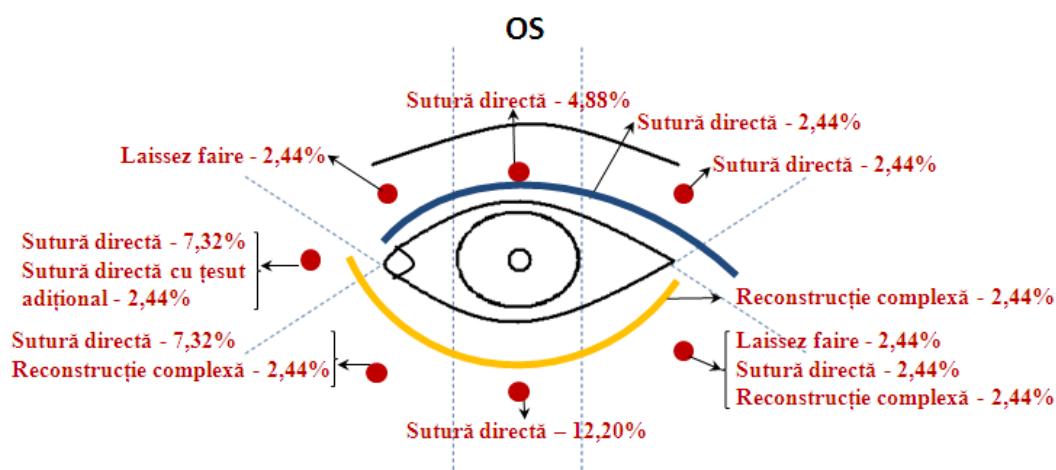
**Fig.8.6. Tehnici chirurgicale reconstructive în funcție de localizarea tumorilor și de vârsta pacienților**

**a. Pacienți cu vârsta <60 de ani**



**b. Pacienți cu vârsta  $\geq 60$  de ani**





## 9. Studiu privind histopatologia carcinoamelor bazocelulare palpebrale

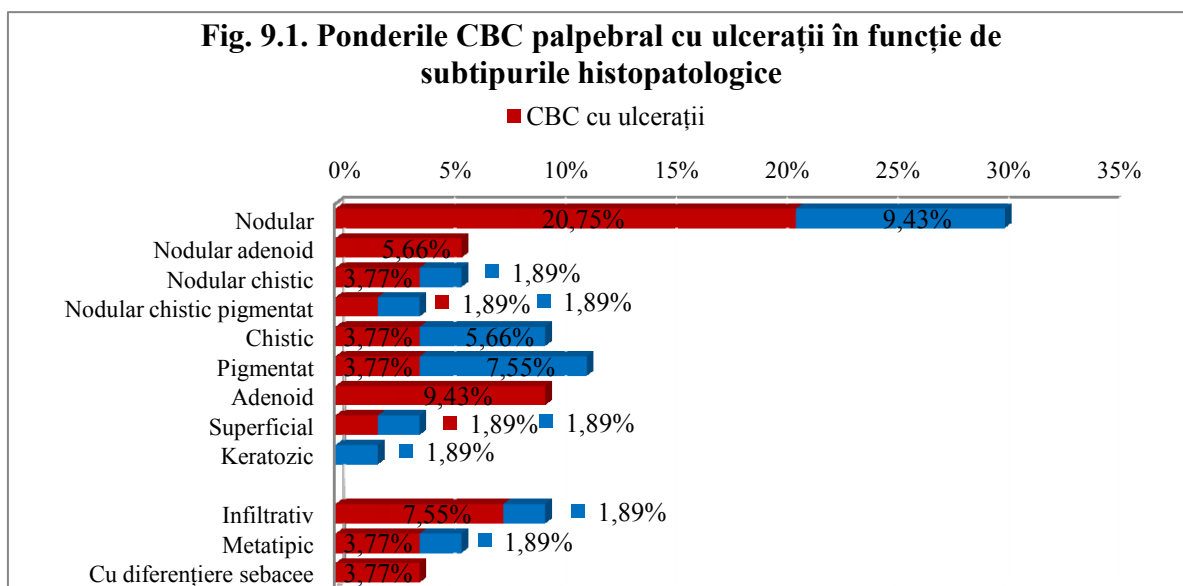
În lotul de studiu au fost identificate 9 subtipuri histopatologice de CBC palpebral din numeroasele subtipuri descrise în ghidul OMS 2018 [6]. O parte dintre formațiuni au prezentat histologie mixtă, cu mai multe variante histopatologice, dintre care, pentru evaluarea riscului de recidivă se ia în considerare subtipul cel mai agresiv. În concordanță cu rezultatele majorității studiilor consultate, ponderea cea mai mare au avut-o CBC palpebrale cu risc scăzut de recidivă și, ca subtip histopatologic, a celor nodulare. (Tabel 9.1.) De altfel, studiile anterioare arată că la nivel facial predomină CBC nodulare [36-38].

**Tabel 9.1. Clasificarea subtipurilor histopatologice de CBC palpebral în funcție de riscul de recidivă (conform clasificării OMS 2018 [6])**

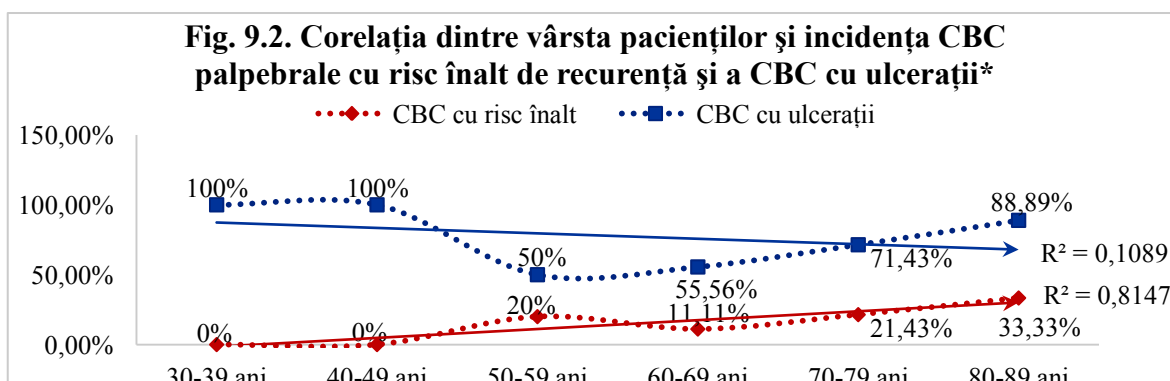
CBC palpebral cu risc scăzut (81,13%, n=43)			CBC palpebral cu risc înalt (18,87%, n=10)		
Subtip HP	%	n	Subtip HP	%	n
Nodular	43,37%	23	Infiltrativ	9,43%	5
Chistic	11,32%	6	Metatipic	5,66%	3
Pigmentat	11,32%	6	Cu diferențiere sebacee	3,77%	2
Adenoid	9,43%	5			
Superficial	3,77%	2			
Keratozic	1,89%	1			

66,04% (n=35) dintre CBC palpebrale au prezentat ulcerări vizibile la examenul histopatologic, respectiv 62,79% dintre CBC încadrate în grupa de risc scăzut de recidivă și la 80% dintre cele cu risc înalt. (Fig.9.1)

La bărbați ponderea CBC palpebral cu risc înalt de recurență a fost semnificativ mai mare (23,08% vs. 7,41% la femei), iar la femei am avut o pondere mai mare a CBC palpebrale cu ulceratii (70,37% vs. 61,54% la bărbați).



