



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: **CLAUDIO VICINI**

LE NEOPLASIE MALIGNHE NON EPITELIALI DELLE V.A.D.S.

a cura di

Michele Barbara

torgraf

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: **CLAUDIO VICINI**

LE NEOPLASIE MALIGNHE NON EPITELIALI DELLE V.A.D.S.

a cura di
Michele Barbara

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

LE NEOPLASIE MALIGNHE NON EPITELIALI DELLE V.A.D.S.

a cura di

Michele Barbara

SOC ORL

Direttore dipartimento Neurosensoriale et U.O.C. ORL
Ospedale "Mons. R.A. Dimiccoli" - Barletta



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

Realizzazione editoriale e stampa:

TorGraf

S.P. 362 km. 15.300

73013 Galatina (Le)

Telefono 0836.561417

Fax 0836.569901

e-mail: stampa@torgraf.it

*Ai miei genitori!
Come ieri e domani
perché loro sono,
né mai sono stati,
né mai saranno!*

PRESENTAZIONE

Carissimo Collega ed amico,

prima di tutto grazie per avere voluto prendere in mano questo volume ed esserti poi soffermato un attimo sulla presentazione del Presidente AOOI, non cedendo alla lecita tentazione di passare direttamente al primo capitolo.

Concedimi quindi di esprimere a nome di tutta la società scientifica che rappresento la soddisfazione e l'orgoglio per l'opera che stai per leggere. Non ti porterò via tempo recitando in termini riassuntivi i contenuti, perfettamente sintetizzati nella prefazione, ma cercherò piuttosto di solleticare la tua curiosità ricordandoti come le neoplasie non epiteliali, rare ma non eccezionali, siano sovente un rompicapo non solo diagnostico ma anche terapeutico, come tale fortemente meritevole di approfondimento culturale. Mi permetto inoltre di rammentarti come non sempre è facile ritrovare in un testo ben bilanciato tutti i contributi delle diverse discipline implicate. Non credo sia poi necessario richiamare il tema scottante dell'aggiornamento scientifico in un'epoca di tumultuose nuove acquisizioni. Se tra i punti che ho elencato c'è un solo tema di tuo interesse, volta pagina e passa subito al capitolo pertinente, dove troverai le risposte che cerchi. Prima lasciami però la soddisfazione ed il piacere di ringraziare pubblicamente Michele Barbara per il puntuale e preciso lavoro svolto, coordinando un nutrito numero di colleghi che hanno accettato la sua sollecitazione.

L'AOOI è anche questo, grande spirito di servizio scientifico, che nei quaderni trova una delle espressioni più classiche e rappresentative. Grazie ancora per l'attenzione, e soprattutto, buona e proficua lettura

Claudio Vicini

INTRODUZIONE

L'invito a introdurre il presente lavoro mi ha trovato ovviamente onorato per lo spessore degli argomenti e l'autorevolezza degli autori, ma circostanze locali e convinzioni personali recenti rendono l'invito anche opportuno oltre che gradito.

Intanto il quaderno si giova del coordinamento e del contributo rilevante di professionisti dell'Azienda che dirigo: una realtà di provincia, non particolarmente grande e al margine dei circuiti scientifici metropolitani. Ma non per questo meno convinta di poter interpretare un ruolo di rilievo in campo oncologico.

Nel corso degli ultimi dieci mesi sono stati conseguiti alcuni risultati importanti nella sesta provincia pugliese: l'inaugurazione del primo reparto pubblico di Puglia di radioterapia metabolica, l'avvio delle sedute radio-terapiche con tecnologia Rapid Arc, l'inaugurazione del nuovo reparto di ematologia, l'avvio della Breast Unit e l'accreditamento recente del Registro Tumori. Il reparto aziendale di otorinolaringoiatria, inoltre, vanta da alcuni anni case-mix tra i più alti della Regione grazie all'alta specializzazione di chirurgia oncologica ed ai servizi diagnostici e terapeutici complementari.

