

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

“VICTOR BABEȘ” DIN TIMISOARA

FACULTATEA DE MEDICINĂ

Departamentul II - Morfologie Microscopică

RAKITOVAN MARINA



MEMORIU ȘTIINȚIFIC

**ASPECTE EPIDEMIOLOGICE, CLINICE ȘI HISTOPATOLOGICE CU
IMPLICAȚII DIAGNOSTICE ȘI PROGNOSTICE ÎN TUMORILE
MEZENCHIMALE BENIGNE DIN REGIUNEA CAPULUI ȘI GÂTULUI**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. HABIL. DR. ZARĂ FLAVIA

Timișoara

2026

MOTIVAREA CERCETĂRII

Motivația acestei cercetări derivă din trei lacune critice: dificultatea diagnostică generată de continua extindere a clasificării tumorilor de părți moi, provocarea practică de diferențiere între schwanoame, tumori fibroase solitare și leiomioame, ca urmare a suprapunerii caracteristicilor morfologice și imagistice ale acestora, precum și marcanta absență a unor date regionale și naționale sistematice și corelate pe teritoriul României. Studiul de față urmărește să acopere acest deficit de informație printr-o analiză structurată retrospectivă clinico-patologică a acestor entități, înregistrate în partea de vest a României.

Obiectivul general constă în realizarea unei evaluări integrative a acestor tumori benigne mezenchimale de cap și gât, concentrându-se asupra caracteristicilor lor epidemiologice, clinice, histopatologice și imunohistochimice, cu o analiză particulară a elementelor relevante, atât pentru diagnostic, cât și pentru prognostic.

PARTEA GENERALĂ

Prima secțiune a tezei stabilește fundamentele conceptuale și anatomice necesare pentru înțelegerea tumorilor mezenchimale în această regiune anatomică complexă. Regiunea capului și gâtului este delimitată în două mari subdiviziuni: neurocraniul (regiunile fronto-parieto-occipitală, temporală, mastoidiană) și viscerocraniul (regiunile zigomatică, orbitală, nazală, labială, parotido-maseterină). O cunoaștere detaliată a reperelor topografice craniene și a regiunii cervicale, incluzând compartimentele fasciale și neurovasculare, este esențială pentru medicii chirurghi și patologi.

Din punct de vedere histologic, regiunea capului și gâtului reprezintă un mozaic de tipuri tisulare, incluzând diverse epitelii și țesuturi conjunctive, o zonă bogată în anexe dermice, țesut muscular, glande salivare și rețele neurovasculare extinse. Diversitatea acestor structuri, care includ, printre altele, fibroblaste, celule musculare netede, nervi periferici, adipocițe și componente vasculare, explică spectrul morfologic larg al tumorilor mezenchimale, ce pot deriva din oricare dintre aceste elemente.

Datele actuale privind tumorile mezenchimale benigne ale capului și gâtului sunt fundamentate pe cea mai recentă clasificare OMS, care oferă standardul de referință în domeniul nomenclaturii și criteriilor diagnostice.

Datele epidemiologice sugerează că tumorile mezenchimale benigne, precum schwanoamele, tumorile fibroase solitare și leiomioamele, deși rare, trebuie implicate în diagnosticul diferențial al formațiunilor tumorale din regiunea capului și gâtului, având o etiologie multifactorială și un caracter clinic în general benign, dar uneori imprevizibil.

Protocoalele de diagnostic se bazează într-o mare măsură pe asocierea între imagistică, utilizată pentru evaluarea dimensiunii, localizării, raporturilor cu structurile adiacente și a particularităților interne și diagnosticul histopatologic, care include, atât evaluarea macroscopică, cât și analiza microscopică minuțioasă prin colorația hematoxilină-eozină și reacții imunohistochimice.

Diagnosticul diferențial care include tumorile maligne de aspect similar, precum și alte tumori benigne, constituie un pas esențial și adesea dificil în procesul medical. Evoluția și prognosticul depind în mare măsură de extirparea chirurgicală completă, cu margini negative, riscul de recurență reprezentând un factor prognostic major.