S-au calculat corelații între vârsta pacienților și incidența CBC palpebrale cu risc înalt de recidivă și a celor cu ulceratii. (Fig.9.2)



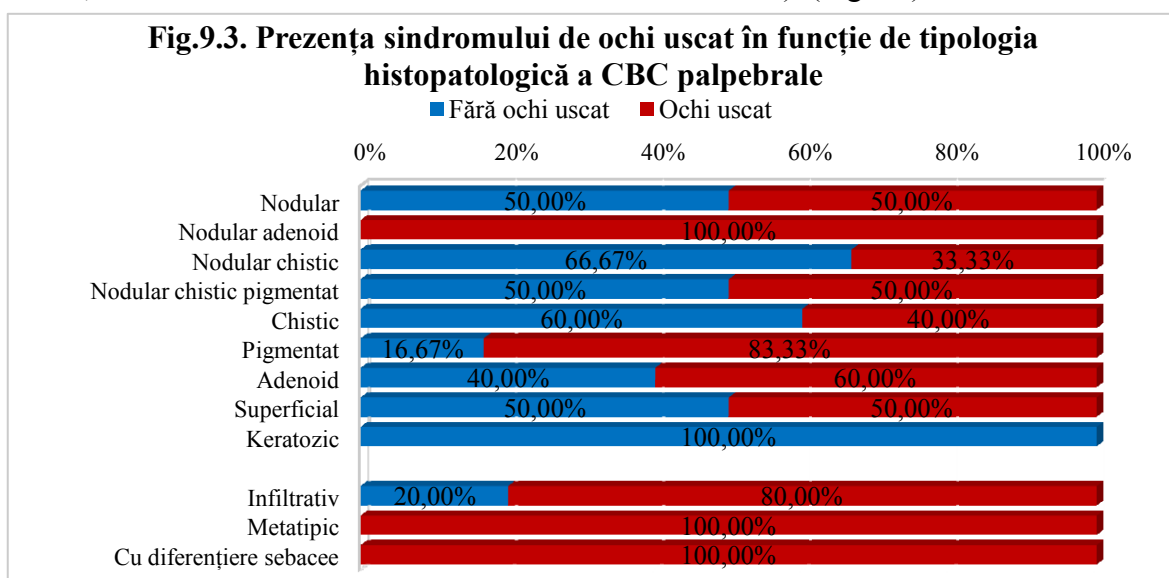
\*Procente calculate din numărul CBC palpebrale pe fiecare grupă de vârstă

Ponderi mai mari ale CBC palpebrale cu risc înalt de recidivă au fost constatate la următoarele categorii de pacienți: cei cu tipul cutanat 2 (25,93% vs. 11,54% la tipurile 3 și 4), cu irisul nepigmentat (31,25% vs. 13,51% la cei cu irisul pigmentat), cu grad mare de expunere la radiațiile UV (21,88% vs 16,67% la cei cu grad mic de expunere și 6,25% la cei cu grad mediu), fără APP de afecțiuni cutanate (19,05% vs 18,18%), cu antecedente personale patologice generale (23,53% vs. 10,53%) și la cei fără APP locale (21,95% vs. 8,33%).

CBC palpebrale cu ulceratie confirmată histopatologic au avut o incidență mai mare la pacienții cu tipul cutanat 2 (70,37% vs. 61,54% la pacienții cu tipurile 3 și 4), la cei cu irisul pigmentat (70,27% vs. 56,25%), cu grad mic și mediu de expunere la radiații UV (50% și,

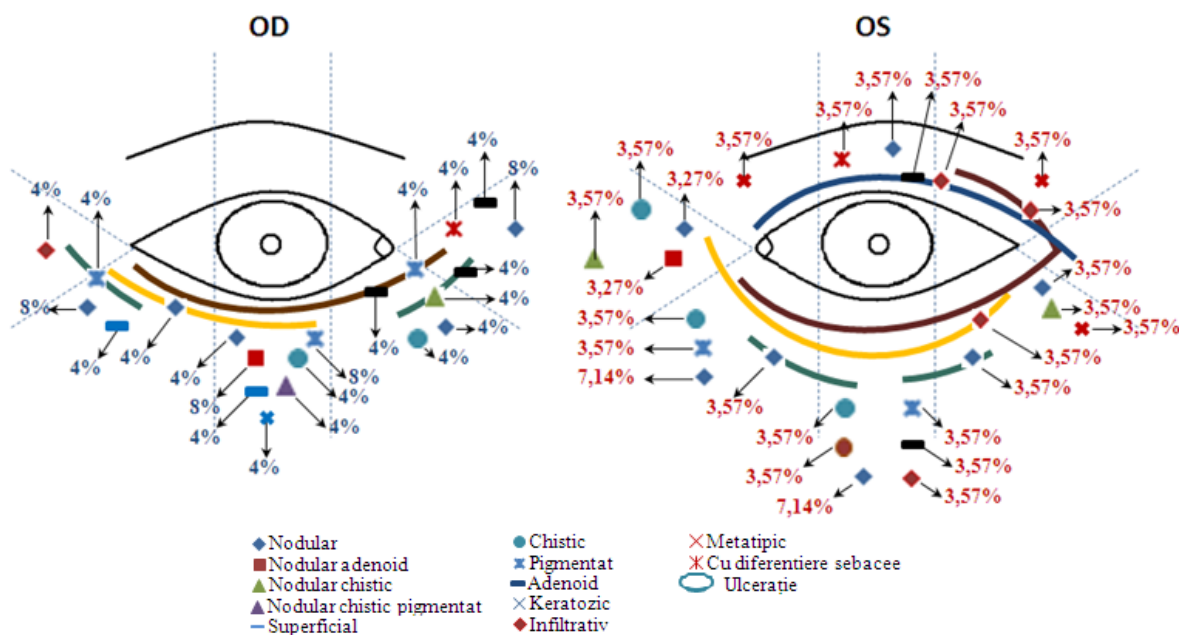
respectiv, 62,50% vs. 37,50% la cei cu grad mare de expunere), la pacienții fără APP generale (76,47% vs. 47,37%) și la cei fără APP de afecțiuni cutanate (18,18% vs. 14,29%).

Rezultatele testului Schirmer au relevat o valoare medie a filmului lacrimal de  $10,22 \pm 4,36$  mm la CBC cu risc scăzut de recidivă și  $8,90 \pm 3,35$  mm pentru CBC cu risc înalt de recidivă și, de asemenea, valori semnificativ mai mici la CBC cu ulceratie confirmată histopatologic ( $9,48 \pm 3,66$  mm la tumorile cu risc scăzut de recidivă și  $6,38 \pm 2,62$  mm la cele cu risc înalt, vs.  $11,47 \pm 5,22$  mm și, respectiv,  $12,50 \pm 3,54$  mm la tumorile fără ulceratie). De asemenea, la CBC cu risc înalt de recidivă am avut valori medii mai mici ale rezultatelor la testul BUT ( $4,50 \pm 1,18$  sec. vs.  $5,88 \pm 1,80$  sec. la cele cu risc scăzut), iar prezența ulceratiilor nu a avut o influență semnificativă asupra rezultatelor la testul BUT. Prezența sindromului de ochi uscat s-a asociat într-o mai mare măsură cu CBC palpebrale cu risc înalt de recidivă (diagnostic confirmat în 90% dintre aceste cazuri vs. 55,81% dintre cazurile cu CBC cu risc scăzut de recidivă). (Fig.9.3)



CBC palpebrale cu risc înalt de recidivă și cele cu ulceratii au avut, în general, o vechime medie semnificativ mai mare:  $44,10 \pm 71,83$  luni (între 5-180 luni) vs.  $12,51 \pm 12,93$  (între 3-84 luni) la cele cu risc scăzut.

CBC palpebrale cu risc înalt de recidivă au avut o pondere semnificativ mai mare la nivelul OS (28,57%), jumătate dintre acestea fiind localizate pe pleoapa inferioară. La nivelul OD, CBC cu risc înalt au avut o pondere de 8% și au fost dispuse exclusiv la nivelul cantusurilor. (Fig.9.4)



**Fig.9.4. Distribuția procentuală a CBC palpebrale în funcție de localizarea anatomică și de tipologia histopatologică**

În medie, CBC cu risc înalt de recidivă au avut dimensiuni semnificativ mai mari ( $15,60 \pm 15,90$  mm vs.  $9,42 \pm 4,31$  mm), iar ulcerația confirmată histopatologic s-a asociat, de asemenea, cu dimensiuni mari ale tumorilor:  $10,67 \pm 4,54$  mm vs.  $7,31 \pm 2,94$  mm la CBC cu risc scăzut și  $17,63 \pm 17,32$  mm vs.  $7,50 \pm 3,54$  mm la cele cu risc înalt de recidivă.