Il tutto è avvenuto insieme ad altri traguardi sulle cure non oncologiche ma soprattutto è avvenuto in condizioni di forti vincoli economici imposti da un Piano di Rientro impegnativo e di sottofinanziamento dell'assistenza (la quota capitaria aziendale è la più bassa di Puglia e tra le più basse d'Italia).

Eppure possiamo vantare traguardi importanti senza aver "bucato" i bilanci, consegnati in rigoroso pareggio.

E qui veniamo alle contingenti convinzioni personali, prima accennate, sulle ragioni dei successi "a corto di denari".

Nulla di speciale ma di piuttosto comune a molta parte della sanità italiana: livelli di efficienza economico-finanziaria elevatissimi se si pensa che i conti della sanità degli ultimi due anni sono in pareggio come mai nella storia del SSN; spesa sanitaria pro capite pubblica tra le più basse dei paesi OCSE; e soprattutto risultati di salute tra i più alti degli stessi Paesi nonostante le minori risorse pubbliche. In campo oncologico, poi, il Paese registra i migliori tassi di sopravvivenza a parità di istologico.

Si tratta di circostanze che a mia convinzione si spiegano simultaneamente con due soli elementi: i “saperi” dei professionisti della sanità e la loro passione. Gli stessi elementi riconoscibili nella mia come in molte altre realtà aziendali.

I “saperi” – condivisi, alimentati, raffinati – ricordano che pure nelle strutture a più alto tasso tecnologico l’elemento umano rimane quello determinante nella diagnosi e nella cura. Su questo aspetto va riconosciuto il ruolo di rilievo svolto dalle società scientifiche nei processi di diffusione e fertilizzazione incrociata delle conoscenze.

La passione professionale è l’unico fattore in grado – spesso da solo – di produrre i cambiamenti che contano.

La buona notizia è che questi due fattori – saperi e passione – non sono ancora estinti in Italia; la notizia più indigesta è che essi necessitano (monito per il decisore politico) di concessione di fiducia e investimenti finanziari veri per durare nel tempo.

Agli investimenti finanziari dei livelli alti di governo deve però fare da indispensabile contraltare la capillarità delle eccellenze specialistiche sul territorio, soprattutto in oncologia: se nei prossimi decenni un cittadino su due avrà il cancro non si possono approntare presidi di diagnosi e cura numericamente limitati e specialisticamente poco caratterizzati.

La capillarità va poi necessariamente raccordata e coordinata con logiche di reti oncologiche interterritoriali e multidisciplinari. Solo così passioni e “saperi” sommati quotano più delle singole parti. Ma su quest’ultimo aspetto l’ottimismo di chi scrive non fatica a dispiegarsi: lavori e iniziative come il presente quaderno dimostrano che le condizioni culturali già esistono e già sono esercitate.

Giovanni Gorgoni
Direttore Generale ASL BT

PREFAZIONE

È a tutti noto che le neoplasie maligne delle VADS sono rappresentate quasi esclusivamente da tumori di tipo epiteliale, ma la complessa morfologia delle vie aereo digestive superiori giustifica la presenza di tumori di derivazione non epiteliale che, se pure con una percentuale ridotta di casi, è necessario conoscere ai fini di una precisa diagnosi differenziale e di una adeguata scelta terapeutica.

La diversa derivazione embriologica delle strutture che compongono le VADS è alla base del gran numero di tipi istologici che compongono le classificazioni di questi tumori. Una disamina completa degli aspetti istopatologici e clinici, effettuata in base alle varie sedi, rappresenta un importante contributo alla conoscenza di forme rare e per questo motivo spesso diagnosticate tardivamente. La scelta del trattamento terapeutico è conseguenza della fase diagnostica che, nelle forme iniziali, sarà di tipo conservativo con ridotti danni funzionali e migliore prognosi, mentre nelle forme avanzate richiederà ampie demolizioni e con risultati oncologici a distanza piuttosto modesti.