PARTEA SPECIALĂ

Cercetarea a utilizat un design retrospectiv, bazat pe cohorte de pacienți diagnosticați cu schwanom, tumoră fibroasă solitară și leiomiom, în regiunea capului și gâtului, prin aplicarea selecției riguroase pentru identificarea cazurilor, cu îndeplinirea criteriilor stricte de includere și excludere. În acest studiu, cazurile au fost diagnosticate de-a lungul unei perioade de 15 ani, în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara. Toate cazurile au fost reevaluate bazându-se pe datele clinice obținute din arhivele instituționale și printr-o analiză histopatologică și imunohistochimică standardizată. Criteriile de includere au presupus pacienți adulți, disponibilitatea materialului biopsic, inclus la parafină și existența datelor clinice și operatorii complete.

Obiectivul studiului a fost caracterizarea diversității clinico-patologice a acestor tumori și, în cazul tumorilor fibroase solitare, compararea unor sisteme consacrate evaluării prognostice.

Procesarea tisulară a urmat protocoale de rutină, evidențiate cu Hematoxilină-Eozină, completate de un panel imunohistochimic extins, relevant pentru leziunile cu celule fusiforme din regiunea capului și gâtului. Anticorpii utilizați au inclus markeri structurali, markeri cu specificitate de linie celulară, indici proliferativi și markeri ai celulelor imune. Tumorile fibroase solitare au fost evaluate suplimentar printr-un scor semicantitativ al microdomeniului imun. Analiza statistică a explorat corelațiile dintre caracteristicile histologice, imunohistologice și comportamentul clinic, precum și capacitatea predictivă bazată pe șase modele de stratificare a riscului de recurență.

Schwanoamele le au reprezentat o componentă importantă a seriei. Aceste tumori benigne ale tecii nervilor periferici, alcătuite din celule Schwann, sunt bine cunoscute pentru evoluția lor clinică indolentă. În materialul nostru, au fost identificate variate localizări anatomice, incluzând orbita, fosa nazală, spațiile parafaringian și retrofaringian, regiunea parotidiană, labială inferioară și linguală. Deși schwanoamele se pot dezvolta de-a lungul oricărui nerv mielinizat, ramurile nervului trigemen au fost cel mai frecvent implicate. Distribuția pe vârste a fost largă, reflectând creșterea lentă și adesea silențioasă, tipică acestor tumori. Simptomele, atunci când erau prezente, depindeau în principal de

dimensiune și localizare. Leziunile mici au provocat disconfort minim sau tulburări funcționale ușoare, în timp ce tumorile voluminoase au generat simptome compresive, precum disfagie, dispnee și asimetrie facială. Un pacient a prezentat un schwanom parafaringian gigant, neglijat aproape un deceniu, ilustrând, atât indolența tumorală, cât și dificultățile diagnostice asociate cu leziunile profunde din regiunea capului și gâtului.

Examinarea histologică a confirmat morfologia tipică, cu zone Antoni A și Antoni B, precum și corpi Verocay. Toate tumorile au prezentat expresie intensă a proteinei S100 și vimentinei, însoțită de pozitivitate CD56, susținând diferențierea de tip Schwann. Activitatea proliferativă a fost uniform scăzută. Într-un caz, degenerarea stromală extinsă, incluzând modificări chistice și hemoragice, a susținut diagnosticul de schwanom „ancient”, o variantă longevivă, fără implicații maligne. Extirparea chirurgicală completă a fost realizată în aproape toate cazurile, cu menținerea pe loc a nervului implicat în majoritatea situațiilor. Evoluția postoperatorie a fost una favorabilă, iar în perioada de monitorizare postoperatorie nu s-au observat recidive, aceasta confirmând prognosticul favorabil al schwanoamelor complet excizate.