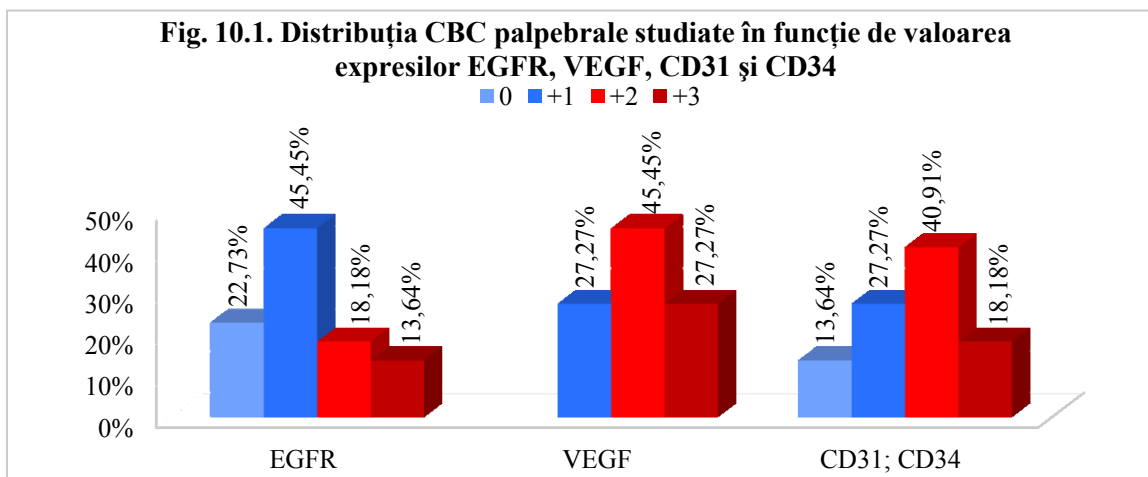
CBC palpebrale cu afectarea marginii libere a pleoapei au avut o pondere mai mare în categoria tumorilor cu risc înalt de recurență (50% vs. 46,51% dintre formațiunile cu risc scăzut) și au prezentat ulcerații în proporție de 68% (vs. 64,29% la cele cu risc scăzut).

## 10. Studiu privind imunohistochimia carcinoamelor bazocelulare palpebrale

Pentru realizarea studiului au fost selectați 20 de pacienți (10 de sex masculin și 10 de sex feminin) cu vârste cuprinse între 38 și 89 de ani (medie de vârstă  $67,70 \pm 13,48$  ani) din care 63,64% au prezentat subtip histopatologic cu risc scăzut de recidivă, iar restul cu risc înalt.

Toate CBC palpebrale incluse în studiu au prezentat o pozitivitate pentru markerii Ber-EP4 și a AE1/AE3, confirmând diagnosticul pozitiv de CBC din punct de vedere imunohistochimic [39, 40]. Evaluarea markerilor de proliferare tumorală a relevat valori scăzute pentru expresia Ki67 – între 5-10% din nucleii celulelor tumorale, valoarea minimă fiind asociată cu CBC chistic iar maxima cu CBC palpebral metatipic.

Analiza expresiei receptorului pentru factorul de creștere epidermală (EGFR) a evidențiat ponderea mare a CBC pentru care expresia a fost minim pozitivă (+1). În ce privește expresiile markerilor utilizați pentru evaluarea angiogenezei, s-a evidențiat ponderea mare a CBC cu un nivel mediu de impregnare (+2) atât pentru VEGF cât și pentru CD31 și CD34 și că în toate cazurile expresia CD31 a fost similară cu expresia CD34. (Fig.10.1)



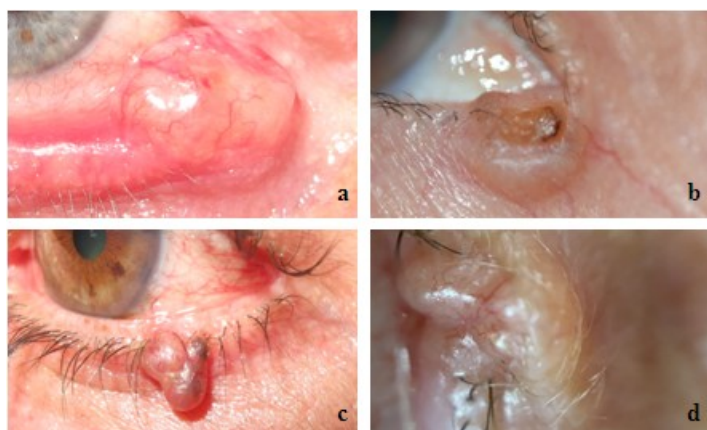
Tipul 2 cutanat și colorația nepigmentată a irisului se asociază cu valori mai mari ale expresiilor markerilor de proliferare și angiogeneză. De asemenea s-au calculat corelații între gradul de expunere UV și creșterea valorii expresiei markerilor tumorali. Valorile expresiilor VEGF, CD31, CD34 sunt semnificativ mai mari pentru CBC cu risc înalt de recidivă.

## 11. Discuții

52,83% din pacienții studiului nostru au avut un diametru maxim al CBC palpebrale >10 mm. Dintre CBC cu afectarea marginii libere 56% au avut diametrul maxim  $\geq 10$  mm, 48% încadrându-se între 10-20 mm și 8% au fost cu dimensiuni mai mari de 20 mm, ceea ce, raportat la dimensiunea medie orizontală a fantei palpebrale care este de 30 mm, indică procentul în care a fost nevoie de reconstrucții mai dificile, care sunt necesare în cazul defectelor mai mari de o treime din pleopă, sau chiar complexe în cazul defectelor mai mari de jumătate de pleopă.

Aspectul și evaluarea rețelei vasculare sunt importante pentru diagnosticul clinic de CBC, dar și în aspectul HP și imunohistochimic care oferă informații despre agresivitatea, prognosticul și noile posibilități terapeutice în CBC [41, 42].

În studiul nostru prezența telangiectaziilor vizibile clinic (Fig.11.1) a fost descoperită la 64,29% din CBC studiate (90% din CBC cu risc înalt au prezentat telangiectazii, respectiv 58,14% din cele cu risc scăzut).



**Fig.11.1. Documentarea clinică a prezenței telangiectaziilor în cazul CBC palpebral:**

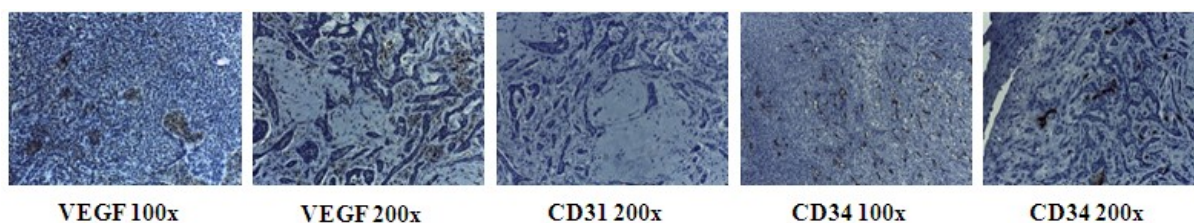
- a. Aspect clinic CBC adenoid – numeroase telangiectazii;**
- b. CBC ulcerat, la care se vizualizează clinic mai puține telangiectazii;**
- c. CBC pigmentar, telangiectaziile pot fi mascate de prezența pigmentului;**
- d. CBC palpebral – telangiectazii vizibile la examinarea la microscop**

În studiul nostru, ulcerarea a fost evidențiată la examenul HP la 80% din CBC încadrate la risc înalt, de asemenea prezența ulcerării s-a asociat cu valori mai mari ale markerilor imunohistochimici studiați [36] în plus valorile expresiilor VEGF, CD31, CD 34 sunt semnificativ mai mari la CBC cu risc înalt de recidivă față de cel cu risc scăzut.