I contributi dei vari Autori, validamente coordinati da Michele Barbara, consentono di avere una visione di insieme delle patologie esaminate, pur nella peculiarità dei singoli distretti. L'ampia bibliografia riportata alla fine di ogni capitolo rappresenta un valido aiuto per chi vuole approfondire con maggiori dettagli gli argomenti trattati.

Raffaele Fiorella

AUTORI

Alessio Giovanni

U.O. di Oftalmologia
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Attinà Giorgio

Istituto di Clinica Pediatrica, UCSC – Roma

Bagnoli Junia

U.O.C: di Medicina Nucleare, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Bambace Santa

U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Barbara Francesco

U.O. di Oftalmologia
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Barbara Michele

U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Boccasini Patrizia

Servizio di Anatomia ed Istologia
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Brandi Mario

U.O.C: di Oncologia Medica, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Bussu Francesco

Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, UCSC – Roma

Calabrese Vincenzo

U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Capaldo Alfonso

U.O.C. O.R.L., Osp. Umberto I, Nocera Inferiore

Capasso Pasquale

U.O.C. di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
A.O. dei Colli-Monaldi, Napoli

Caracciolo Alessandra

S.C.D.U. – Dipartimento di Oncologia, Università di Torino

Cariti Francesco

U.O.C. di Otorinolaringoiatria

Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Cassano Michele

Clinica ORL Universitaria, Foggia

Cassano Pasquale

Clinica ORL Universitaria, Foggia

Cavalera Elisa

U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Osp. “V. Fazzi”, Lecce

Cicora Anna Maria

Scuola di Specializzazione in Radioterapia,
Università degli Studi di Bari

Crescenzi Domenico

U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Osp. “Fatebenefratelli”, Roma

Crisciuoli Gaetano

U.O.C. O.R.L., Osp. Umberto I, Nocera Inferiore

Cristalli Giovanni

Divisione di Otorinolaringoiatria

Istituto Oncologico “Regina Elena”, Roma

Cortese Michele

U.O. ORL Osp. Di Venere, Bari

Crosetti Erika

S.C. Otorinolaringoiatria, Ospedale “Martini”, Torino

Dagostino Rosa

Scuola di Specializzazione in Radioterapia,
Università degli Studi di Bari

De Benedetto Michele

U.O.C. di Otorinolaringoiatria, Osp. “Vito Fazzi”, Lecce

De Benedictis Giuseppe

U.O.C. Otorinolaringoiatria

Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

de Campora Luca

Osp. Fatebene Fratelli, Roma

Deluca Tina

Clinica ORL, Azienda Ospedaliera Universitaria Bari

Desiderio Salvatore

U.O.C. O.R.L., Osp. Umberto I, Nocera Inferiore

De Palma Angela

Sezione di Chirurgia Toracica,
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

De Vito Andrea

U.O.C di Otorinolaringoiatria
Ospedale “Morgagni-Pietrantoni” Forlì

De Zio Alessandra

Scuola di Specializzazione in Radioterapia
Università degli Studi di Bari

Di Fazio Pasquale

U.O.C. di Medicina Nucleare, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Di Mauro Paola

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Catania

Errico Angelo

U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Faiella Francesco

U.O.C. O.R.L., Osp. Umberto I, Nocera Inferiore

Fiorella Marialuisa

Clinica Otorinolaringoiatrica universitaria,
Università degli Studi di Bari “A. Moro”

Fiorella Raffaele

Università degli Studi di Bari “A. Moro”

Fornaro Vincenzo

U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Ospedale “A. Perrino” – ASL BR /01, Brindisi

Fulcheri Andrea

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia,
Università degli Studi di Torino
Ospedale “S. Luigi Gonzaga” Orbassano, Torino

Gadaleta Caldarola Gennaro

U.O.C. Oncologia Medica, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Gattulli Giovanni

U.O.C. Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Giancipoli Ermete

U.O.di Oftalmologia – Università degli studi di Bari “Aldo Moro”

Giancipoli Giovanni

U.O. Oftalmologia
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Grammatica Luciano