Leiomiomul inclus în acest studiu subliniază raritatea tumorilor de mușchi neted la nivelul cavității bucale. Prezența limitată a musculaturii netede în această regiune explică raritatea acestora. Pacientul s-a prezentat cu o masă nodulară palatinală fermă, cu istoric, afirmativ, de mulți ani, care a determinat o diastemă interdentală persistentă prin efect de masă local. Timpul îndelungat trecut până la stabilirea diagnosticului corect este tipic leiomioamelor orale, care imită frecvent alte leziuni benigne situate la nivelul mucoasei. Microscopic, tumora a fost formată din fascicule întretăiate de celule fusiforme uniforme, cu citoplasmă eozinofilă, care imunohistochimic, au fost pozitive difuz pentru desmină și actină mușchi neted, confirmând diferențierea de tip muscular neted. Nu au fost prezente elemente de atipie sau un indice de proliferare celulară, Ki-67, crescut. Tumora a fost extirpată complet, iar pe perioada monitorizării postoperatorii nu a fost observată nicio recidivă. Localizarea acestor tip de tumori la nivelul fibromucoasei palatine anterioare este excepțional de rară în literatura de specialitate.

Tumorile fibroase solitare au constituit cea mai mare componentă a lotului studiat. Aceste tumori rare cu celule fusiforme pot avea practic orice localizare, putând fi numeroase în regiunea din zona capului și gâtului. În seria noastră, au fost întâlnite cel mai frecvent în regiunea periauriculară, în cavitatea nazală și la nivelul orbitei. Pacienții au prezentat simptome corelate efectului de masă, precum obstrucție nazală, epistaxis, proptoză sau tulburări de vedere, deși multe leziuni au fost descoperite accidental. Imagistica, atunci când a fost efectuată, a evidențiat mase bine delimitate de țesut moale, uneori cu prezența implicării osoase datorate presiunii.

Macroscopic, majoritatea tumorilor fibroase solitare au prezentat consistență ferm-elastică, cu un caracter regulat, bine delimitat, deși adevărata încapsulare a fost rară. Histologic, au prezentat arhitectura „fără tipar” caracteristică, cu alternanță de zone celulare și hipocelulare și cu vascularizația

ramificată proeminentă. În cadrul acestui studiu, au fost observate toate variantele histologice descrise în literatură: clasică, celulară, mixoidă și sclerozantă. Expresia nucleară STAT6 a fost prezentă în toate cazurile și rămâne cel mai fiabil marker diagnostic pentru aceste tumori. Expresia CD34 a fost păstrată în majoritatea cazurilor, iar Bcl-2 a fost constant pozitiv. Indicele de proliferare celulară Ki-67 a avut, în general, valori scăzute sau medii. Evaluarea microdomeniului imun tumoral a evidențiat predominant prezența limfocitelor T și un procent variabil de limfocite B.

Un aspect particular al studiului a fost evaluarea riscului de recidivă al tumorilor fibroase solitare. Diverse sisteme de stratificare a riscului de recidivă (Demicco, Sugita, Thompson, Huang, G-score și Salas) au fost dezvoltate pentru stratificarea pacienților, bazate pe caracteristicile clinico-patologice. Aplicate în cohorta noastră, în funcție de parametrii utilizați în sistemul de stratificare, rezultatele au fost diferite. Majoritatea tumorilor au fost încadrate în categoria riscului scăzut, deși distribuția a variat între modele. Conform analizelor statistice efectuate, sistemele cu acuratețea cea mai mare au fost Sugita și Thompson. Recidiva a fost observată în cinci cazuri. Toate aceste recidive au apărut în tumorile cu margini pozitive, subliniind rolul crucial al extirpării chirurgicale complete în determinarea evoluției clinice. Nu au fost documentate metastaze. Intervalele până la recidivă au variat de la mai puțin de un an, până la peste un deceniu, ceea ce justifică necesitatea monitorizării clinice pe termen lung, chiar și în cazul tumorilor inițial încadrate în categoria de risc scăzut.

În ansamblu, rezultatele acestui studiu evidențiază câteva aspecte comune celor trei tipuri de tumori. Mai întâi, tumorile mezenchimale din regiunea capului și gâtului prezintă o diversitate anatomică și morfologică remarcabilă, complicând procesul de diagnostic, îndeosebi în cazul leziunilor de dimensiuni mici, celor profunde sau vechi. Pe de altă parte, imunohistochimia este indispensabilă pentru clasificarea corectă, în special în diferențierea tumorilor cu celule fusiforme care prezintă suprapunerea caracteristicilor histologice. De asemenea, extirparea chirurgicală rămâne standardul de aur pentru schwanoame, leiomioame și tumorile fibroase solitare benigne. Statusul marginilor postoperatorii este esențial, extirparea incompletă fiind un predictor puternic al recidivei tumorale. În final, urmărirea pe termen lung a tuturor pacienților este mai mult decât indicată, în special pentru cei diagnosticați cu tumoră fibroasă solitară, datorită caracteristicii de recidivă tardivă a acestor tumori.