Studii efectuate recent privind evaluarea pattern-urilor vasculare arată că la nivelul CBC densitatea microvasculară mare se corelează cu un prognostic nefavorabil, expresia VEGF este crescută în CBC și se corelează cu densitatea microvasculară [43, 44].

Pentru studiul nostru, spre deosebire de expresia EGFR, expresia VEGF a relevat expresie medie și mare la valori de (2+) și (3+) la 72,72% din formațiunile tumorale, cele cu expresie mare (3+) fiind în procent de 27,27% din toate CBC din studiul nostru, ceea ce este susținut și de alte studii precum cel al lui Vuletic et al. [45] care demonstrează expresia VEGF cea mai mare în subtipurile infiltrativ și metatipic asociat cu o creștere densității rețelei microvasculare (evaluată prin expresia CD34) în subtipurile infiltrativ, metatipic, adenoid și nodular.

Expresiile VEGF, CD31, CD34 variază în subtipurile investigate din studiul nostru (Fig 11.2), ca de altfel și în literatura de specialitate, de asemenea în numeroase studii expresia VEGF este corelată cu densitatea microvasculară [45-49].



**Fig.11.2. Profil imunohistochimic CBC cu histologie mixtă, nodular adenoid infiltrativ**

Analizând datele pacienților am realizat profilurile clinice, histopatologice și imunohistochimice în funcție de încadrarea în grupa de risc înalt sau scăzut conform clasificării OMS-2018 [6] a subtipurilor histologice (Tabel 11.1).

**Tabel 11.1. Tabel comparativ privind profilurile clinice, histopatologice și imunohistochimice**

	<b>Grup risc înalt</b>	<b>Grup risc scăzut</b>
Vârstă medie	71,20±13,19 ani (50-89 ani)	67,02±9,80 ani (38-84 ani)
Sex	M =80% F= 20%	M = 41,86% F=58,14%
Expunere UV	mică = 10% medie = 20% mare = 70%	Mică = 11,63% Medie = 69,77% Mare = 18,60%
Tip cutanat	Tip 2 = 70% Tipuri 3-4 = 30%	Tip 2 = 46,51% Tipuri 3-4 = 53,49%
Culoare iris	Iris nepigmentat = 50% Iris pigmentat = 50%	Iris nepigmentat =25,58% Iris pigmentat = 74,42%
APP afecțiuni generale	80%	60,47%
APP afecțiuni cutanate	20%	23,26%
APP afecțiuni locale	10%	25,58%
Durata medie de evoluție (luni)	42,90±72,47 (5-180 luni)	12,51±12,93 (3-84 luni)
Media diametrelor maxime (mm)	15,60±15,90 (4-55mm)	9,42±4,31 (3-20 mm)
Localizare	OD = 20% OS = 80%	OD = 53,49% OS = 46,51%
Afectarea marginii libere	50%	46,51%
Ulceratie (clinic)	60%	20,93%
Telangiectazii	90%	58,14%
Madaroză	30%	30,23%
Blefarită	40%	37,21%
Test Schirmer	7,60±3,66 mm (2-15 mm)	10,22±4,36 mm (2-25 mm)

	<b>Grup risc înalt</b>	<b>Grup risc scăzut</b>
Test BUT	4,50±1,18 sec (3-7 sec)	5,88±1,80 sec (4-12 sec)
Subtipuri HP	Infiltrativ = 50% Metatipic = 30% Cu diferențiere sebacee = 20%	Nodular = 53,49% Chistic = 13,95% Pigmentat = 13,95% Adenoid = 11,63% Superficial = 4,65% Keratozic = 2,33%
Ulcerație vizibilă HP	80%	62,79%
Expresie VEGF	2,38±0,52	1,79±0,80
Expresie EGFR	0,88±0,99	1,43±0,94
Expresie CD31, CD34	2,00±0,53	1,43±1,09

## **12. Concluzii și contribuții personale**

### **a. Concluzii**

#### **i. Concluzii studiu anatomoclinic al tratamentului chirurgical și al reconstrucției palpebrale**

Distribuția pacienților pe sexe a fost relativ egală, pacienții au prezentat o vârstă medie de aproximativ 68 ani, expunere la radiația ultravioletă cu grad mediu și mare, și în peste 90% din cazuri, tip cutanat Fitzpatrick 2 și 3.

Pacienții cu vârsta <60 ani, grad mare de expunere la radiația ultravioletă și fără antecedente personale patologice tind să prezinte evoluții mai îndelungate cu ignorarea tumorii pentru mai mult timp.

Formele clinice nodulare (predomină la tipul cutanat Fitzpatrick 3 și 4) și ulcerate (predomină la tipul cutanat Fitzpatrick 2) sunt cel mai frecvent întâlnite.

Pleoapa inferioară a fost cea mai frecventă localizare, respectiv pe treimea medie a pleoapei inferioare.

Dimensiunea medie a fost relativ mare de 10,87mm, de asemenea 52,83% din formațiuni au prezentat dimensiune >10mm, la care predomină următoarele caracteristici clinice: tip cutanat Fitzpatrick 2, iris pigmentat, grad mare de expunere la radiația ultravioletă și forma clinică nodulo-ulcerativă sau ulcerată.

Sutura directă s-a realizat în 88% din cazurile cu formațiuni mai mici de 10mm ceea ce aduce în discuție necesitatea diagnosticului precoce (cât încă tumora prezintă

dimensiuni mici) dar și controlul histopatologic al marginilor de excizie până la confirmarea marginilor libere de celule tumorale.

ii. Concluzii studiu privind corelațiile anatomo-clinice în carcinoamele bazocelulare palpebrale

În studiul nostru tipurile cutanate cele mai frecvente asociate CBC palpebral sunt Fitzpatrick 2 și 3.

Corelația între expunerea la radiația ultravioletă și incidența CBC în general a fost slabă, în schimb există corelații pozitive între expunerea UV și incidența CBC cu risc înalt de recidivă.

Există corelații între gradul de expunere la radiația UV și dimensiunile medii ale tumorii, incidența tumorilor mai mari de 10mm crește odată cu gradul de expunere la UV.

La nivelul cantusului intern (o zonă sensibilă prin riscul crescut de recidivă și invazie), toate tumorile cu vechime mai mare de 9 luni sunt ulcerate.

Vechimea CBC palpebral asociază creșterea incidenței tumorilor cu telangiectazii.

iii. Concluzii studiu privind histopatologia carcinoamelor bazocelulare palpebrale

Carcinoamele bazocelulare cu risc scăzut au reprezentat peste 80% din totalul CBC din studiul nostru, dintre acestea forma nodulară fiind cea mai frecventă.

CBC cu risc înalt au fost întâlnite în 18,87% din totalul cazurilor, iar subtipul infiltrativ a fost cel mai des întâlnit.

CBC cu risc înalt au prezentat ulcerație vizibilă la examenul histopatologic în 80% din cazuri.

Ponderea CBC cu risc înalt este mai mare la sexul masculin, tip cutanat Fitzpatrick 2, tumori cu vechime mai mare, dimensiuni mai mari. Prezența sindromului de ochi uscat se corelează în măsură mai mare cu CBC cu risc înalt.

Diversitatea subtipurilor histopatologice de CBC palpebral crește cu vârsta.

iii. Concluzii studiu privind imunohistochemia carcinoamelor bazocelulare palpebrale

Valorile expresiei VEGF sunt mai mari la bărbați decât la femei corelat cu ponderea mai mare a subtipurilor histopatologice cu risc înalt la bărbați.

CBC cu risc înalt prezintă expresii crescute pentru VEGF și CD 31, CD 34.

Creșterea VEGF asociază creșterea CD 31, CD 34.

Prezența ulcerației vizibile la examenul histopatologic se asociază, în general, cu valori mai mari ale expresiei markerilor analizați.

## v. Concluzii generale

---

Pleoapa inferioară reprezintă cea mai frecventă localizare a CBC palpebral, iar, la nivelul ei, treimea medie este zona cea mai afectată.