U.O.C. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”, Bari

Guerriero Silvana

U.O.di Oftalmologia – Università degli studi di Bari “Aldo Moro”

Inchingolo Francesco

U.O.C. Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Lamacchia Annalisa

Scuola di Specializzazione in Radioterapia,
Università degli Studi di Bari

Laurendi Vincenzo

U.O.C di Otorinolaringoiatria
Ospedale “Di Venere”, Bari

Leone Carlo Antonio

U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Osp. “Monaldi”, Napoli

Loizzi Domenico

Sezione di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Foggia

Loizzi Michele

Sezione di Chirurgia Toracica,
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Lorusso Mariagrazia

Sezione di Chirurgia Toracica
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Maino Teresa

Clinica ORL
Azienda Ospedaliera Universitaria, Bari

Maiolino Luigi

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Catania

Monticone Valentina

SCDU di Otorinolaringoiatrica, Dipartimento di Oncologia
Università degli Studi di Torino
Ospedale “S. Luigi Gonzaga”, Orbassano, Torino

Maiorano Eugenio

Anatomia Patologica
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Maselli del Giudice Alessandro

U.O.C. Otorinolaringoiatrica
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Morelli Antonio

U.O.C. Otorinolaringoiatrica
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Pagliarulo Vincenzo

Sezione di Chirurgia Toracica,
Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Palladino Remo

U.O.C. O.R.L., Osp. Umberto I, Nocera Inferiore

Paolillo Giuseppe

U.O.C. di Otorinolaringoiatrica – Osp. “ R. Dimiccoli”, Barletta

Notaro Marisa

U.O.C. di Otorinolaringoiatrica
Ospedale “A. Perrino” – ASL BR /01, Brindisi

Paludetti Gaetano

Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, UCSC – Roma

Palumbo Antonio

U.O.C. di Otorinolaringoiatrica, Osp. “ Vito Fazzi”, Lecce

Parlangeli Antonella

U.O.C. di Otorinolaringoiatrica – ASL BR /01
Ospedale “A. Perrino”, Brindisi

Pomes Linda

U.O.di Oftalmologia – Università degli studi di Bari “Aldo Moro”

Presutti Livio

Clinica Otorinolaringoiatrica
Azienda Ospedaliera Universitaria di Modena

Piemonte Marco

SOC Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria
“S. Maria della Misericordia”, Udine

Petrone Domenico

U.O.C di Otorinolaringoiatria
Ospedale “Di Venere”, Bari

Petrone Paolo

U.O.C di Otorinolaringoiatria
Ospedale “Di Venere”, Bari

Portaluri Maurizio

U.O.C. radioterapia Oncologica
Ospedale “A. Perrino”, Brindisi

Quaranta Nicola

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università degli Studi di Bari

Radici Marco

UOC di Otorinolaringoiatria, Osp. “Fatebenefratelli”, Roma

Resta Mariachiara

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Osp. “SS. Annunziata”, Taranto

Resta Maurizio

Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia
Osp. “SS. Annunziata”, Taranto

Riccardi Riccardo

Istituto di Clinica Pediatrica, UCSC – Roma

Ruggero Antonio

Istituto di Clinica Pediatrica, UCSC – Roma

Rugiu Maria Gabriella

SOC Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliero-Universitaria “S. Maria della Misericordia”, Udine

Russo Cosimo

U.O.C. Otorinolaringoiatria
IRCCS Istituto Tumori “Giovanni Paolo II”, Bari

Russo Donatella

U.O.C. Radioterapia Oncologica, Osp. “V. Fazzi”, Lecce

Russo Sabino

U.O.C. Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
IRCCS Istituto Tumori Bari “Giovanni Paolo II”

Santantonio Mario

U.O.C. Radioterapia Oncologica, Osp. “V. Fazzi”, Lecce

Sborgia Alessandra

U.O.di Oftalmologia – Università degli studi di Bari “Aldo Moro”