Această serie contribuie la extinderea cunoștințelor privind tumorile mezenchimale din regiunea capului și gâtului, prin îmbinarea unei analize morfologice detaliate, a unei imunofenotipări cuprinzătoare și a unei analize comparative a modelelor prognostice. Studiul subliniază valoarea evaluării histopatologice riguroase și evidențiază importanța supravegherii clinice susținute. Printr-o abordare multidisciplinară clinico-patologică integrată, aceste tumori, în pofida rarității lor, pot fi gestionate eficient, cu rezultate excelente pentru majoritatea pacienților noștri.

Concluzii finale

Studiul a furnizat o evaluare integrativă, demonstrând că tumorile mezenchimale benigne ale capului și gâtului, în special schwanoamele, tumorile fibroase solitare și leiomioamele, prezintă caracteristici clinico-patologice distincte, deși uneori suprapuse. Cercetarea a confirmat rolul indispensabil al imunohistochimiei în creșterea preciziei diagnostice și în asigurarea unei clasificări corecte, îndeosebi în cazurile dificile. Abordarea multidisciplinară, prin examinarea clinică riguroasă, orientarea imagistică și analiza patologică detaliată, s-a dovedit eficientă în diagnosticul precis și managementul optim al acestor leziuni rare și, adesea, complexe ale capului și gâtului.

Contribuții originale

Această teză doctorală aduce mai multe contribuții originale semnificative la domeniul de specialitate:

1. Date regionale sistematizate: completează o lacună importantă din literatura națională și regională de patologie, printr-o analiză structurată și sistematică a unei cohorte de tumori mezenchimale ale capului și gâtului din vestul României, oferind corelații epidemiologice și morfologice relevante local.
2. Evaluarea prognostică a tumorii fibroase solitare: include o comparație cuprinzătoare a șase sisteme distincte de stratificare a riscului de recurență, aplicate unei cohorte din regiunea capului și gâtului, furnizând date valoroase privind acuratețea lor predictivă.
3. Integrare clinico-patologică: realizează o integrare complexă a datelor clinice, chirurgicale, imagistice și histopatologice pentru toate cele trei tipuri tumorale, conturând un model diagnostic coerent și aplicabil în practica curentă.
4. Documentarea cazurilor: oferă detalii ale unor cazuri individuale, precum schwanomul gigant de tip "ancient" și leiomiomul cu localizare rară, contribuind, astfel, la îmbogățirea literaturii de specialitate.

Viitoarele direcții

Provocările persistă în elucidarea suplimentară a căilor moleculare care stau la baza acestor tumori, precum și în extinderea cercetării prin studii naționale multicentrice mai ample, care să ofere un rezultat statistic superior. Direcțiile viitoare de studiu ar putea include testări moleculare menite să coreleze profilurile moleculare cu sistemele de scor prognostic, în vederea managementului personalizat al pacienților cu tumori mezenchimale benigne din regiunea capului și gâtului.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. **Rakitovan, M.**; Nicoara, A.; Closca, R. M.; Balica, N. C.; Stefanescu, E. H.; Baderca, F. Leiomyoma with Uncommon Localization-Incise Papilla and Palatal Fibromucosa: A Case Report. *Medicina* (Kaunas, Lithuania) 2023, 59(7), 1346. <https://doi.org/10.3390/medicina59071346>; FI=2.4
2. Nicoara, A.; **Rakitovan, M.**; Closca, R.M.; Militaru, M.; Cindrea, A.-C.; Zara, F. Epidemiological, Clinical, and Histopathological Features of the Head and Neck Region Schwannomas-Our Experience in the Western Part of Romania with Surgical Insights. *Diagnostics* 2024, 14, 2334. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14202334>; FI=3.3
3. **Rakitovan, M.**; Nicoara, A.; Closca, R.M.; Ceausu, R.A.; Dumitru, C.S.; Barb, A.C.; Novacescu, D.; Armega Anghelescu, A.; Cindrea, A.C.; Zara, F. The Solitary Fibrous Tumor, the Chameleon of the Head and Neck Region-Clinical, Epidemiological, and Histopathological Aspects. *Diagnostics* 2025, 15, 2721. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15212721>; FI=3.3