Aspectul clinic, variază, prezintă mai multe aspecte particulare, specifice carcinoamelor bazocelulare, ce ajută în stabilirea diagnosticului clinic: pierderea localizată de gene (madaroza), afectarea marginii libere, telangiectaziile, prezența pigmentului, prezența/absența ulcerăției, iar unele din ele pot ajuta în evaluarea clinică a prognosticului. Prezența ulcerăției și a telangiectaziilor se corelează cu un prognostic mai slab.

Carcinomul bazocelular prezintă mai multe subtipuri histologice care se încadrează în două grupe de risc de recidivă – scăzut și înalt – astfel că pe diagnosticul histopatologic, pe lângă rolul de a stabili diagnosticul de certitudine și controlul marginilor libere de celule tumorale în aceste formațiuni, prezintă și importanța încadrării în grupa de risc corespunzătoare pe baza analizei subtipului histopatologic diagnosticat. Pentru realizarea acestor lucruri este necesară o colaborare strânsă, corectă, directă între medicul curant și medicul anatomopatolog, care presupune discuții preoperatorii cu analiza cazurilor, realizarea de marcaje intraoperator utile pentru orientarea pieselor cu scopul analizării corecte a marginilor tumorale, diagnosticului pozitiv cu indicarea subtipului histopatologic. La nivel periocular se întâlnesc forme histopatologice de CBC cu localizare mai rară în alte zone: adenoid, ketatozic, metatipic.

Încadrarea într-o anumită grupă de risc ajută în stabilirea evaluărilor și controalelor preoperatorii și postoperatorii, grupele cu risc înalt necesitând urmărirea mai îndelungată.

Chirurgia rămâne terapia gold standard pentru carcinoamele bazocelulare, însă se pune problema stabilirii posibilității implementării de noi terapii, în special în carcinoamele bazocelulare agresive, mai ales cele cu invazii și extensie, la care chirurgia presupune intervenții cu rezecții mutilante sau în cazul pacienților la care chirurgia nu este posibilă sau este contraindicată din anumite motive medicale.

Dimensiunea medie a fantei palpebrale orizontale este de aproximativ 30 mm, astfel că pacienții cu formațiuni tumorale care depășesc 10 mm (o treime din pleoapă) au șanse mari să necesite o reconstrucție palpebrală mai dificilă, laborioasă, întrucât reconstrucția prin sutură directă simplă se face în general pentru formațiuni care nu depășesc o treime din dimensiunea pleoapei. Se pune, astfel, problema controalelor periodice și adresabilității precoce către medic pentru formațiunile palpebrale, la o dimensiune cât mai mică a acestora, pentru a exista posibilitatea unei reconstrucții cât mai simple, cu atât mai mult cu

cât odată cu controlul marginilor libere de celule tumorale extensia tumorii se poate dovedi mai mare decât expresia clinică, determinând astfel creșterea defectului de reconstruit.

Analiza densității microvasculare și VEGF pot oferi informații și ajutor pentru încadrarea pacienților în cele două grupe de risc – scăzut, înalt – dar și pentru stabilirea de noi strategii terapeutice, precum terapia antiangiogenică pentru carcinoamele bazocelulare VEGF-pozitive.

Particularitatea leziunilor palpebrale de CBC este dată de riscurile de a invada structurile anatomice adiacente, implicațiile estetice atât preoperatorii cât și postoperatorii.

Corelațiile clinice-histopatologice-imunohistochimice sunt utile în analiza profilurilor fiecărei subgrupe de risc cu beneficii în evaluarea prognosticului, în managementul și urmărirea periodică.

#### b. Contribuții personale

---

Terapia chirurgicală rămâne „gold standard” în cazul CBC palpebrale, iar obținerea și confirmarea histopatologică a marginilor libere de celule tumorale rămân cele mai importante aspecte ale chirurgiei CBC palpebral.

Se pune problema alternativelor terapeutice luând chiar în discuție posibilitatea unor terapii în abordarea CBC ale regiunii perioculare cu invazie locală (orbitală, lacrimală) sau recidivate, în special la care chirurgia nu mai este o opțiune cum este cazul carcinoamelor nerezecabile chirurgical, carcinoame cu leziuni multiple, cu afectarea orbitei și care ar presupune excizii extensive mutilante, cu morbiditate mare sau, în special în caz de vârstă avansată, cu comorbidități asociate.

În ceea ce privește elaborarea de terapii noi, țintite, non-chirurgicale în tratamentul CBC palpebrale este nevoie de o investigație aprofundată cu înțelegerea mecanismelor moleculare de dezvoltare și proliferare celulelor în CBC, cu investigația detaliată, prin examinarea histopatologică și imunohistochimică, care să poată indice cu precizie subtipul tumoral și caracteristicile specifice fiecăruia. Pornind de aici, se pot evalua strategii terapeutice adaptate fiecărui subtip în parte, individualizat în funcție particularitățile histopatologice, imunohistochimice, de expresiile diversilor markeri tumorali. Aplicarea terapiei antiangiogenice pentru carcinoamele bazocelulare VEGF pozitive recurente, invadante, la care chirurgia nu este o opțiune, poate fi investigată ca alternativă terapeutică eficientă.

Expresia VEGF, EGFR, CD 31, CD34 diferă în diferitele subtipuri histopatologice.

În ultimii ani, angiogeneza a fost considerată un element cheie în dezvoltarea tumorală și, prin urmare, considerată și evaluată în elaborarea de terapii țintite în cancere. Agenții VEGF sunt, în acest moment, folosiți pe scară largă ca terapie în cancerurile sistemice (de colon, de rinichi, de plămâni), iar utilizarea în terapia oftalmologică se face pentru afecțiuni precum retinopatia diabetică proliferativă sau degenerescența maculară legată de vârstă.

Telangiectaziile macroscopice vizibile clinic, mai ales la examinarea la biomicroscop reprezintă un marker util în diagnosticul clinic al CBC palpebrale, iar imunohistochimia este de ajutor în evaluarea expresiei VEGF la nivelul carcinoamelor bazocelulare palpebrale; expresia VEGF poate conduce la încadrarea pacienților în grupuri diferite cu prognostic, terapie și urmărire cu abordări diferite. Astfel că terapia antiangiogenică ar putea reprezenta o terapie potențială în cazul CBC cu expresie crescută, demonstrată a VEGF pornind de la semnele clinice de prezență de telangiectazii și documentarea imunohistochimic prin analiza expresiei VEGF.

Imunohistochimia este utilă în diagnosticul diferențial, evaluarea agresivității și angiogenezei și posibil să reprezinte baza explicației posibilității introducerii unei terapii potențiale antiangiogenice pentru CBC.

În acest moment în țara noastră există studii relativ mici ce au fost efectuate, care nu pot aprecia foarte bine incidența, caracteristicile sau abordarea terapeutică în cazul carcinoamelor bazocelulare palpebrale pe plan național, o localizare particulară prin incidențele raportate, riscul de invazie în structurile adiacente și încadrarea din punct de vedere al localizării ca risc înalt indiferent de dimensiune, spre deosebire de alte localizări (precum trunchi, membre, obraji, scalp) unde încadrarea în risc scăzut sau înalt este făcută în funcție de dimensiune.

Mecanismele carcinomului bazocelular sunt încă incomplet elucidate. Continuarea studierii acestor aspecte este importantă în special pentru CBC cu risc înalt. De asemenea, este importantă o mai bună definiție a diferențelor între carcinoamele cu risc scăzut și cele cu risc înalt (clinice, histopatologice, imunohistochimice), diferențe ce pot ajuta la definirea unor patternuri ce pot conduce spre direcții noi de prevenție sau de terapie.