Sborgia Carlo

U.O. Oftalmologia, Università degli Studi di Bari “Aldo Moro”

Serra Agostino

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Catania

Sollitto Francesco

Sezione di Chirurgia Toracica, Università degli Studi di Foggia

Spriano Giuseppe

Divisione di Otorinolaringoiatria
Istituto Oncologico “Regina Elena”, Roma

Succo Giovanni

SCDU di Otorinolaringoiatria, Dipartimento di Oncologia,
Università degli Studi di Torino
Ospedale “S. Luigi Gonzaga” Orbassano, Torino

Tagliabue Alberto

U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Ospedale “ A.Perrino” – ASL BR /01, Brindisi

Tassone Gabriella

U.O.C. Otorinolaringoiatria
Presidio Ospedaliero “Mons. Dimiccoli”, Barletta

Tarantini Giuseppe

U.O.C. Ematologia, Osp. “R. Dimiccoli”, Barletta

Tramacere Francesco

U.O.C. di Radioterapia Oncologica, Osp. “A. Perrino”, Brindisi

Vicini Claudio

U.O. C.di Otorinolaringoiatria
Ospedale ”Morgagni-Pierantoni”, Forlì

INDICE

Presentazione

C. Vicini pag. 5

Introduzione

G. Gorgoni » 7

Prefazione

R. Fiorella » 9

Autori

. » 11

Anatomia delle VADS

A. Maselli del Giudice, F. Di Taranto, T. Maino,
F. Barbara, F. Cariti, G. Tassone, M. Barbara. » 23

Embriologia

T. Maino, F. Barbara, A. Maselli Del Giudice,
F. Cariti, G. Tassone, G. Paolillo, M. Barbara. » 39

Epidemiologia dei tumori non epiteliali della testa e del collo

G. Criscuoli, A. Capaldo, S. Desiderio,
F. Faiella, R. Palladino » 49

Anatomia patologica VADS Non epiteliali

E. Maiorano, P. Boccassini » 73

Diagnostica imaging delle neoplasie maligne non epiteliali delle VADS

M. Resta, MC. Resta. » 99

La diagnostica endoscopica nelle neoplasie non epiteliali delle VADS

A. Fulcheri, G. Succo, A. Caracciolo,
V. Monticone, E. Crosetti » 123

Le neoplasie maligne non epiteliali del naso e dei seni paranasali

A. Maselli del Giudice, M. Cassano, F. Barbara,
F. Inchingolo, L. Presutti, P. Cassano, M. Barbara » 143

Le neoplasie maligne non epiteliali delle vie lacrimali

C. Sborgia, G. Giancipoli, G. Alessio, F. Barbara,
A. Sborgia, L. Pomes, S. Guerriero, E. Giancipoli » 181

Le neoplasie maligne non epiteliali del rinofaringe

G. Tassone, T. Deluca, N. Quaranta, F. Barbara, A. Morelli,
F. Cariti, A. Maselli del Giudice, G. Gattulli, M. Barbara. » 193