EVOLUȚIA CERCETĂRII

Evoluția prezentei cercetări reflectă o rafinare progresivă, atât a abordării metodologice, cât și a sferei analitice, trecând de la un cadru descriptiv bazat pe cazuri către o investigație integrativă, clinicopatologică și prognostică. Conceput inițial ca o documentare retrospectivă a tumorilor mezenchimale ale regiunii capului și gâtului, studiul a evoluat într-o analiză complexă care corelează sistematic prezentarea clinică, aspectele histopatologice, profilurile imunohistochimice și parametrii asociați evoluției clinice.

În etapa inițială, cercetarea s-a concentrat pe identificarea și colectarea cazurilor relevante diagnosticate într-un interval temporal extins, într-o singură instituție. Această etapă a fost definită prin stabilirea unor criterii stricte de includere și excludere, care au asigurat selecția unor cazuri diagnosticabile cu certitudine, cu documentație clinică adecvată și material tisular conservat corespunzător. Design-ul retrospectiv a permis constituirea unui lot suficient de divers, care surprinde variabilitatea anatomică și morfologică specifică schwanoamelor, tumorilor fibroase solitare și leiomioamelor din regiunea capului și gâtului.

Studiul a evoluat prin implementarea unei reevaluări histopatologice standardizate. Toate cazurile selectate au fost supuse unei re-analizări uniforme, utilizând tehnici de colorație convenționale, ceea ce a asigurat un fundament morfologic consistent pentru comparație. Această etapă a fost esențială pentru confirmarea diagnosticului inițial, identificarea variantelor histologice și documentarea elementelor relevante pentru diagnosticul diferențial. Totuși, conștientizând limitele analizei exclusiv morfologice, design-ul cercetării a fost extins prin introducerea unui panel imunohistochimic amplu,

adaptat tumorilor cu celule fusiforme. Această completare a crescut semnificativ precizia diagnosticului, permițând diferențierea sigură între tumori cu suprapuneri histologice.

O etapă ulterioară a constatat în integrarea datelor imunohistochimice cu informațiile clinice și chirurgicale. Corelând tiparele de expresie ale markerilor cu localizarea tumorii, dimensiunea, simptomatologia și rezultatele terapeutice, studiul a permis o înțelegere mai nuanțată a comportamentului tumoral. În cazul tumorilor fibroase solitare, această abordare integrativă a fost extinsă prin evaluarea microdomeniului imun tumoral, introducând o dimensiune semi-cantitativă în acord cu tendințele recente din cercetarea patologică.

Dincolo de observațiile descriptive, au fost utilizate metode statistice pentru explorarea asocierilor dintre variabilele clinicopatologice, precum și pentru evaluarea indicatorilor prognostici. Introducerea mai multor modele de evaluare a riscului pentru tumorile fibroase solitare a reprezentat un pas important în evoluția cercetării. Compararea acestor sisteme de scor într-o singură cohortă a permis nu doar evaluarea performanței predictive, ci și evidențierea discrepanțelor în stratificarea riscului, contribuind, astfel, la discuțiile privind utilitatea lor clinică.

În etapa finală, cercetarea a dobândit un caracter complet integrativ, combinând analiza detaliată a cazurilor cu o evaluare comparativă extinsă. Includerea unor prezentări rare, precum un schwanom „vechi” cu modificări degenerative și un leiomiom cu localizare rară, a îmbogățit suplimentar lotul, cu oferirea perspectivei asupra spectrului larg al acestor tumori. Totodată, identificarea statusului marginilor chirurgicale, drept determinant major al recurenței, a subliniat relevanța practică a rezultatelor.