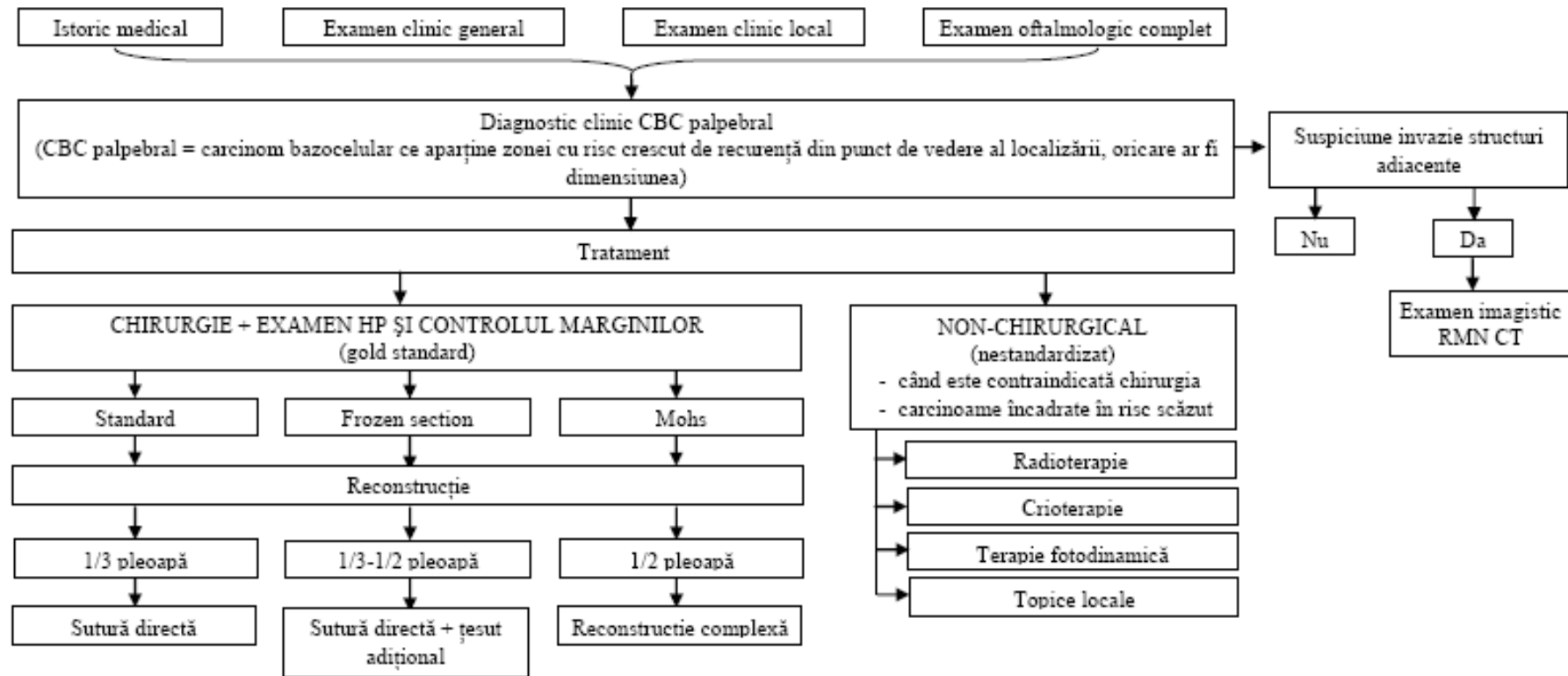
Considerând rezultatele studiilor efectuate, precum și concluziile desprinse din literatura de specialitate, se pot formula o serie de recomandări pentru evaluarea clinică și histopatologică a pacienților cu carcinom bazocelular palpebral (Tabel 12.1) și abordarea pacienților cu CBC (Fig.12.1) ce pot constitui punctul de plecare al unei fișe a pacientului cu CBC palpebral.

Anumite aspecte clinice și histopatologice sau corelațiile lor se pot dovedi utile în aprecierea clinică a prognosticului acestor formațiuni. Aceste informații pot fi analizate cu scopul fundamentării diagnosticului, încadrării în grupele de risc, stabilirii strategiilor de tratament, urmărilor periodice, dar pot furniza și informații statistice referitoare la incidență și la impactul factorilor de risc, utile pentru fundamentarea de intervenții pentru prevenția, tratamentul și urmărirea acestei patologii la nivel național.

**Tabel 12.1. Fișa standard de evaluare a pacientului cu CBC palpebral (evaluare clinic și histopatologică)**

<b>Informații clinice despre pacient</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sex</li> <li>• Vârstă</li> <li>• Patologie asociată</li> <li>• Factori de risc:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ tip cutanat Fitzpatrick</li> <li>○ culoare iris</li> <li>○ expunere UV</li> <li>○ istoric personal de imunosupresie, radioterapie, transplant.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Informații clinice referitoare la formațiunea tumorală palpebrală</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localizare precisă în funcție de topografia acceptată (vezi figura 7.28)</li> <li>• Dimensiune (diametru minim-maxim, exprimat în mm)</li> <li>• Leziune primară sau recurentă</li> <li>• Durata de evoluție (exprimată în luni)</li> <li>• Cu/fără afectarea marginii libere</li> <li>• Date clinice despre prezența/absența:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ulcerăției</li> <li>○ telangiectaziilor</li> <li>○ blefaritei</li> </ul> </li> <li>• Examinarea ganglionilor loco-regionali</li> </ul>
<b>Examenul histopatologic</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dimensiune</li> <li>• Subtipul histopatologic (pentru încadrarea în grupa de risc)</li> <li>• Controlul marginilor de excizie</li> </ul>

Fig.12.1. Schemă de management a CBC palpebrale



---

## Bibliografie selectivă

---

- [1] C. Vlăduțiu, „Pleoape,” în *Tratat de oftalmologie*, a II-a ed., P. Cernea, Ed., București, Editura Medicală, 2002, pp. 171-217.
- [2] B. Kapur, S. Stal, M. Spira și G. Gherardini, „Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma,” în *Plastic surgery secrets*, J. Weinzwieg, Ed., New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers (p) Ltd, 1999, pp. 45-51.
- [3] I. Bielsa, X. Soria, M. Esteve, C. Ferrándiz și S. C. S. G. o. B. Nord, „Population-based incidence of basal cell carcinoma in a Spanish Mediterranean area,” *Br J Dermatol*, vol. 161, nr. 6, pp. 1341-1346, 2009.
- [4] D. Celić, J. Lipozencić, R. Jurakić Tončić, D. Ledić-Drvar, D. Marascović, N. Puizina-Ivić, L. Cabrijan și M. Bradamante, „The incidence of basal cell carcinoma in Croatia: an epidemiological study,” *Acta Dermatovenerol Croat*, vol. 17, nr. 2, pp. 108-112, 2009.
- [5] L. Peres, J. Fiorentin, T. Baptista, D. Fuzina și L. Blanco, „Clinical and histopathological profile of basal cell carcinoma in a population from Criciúma, Santa Catarina, Brazil,” *An Bras Dermatol*, vol. 87, nr. 4, pp. 657-659, 2012.
- [6] J. Messina, E. Epstein, S. Kossard, C. McKenzie, R. Patel, J. Patterson și R. Scolyer, „Basal cell carcinoma,” în *WHO classification of skin tumours*, D. Elder, D. Massi, R. Scolyer și R. Willemze, Ed., Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2018, pp. 26-34.
- [7] V. Madan, „Environmental risk factors for non-melanoma skin cancers,” în *Non-surgical treatment of keratinocyte skin cancer*, G. Jemec, L. Kemeny și D. Miech, Ed., Heidelberg, Springer-Verlag, 2009, pp. 39-50.
- [8] G. Kapur, V. Boyd, L. Hollier, M. Spira și S. Stal, „Basal cell and squamous cell carcinoma,” în *Plastic surgery secrets plus*, 2nd ed., J. Weinywweig, Ed., Mosby, Elsevier, 2010, pp. 103-107.
- [9] M. Halem, D. Ratner și A. Patel, „Basal cell carcinoma,” în *Evidence-based procedural dermatology*, M. Alam, Ed., Springer Science+Business Media LLC, 2012, pp. 33-55.
- [10] B. Leatherbarrow, „Tumour management and repair after tumor excision,” în *Plastic and orbital surgery*, R. Collin și G. Rose, Ed., London, BMJ Books, 2001, pp. 44-66.
- [11] N. Silverman și R. Shinder, „What’s new in eyelid tumors,” *Asia-Pac J Ophthalmol*, vol. 6, nr. 2, pp. 143-152, 2017.
- [12] J. Collin, „Eyelid reconstruction and tumour management,” în *A manual of systematic eyelid surgery*, 3rd ed., Elsevier Butterworth Heineman, 2006, pp. 140-152.
- [13] C. Bichakjian, A. Armstrong, C. Baum, J. Bordeaux, M. Brown, K. Busam, D. Eisen, V. Iyengar, C. Lober, D. Margolis, J. Messina, A. Miller, S. Miller, M. Stanley, E. Mostow, C. Mowad, K. Nehal, K. Schmitt-Burr și A. Sekulic, „Guidelines of care for the management of basal cell carcinoma,” *J Am Acad Dermatol*, vol. 78, nr. 3, pp. 540-559, 2018.
- [14] H. Lin, C. Cheng, W. Hsu, W. Kao și P. Chou, „Incidence of eyelid cancers in Taiwan: a 21-year review,” *Ophthalmology*, vol. 113, nr. 11, pp. 2101-2107, 2006.
- [15] S. Mak, A. Wong, I. Io și R. Tse, „Malignant eyelid tumors in Hong Kong 1997-2009,” *Jpn J Ophthalmol*, vol. 55, nr. 6, pp. 681-685, 2011.
- [16] M. Deprez și U. S., „Clinicopathological features of eyelid skin tumors. A retrospective study of 5504 cases and review of literature,” *Am J Dermatopathol*, vol. 31, nr. 3, pp. 256-262, 2009.
- [17] G. Ben Simon, S. Lukovetsky, F. Lavinsky, N. Rosen și M. Rosner, „Histological and clinical features of primary and recurrent periocular basal cell carcinoma,” *ISRN Ophthalmol*, vol. 2012, p. 354829, 2012.
- [18] I. Asproudis, G. Sotiropoulos, C. Gartzios, V. Raggos, A. Papoudou-Bai, I. Ntountas, A. Katsanos și A. Tatsioni, „Eyelid tumors at the Universitz Eye Clinic of Ioannina, Greece: a 30-year retrospective study,”