I tumori maligni non epiteliali delle ghiandole salivari minori

M.G. Rugiu, M. Piemonte » 203

I tumori non epiteliali della lingua

G.Spriano, G. Cristalli » 209

Neoplasie non epiteliali del pavimento orale

M. Radici, D. Crescenzi, L. de Campora » 229

Le neoplasie maligne non epiteliali del labbro

M. Cortese, P. Petrone, V. Laurendi, D. Petrone » 249

Tumori maligni non epiteliali del palato

A. Palumbo, M. De Benedetto » 269

Le neoplasie non epiteliali della guancia

L. Grammatica, S. Russo » 285

Neoplasie maligne non epiteliali dell'oro-ipofaringe

M.L. Fiorella, C.Russo, R. Fiorella. » 303

Neoplasie maligne non epiteliali della tonsilla

C. Vicini, A. De Vito » 317

Neoplasie maligne non epiteliali dell'esofago cervicale

A. Tagliabue, V. Fornaro, A. Parlangei, M.I. Notaro » 325

Tumori maligni non epiteliali della laringe

F. Cariti, V. Calabrese, F. Barbara,
G. De Benedictis, T. Maino, M. Barbara » 339

Le neoplasie maligne non epiteliali della trachea cervicale

M. Loizzi, A. De Palma, D. Loizzi, V. Pagliarulo,
M. Lorusso, F. Sollitto » 367

Le neoplasie neurogene

C.A. Leone, P. Capasso » 393

Rabdomiosarcomi pediatrici della testa e del collo

A. Ruggero, F. Bussu, G. Attinà, R. Riccardi, G. Paludetti,
A. Serra, P. Di Mauro, L. Maiolino » 415

Il trattamento interdisciplinare delle neoplasie maligne non epiteliali delle VADS

A. Errico, G. Gadaleta Caldarola, P. Di Fazio, G. Tarantini,
D. Russo, F. Tramacere, J. Bagnoli, E. Cavalera,
A.M. Cicoria, R. D'Agostino, A. De Zio, A. Lamacchia,
M. Brandi, M. Santantonio, M. Portaluri, S. Bambace » 429

ANATOMIA DELLE VADS

*A. Maselli del Giudice, F. Di Taranto, T. Maino,
F. Barbara, F. Cariti, G. Tassone, M. Barbara*

Le vie aeree digestive superiori (VADS) fanno parte di apparati complessi e multifunzionali che regolano diverse funzioni dell'organismo umano; comprendono le seguenti sedi anatomiche: le cavità nasali, a cui sono annesse i seni paranasali e le vie lacrimali, la cavità orale, l'istmo delle fauci, le ghiandole salivari, il faringe, la laringe, l'esofago cervicale e la trachea cervicale.

Naso e seni paranasali

Le cavità nasali sono due spazi simmetrici (dette anche fosse nasali) separati dal setto nasale, in comunicazione con l'esterno attraverso le narici e con il rinofaringe attraverso le coane. Si distinguono, sia per differenziarne le diversi componenti anatomiche macroscopiche, che per caratteristiche istologiche differenti, le cavità nasali propriamente dette dal vestibolo nasale. Il vestibolo nasale ne rappresenta la regione antero-inferiore, è costituito dalla porzione cartilaginea del naso esterno ed è rivestita da cute. Le cavità nasali propriamente dette sono delimitate dalle ossa del cranio e del massiccio facciale e presentano una parete inferiore o pavimento, una superiore detta volta, una mediale rappresentata dal setto nasale e una laterale. Annesse ad esse ci sono i seni paranasali, che sono cavità pneumatiche delle ossa cranio-facciali (i seni mascellari, le cellette etmoidali, i seni frontali, i seni sfenoidali a cui si associano le vie lacrimali). La parete mediale o settale è formata dall'unione del vomere con la lamina perpendicolare dell'etmoide e della cartilagine quadrangolare, realizzando un'impalcatura ossea posteriormente e cartilaginea anteriormente. La parete laterale presenta alcuni rilievi o salienze denominati turbinati o cornetti, normalmente tre per lato: il turbinato inferiore è un osso indipendente, mentre il turbinato medio e il superiore sono annessi all'etmoide. Ogni turbinato delimita con quello adiacente un meato (uno spazio tridimensionale in cui si localizzano alcune strutture importanti). Il meato inferiore possiede solo il tetto che è formato dal turbinato inferiore, il medio è situato tra turbinato inferiore e turbinato medio e il meato superiore è posto tra il turbinato medio ed il superiore. La presenza di un turbinato supremo è una variante anatomica