În ansamblu, evoluția acestei cercetări ilustrează tranziția de la o agregare retrospectivă de cazuri către un model investigativ multidimensional. Prin încorporarea succesivă a histopatologiei standardizate, imunohistochimiei avansate, evaluării microdomeniului și analizei statistice, studiul a atins un nivel de profunzime care să permită nu doar caracterizarea corectă a acestor tumori, ci și contribuții semnificative la evaluarea prognostică și la strategiile de management clinic.

APRECIEREA DATELOR ȘTIINȚIFICE DE CĂTRE CONDUCĂTORUL DE DOCTORAT

Prezenta teză de doctorat se bazează pe un studiu retrospectiv riguros structurat, care abordează tumorile mezenchimale benigne ale regiunii capului și gâtului, respectiv schwanoame, tumori fibroase solitare și leiomiome. Lucrarea este fundamentată pe o rațiune științifică solidă, răspunzând unor provocări diagnostice relevante, precum și deficitului de date regionale privind aceste entități în vestul României.

Abordarea metodologică este adecvată scopului cercetării și rarității tumorilor investigate. Doctoranda a aplicat criterii clare de includere și excludere și a asigurat selecția cazurilor cu documentație clinică completă și material histologic corespunzător. Reevaluarea uniformă a tuturor cazurilor pe preparatele histologice arhivate conferă coerență și crește fiabilitatea concluziilor diagnostice.

Un punct forte al studiului, îl constituie reevaluarea histopatologică riguroasă, corelată cu un panel imunohistochimic extins. Utilizarea markerilor consacrați, în conformitate cu standardele actuale pentru tumorile cu celule fusiforme, permite o clasificare corectă și excluderea adecvată a similitudinilor histologice. Abordarea diagnostică este solidă și reflectă o bună înțelegere a criteriilor actuale de diagnostic stabilite de Organizația Mondială a Sănătății pentru tumorile de părți moi.

Valoroasă este și integrarea datelor morfologice cu informațiile clinice, chirurgicale și imunohistochimice. Această corelație oferă o profunzime analizei și permite o caracterizare mai completă a comportamentului tumoral în context clinic real. Includerea evaluării microdomeniului tumoral în cazul tumorilor fibroase solitare demonstrează o perspectivă actualizată și o aliniere la dezvoltările recente din patologia țesuturilor moi.

Analiza statistică, realizată cu instrumente adecvate, susține componenta interpretativă a studiului. Evaluarea comparativă a mai multor sisteme de scor prognostic pentru tumorile fibroase solitare reprezintă o contribuție importantă, evidențiind diferențe între modelele de stratificare a riscului și subliniind necesitatea continuării perfecționării instrumentelor predictive în practica curentă. Observația conform căreia recidiva tumorală este asociată constant cu excizia incompletă este absolut relevantă clinic, fiind în concordanță cu principiile chirurgicale consacrate.

Includerea unor cazuri rare, precum a schwanomului „vechi” și a leiomiomului rar de fibromucoasă palatină anterioară, adaugă valoare științifică suplimentară literaturii de specialitate. În același timp, numărul redus de cazuri, în special în cazul leiomiomului, reprezintă o limitare firească pentru un studiu retrospectiv unicentric și trebuie luat în considerare în interpretarea rezultatelor.

O altă limitare o constituie absența analizelor moleculare, care ar fi completat datele imunohistochimice și ar fi putut oferi informații prognostice suplimentare. Cu toate acestea, studiul rămâne solid fundamentat pe histopatologia clasică și demonstrează o strategie diagnostică corectă și echilibrată.

Teza reușește să ofere o sinteză clinicopatologică coerentă a acestor tumori rare și dovedește capacitate analitică și rigurozitate în interpretarea științifică. Reprezintă o contribuție valoroasă în domeniu și constituie o bază solidă pentru cercetări viitoare, în special studii multicentrice și analize cu diferite corelații moleculare.

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT
Prof. Univ. Habil. Dr. Flavia Zară

Semnătură

13.05.2026, Timișoara



STUDENT DOCTORAND
Dr. Rakitovan Marina

Semnătură