- Middle East Afr J Ophthalmol*, vol. 22, nr. 2, pp. 230-232, 2015.
- [19] I. Leibovitch, A. McNab, T. Sullivan, G. Davis și D. Selva, „Orbital invasion by periocular basal cell carcinoma,” *Ophthalmology*, vol. 112, nr. 4, pp. 717-723, 2005.
- [20] A. Wu, M. Sun, S. Huilgol, S. Madge și D. Selva, „Histological subtypes of periocular basal cell carcinoma,” *Clinical Experimental Ophthalmology*, vol. 42, pp. 603-607, 2014.
- [21] A. Bălășoiu, M. Mănescu, M. Bălășoiu, I. Avrămoiu, I. Pirici, M. Burcea, L. Mogoantă și C. Mocanu, „Histological and immunohistochemical study of the eyelid basal cell carcinomas,” *Rom J Morphol Embryol*, vol. 56, nr. 2 Suppl, pp. 803-810, 2015.
- [22] M. Ho, D. Liu, K. Chong, H. Ng și D. Lam, „Eyelid tumours and pseudotumours in Hong Kong: a ten-year experience,” *Hong Kong Med J*, vol. 19, nr. 2, pp. 150-155, 2013.
- [23] M. Pfeiffer, N. Pfeiffer și C. Valor, „Descriptive study on basal cell eyelid carcinoma,” *Arch Soc Esp Oftalmol*, vol. 90, nr. 9, pp. 426-431, 2015.
- [24] M. Codner și C. McCord, *Eyelid and periorbital surgery*, 1st ed., vol. I, St.Louis, Missouri: CRC Press, 2008, p. 396.
- [25] J. Collin, „Surgical anatomy and general principles,” în *A manual of systematic eyelid surgery*, 3rd ed., Elsevier Butterworth Heineman, 2006, pp. 1-8.
- [26] F. Gundogan, U. Yolcu, A. Tas, O. Sahin, S. Uzun, H. Cermik, S. Ozaydm, A. Ilhan, S. Altun, M. Ozturk, F. Sahin și U. Erdem, „Eyelid tumors: clinical data from an eye center in Ankara, Turkey,” *Asian Pac J Cancer Prev*, vol. 16, nr. 10, pp. 4265-4269, 2015.
- [27] V. Wong, J. Marshall, K. Whitehead, R. Williamson și T. Sullivan, „Management of periocular basal cell carcinoma with modified en face frozen section controlled excision,” *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, vol. 18, nr. 6, pp. 430-435, 2002.
- [28] R. Malhotra, S. Huilgol, N. Huynh și D. Selva, „The Australian Mohs database. Part I: periocular basal cell carcinoma experience over 7 years,” *Ophthalmology*, vol. 111, nr. 4, pp. 624-630, 2004.
- [29] R. Malhotra, S. Huilgol, N. Huynh și D. Selva, „The Australian Mohs database, part II: periocular basal cell carcinoma outcome at 5-year follow-up,” *Ophthalmology*, vol. 111, nr. 4, pp. 631-636, 2004.
- [30] E. Chang, B. Esmaeli și C. Butler, „Eyelid reconstruction,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 140, nr. 5, pp. 724e-735e, 2017.
- [31] C. Rogers-Vizena, D. Lalonde, F. Menick și M. Bentz, „Surgical treatment and reconstruction of nonmelanoma facial skin cancers,” *Plast Reconstr Surg*, vol. 135, nr. 5, pp. 895e-908e, 2015.
- [32] P. Custer și M. Neimkin, „Lower eyelid reconstruction with combined sliding tarsal and rhomboid skin flaps,” *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, vol. 32, nr. 3, pp. 230-232, 2016.
- [33] A. Tyers și J. Collin, *Colour atlas of ophthalmic plastic surgery*, 3rd ed., Butterworth-Heinemann, 2001, pp. 17-18.
- [34] J. Morton, „Secondary intention healing in lower eyelid reconstruction; a valuable treatment option,” *J Plast Reconstr Aest Surg*, vol. 63, nr. 11, pp. 1921-1925, 2010.
- [35] L. Lam și R. Weatherhead, „Photographic essay: healing by secondary intention in oculoplastics,” *Seminars in Ophthalmology*, vol. 30, nr. 3, pp. 221-223, 2015.
- [36] O. Yalcin, E. Sezer, F. Kabukcuoglu, A. Kilic, A. Sari, A. Cerman și I. Altunay, „Presence of ulceration, but not high risk zone location, correlates with unfavorable histopathological subtype in facial basal cell carcinoma,” *Int J Clin Exp Pathol*, vol. 8, nr. 11, pp. 15448-15453, 2015.
- [37] Y. Scrivener, E. Grosshans și B. Cribier, „Variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype,” *Br J Dermatol*, vol. 147, nr. 1, pp. 41-7, 2002.
- [38] A. Bordianu, I. Florescu, A. Mureșan, E. Bernad, M. Craina și I. Șargan, „Anatomo-clinical aspects of the basal cell carcinoma at the level of the cephalic end,” *Rom J Morphol Embryol*, vol. 54, nr. 3, pp. 609-612, 2013.
- [39] A. Sunjaya, A. Sunjaya și S. Tan, „The use of BERP4 immunohistochemistry staining for detection of basal cell carcinoma,” *J Skin Cancer*, vol. 2017, p. ID 2692604, 2017.

- [40] M. Totir, L. Voinea, R. Ciuluvică, S. Istrate, A. Vrapciu, S. Schmizer, F. Baltă și M. Costache, „Rare and difficult differential diagnosis for eyelid tumor that mimics basal cell carcinoma - case report,” *Archives of medicine*, vol. 10, nr. 5:6, 2018.
- [41] P. Velasco și B. Lange-Asschenfeldt, „Dermatological aspects of angiogenesis,” *Br J Dermatol*, vol. 147, nr. 5, pp. 841-852, 2002.
- [42] C. de Almeida, S. de Jesus, F. Poswar, E. Gomes, C. Fraga, L. Farias, S. Santos, J. Feltenberger, A. de Paula și A. Guimaraes, „Increasing demonstration of angiogenic markers in skin neoplastic lesions,” *Pathol Res Pract*, vol. 212, nr. 2, pp. 101-105, 2016.
- [43] G. Gaitanis și I. Bassukas, „Intralesional bevacizumab as in-add adjuvant to immunocryosurgery for locally advanced basal cell carcinoma,” *J Eur Acad Dermatol Venerol*, vol. 28, nr. 8, pp. 1117-1121, 2014.
- [44] M. Lupu, C. Căruntu, M. Popa, V. Voiculescu, S. Zurac și D. Boda, „Vascular patterns in basal cell carcinoma: dermoscopic confocal and histopathological perspectives,” *Oncol Lett*, vol. 17, nr. 5, pp. 4112-4125, 2019.
- [45] M. Vuletic, S. I. M. Jancic, G. Azanjac, I. Joksimovic, S. Milenkovic, M. Janicijevic-Petrovic și V. Stankovic, „Expression of vascular endothelial growth factor and microvascular density assessment in different histotypes of basal cell carcinoma,” *J BUON*, vol. 19, nr. 3, pp. 780-786, 2014.
- [46] K. Tzoutzos, A. Batistatou, G. Kitsos, R. Liasko și D. Stefanou, „Study of microvascular density and expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in cancerous and precancerous lesions of the eyelids,” *Anticancer Research*, vol. 34, pp. 4977-4984, 2014.
- [47] C. Law, A. Minuk, I. Irrcher, J. Farmer și V. Kratky, „Identification of vascular endothelial growth factor proterin in eyelid basal cell carcinomas: a potential novel non-surgical therapy,” *JOV*, vol. 55, nr. 13, p. 851, 2014.
- [48] C. Oh, Y. Kwon, Y. Kim, H. Jang și K. Kwon, „Expression of basic fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, and trombospondin-1 related to microvessel density in nonaggressive and aggressive basal cell carcinomas,” *J Dermatol*, vol. 30, nr. 4, pp. 306-313, 2003.
- [49] B. Loggini, L. Boldrini, S. Gisfredi, S. Ursino, T. Camacci, K. De Jeso, G. Cervadoro, R. Pingitore, P. L. P. Barachini și G. Fontanini, „CD34 microvessel density and VEGF expression in basal and squamous cell carcinoma,” *Pathol Res Pract*, vol. 199, nr. 11, pp. 705-712, 2003.
- [50] L. Rossato, R. Camargo Carneiro, A. Miyazaki și S. Matayoshi, „Accuracy of clinical examination in the diagnosis of eyelid lesions,” *Rev bras oftalmol*, vol. 73, nr. 6, pp. 324-328, 2016.
- [51] L. Rossato, R. Carneiro, E. Santiago de Macedo, P. Picciarelli de Lima, A. Miyazaki și S. Matayoshi, „Diagnosis of aggressive subtypes of eyelid basal cell carcinoma by 2-mm punch biopsy: prospective and comparative study,” *Rev. Col. Bras. Cir.*, vol. 43, nr. 4, pp. 262-269, 2016.
- [52] J. Bowden, P. Brennan, T. Umar și A. Cronin, „Expression of vascular endothelial growth factor in basal cell carcinoma and cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck,” *J Cutan Pathol*, vol. 29, nr. 10, pp. 585-589, 2002.
- [53] J. Lawrenson și R. Douglas, „Orbit and accessory visual apparatus,” în *Gray's anatomy. The anatomical basis of clinical practice*, 41st ed., S. Standring și M. Gleeson, Ed., Elsevier Inc., 2016, pp. 666-685.

---

## Lucrări științifice publicate

---

### *a. Lucrări elaborate în cadrul cercetărilor doctorale (autor principal)*

1. **Totir, M.**; Alexandrescu, C.; Pîrvulescu, R.; Grădinaru, S.; Costache, M. (2014) „Clinical, histopathological and therapeutical analysis of inferior eyelid basal cell carcinomas”, Journal of Medicine and Life 7, Special Issue 4: 18-22. Accesibil la: <https://www.medanlife.ro/special-issues/324-2014/328-issue-4/346-reciews//879-clinical-histopathological-and-therapeutical-analzsis-of-inferior-eyelid-vasal-cel-carcinomas-pdf.html>
2. **Totir, M.**; Voinea, L.M.; Ciuluvică, R.; Istrate, S.; Vrapciu, A.D.; Schmizer, S.; Baltă, F.; Costache, M. (2018) „Rare and Difficult Differential Diagnosis for Eyelid Tumor that Mimics Basal Cell Carcinoma – Case Report”, Arch Med, Vol:10, Iss:5:6 Accesibil la: <http://www.archivesofmedicine.com./medicine/rare-and-difficult-differential-diagnosis-for-eyelid-tumor-that-mimics-basal-cell-carcinomacase-report.pdf>

### *b. Alte articole publicate în perioada studiilor doctorale*

1. **Totir, M.**; Ciuluvică, R.; Dinu, I.; Careba, I.; Grădinaru, S. (2015) „Biomaterials for orbital fractures repair”, Journal of Medicine and Life 8, Issue1: 41-43.
2. Popescu, V.; Pricopie, S.; **Totir, M.**; Iancu, R.; Yasyn, S.; Alexandrescu, C. (2015) „Clinical use of Bevacizumab în treating refractory glaucoma”, Journal of Medicine and Life 8, Issue 1: 8-12
3. Careba, I.; Grădinaru, D.; Chiva, A.; **Totir, M.**; Ciuluvică, R.; Grădinaru, S.; Ungureanu, E. (2015) „Corelations between eyelid tumors and tear lipocalin, lysozyme and lactoferrin concentrations în postmenopausal women”, Journal of Medicine and Life 8, Issue 1: 94-98

### *c. Lucrări prezentate la manifestări științifice*

1. Voinea, L.; **Totir, M.**; Ungureanu, E.; Dumitrescu, A.; Ciuluvică, R. (2014) „Corecția chirurgicală a entropionului involuțional”, prezentare susținută în cadrul celei de a II-a Conferințe Naționale de Chirurgie Oculoplastică, București, 11-12 aprilie 2014

2. Voinea, L.; **Totir, M.**; Costache, M.; Teodorov, A.M.; Popescu, V.; Ciuluvică, R. (2014) „Analiza epitelioamelor bazocelulare palpebrale inferioare – aspecte clinice”, prezentare susținută în cadrul celei de a II-a Conferințe Naționale de Chirurgie Oculoplastică, București, 11-12 aprilie 2014
3. **Totir, M.**; Voinea, L.; Costache, M.; Teodorov, A.M.; Tudosescu, R.; Ciuluvică, R. (2014) „Therapeutical approach of inferior eyelid basal cell carcinoma”, prezentare susținută în cadrul *The XIIIth National Congress of Ophthalmology with International Participation (S.R.O.) joint with The Xith Congress of the South-East European Ophthalmological Society (S.E.E.O.S.) and S.O.E. Session*, București, 1-4 octombrie 2014
4. Pârvulescu, R.; **Totir, M.**; Popa-Cherecheanu, A. (2015) „Repair options în defects of periocular area”, prezentare susținută în cadrul Congresului Societății Internaționale de Medicină și Chirurgie Regenerativă „*New Frontiers în regenerative medicine and surgery. Interdisciplinarity, research and clinical applications*”, București, 12, 15-16 mai 2015
5. **Totir, M.**; Popa-Cherecheanu, A.; Ciuluvică, Voinea, L. (2017) „Chirurgia cantusului extern”, prezentare susținută în cadrul celei de a III-a Conferințe Naționale cu Participare Internațională a S.R.C.O.P., București, 14-15 octombrie 2017.