incostante. I turbinati possiedono una testa, un corpo ed una porzione posteriore o coda e le loro dimensioni sono variabili. I turbinati sono costituiti da una struttura portante ossea rivestita da mucoperiostio e da mucosa respiratoria. Il corpo del turbinato inferiore costituisce il tetto del meato inferiore, sede dell'orificio di sbocco del dotto naso-lacrimale. Il turbinato medio è connesso all'etmoide attraverso la lamina basale. Anteriormente all'inserzione del turbinato medio è presente una prominenza detta "agger nasi" che corrisponde alla parete laterale delle cellule più anteriori dell'etmoide. Esso costituisce il tetto del meato medio che rappresenta un'importante unità anatomico-funzionale: il complesso ostio-meatale ovvero la zona di passaggio e di ventilazione dei seni paranasali anteriori (seno frontale, seno mascellare e cellule etmoidali anteriori). In tale spazio è possibile identificare anteriormente il processo uncinato e postero-superiormente la bulla etmoidale (la più grande delle cellule etmoidali anteriori). Tra tali strutture si delinea un'area curvilinea denominata "hiatus semilunaris" (fessura in cui è situato l'ostio naturale del seno mascellare) attraverso cui si accede all'infundibolo etmoidale. Il turbinato superiore o del Morgagni è meno sviluppato dei due precedenti e delimita il meato superiore dove si localizza il recesso sfeno-etmoidale e vi sboccano le cellette etmoidali posteriori ed il seno sfenoidale. Le coane costituiscono l'orificio posteriore delle cavità nasali propriamente dette, e consentono la comunicazione con il rinofaringe. Non è chiaro il significato delle cavità paranasali, ma si ritiene che abbiano la funzione di rendere più leggero il massiccio facciale e di partecipare ai fenomeni di risonanza legati all'emissione vocale. Sono rappresentate dal labirinto etmoidale, dai seni frontali, mascellari e sfenoidali. Le cavità nasali sono rivestite da due differenti tonache mucose: l'olfattoria, che riveste la volta delle cavità nasali, e la respiratoria, costituita da un epitelio cilindrico ciliato pseudostratificato. La vascolarizzazione arteriosa delle cavità nasali e dei seni paranasali è assicurata dai rami della carotide esterna, attraverso la mascellare interna e la facciale, e da rami della carotide interna, attraverso l'oftalmica, risultando riccamente anastomizzata a livello della porzione antero-inferiore del setto nasale, locus valsalvae, in cui si anastomizzano rami dell'arteria palatina anteriore, della nasopalatina, dell'etmoidale anteriore e del sottosetto. Le vene, numerose, terminano posteriormente nelle vene sfenopalatine, nelle vene del palato molle e del faringe. Il drenaggio linfatico avviene nei linfonodi sottomandibolari e giugulari alti anteriormente, mentre nei linfonodi retrofaringei laterali posteriormente. L'innervazione delle fosse nasali è di tipo sensitivo, assicurata dal nervo naso ciliare e dal nervo mascellare, neurovegetativo, e dai rami nervosi nasali, sinusali e palatini efferenti dal ganglio sfeno-palatino, ed olfattivo.

L'APPARATO LACRIMALE

L'apparato lacrimale può essere diviso in una porzione secretoria ed una escretoria. La componente secretoria è costituita dalla ghiandola lacrimale principale e dalle ghiandole lacrimali accessorie. La ghiandola lacrimale principale è alloggiata nella parete supero-esterna dell'orbita, all'interno della fossa lacrimale dell'osso frontale. La ghiandola ha un aspetto lobulato ed è divisa in due porzioni separate tra loro dal tendine del muscolo elevatore della palpebra superiore. La porzione superiore o «orbitaria» dove decorrono vasi e nervi e la porzione inferiore o «palpebrale», incostante. La ghiandola in toto è di tipo tubulo-acinoso, la sua attività secretoria è completamente sierosa e possiede un sistema di condotti escretori che sboccano nel fornice superiore. Gli acini ed i tubuli sono separati tra loro da connettivo intralobulare in cui decorrono fibre nervose amieliniche. Le lacrime vengono convogliate nel sistema dei dotti escretori grazie all'influenza delle cellule mioepiteliali peritubulari contrattili. La vascolarizzazione è assicurata dall'arteria e dalla vena lacrimale rispettivamente rami dell'arteria e della vena oftalmica. Per quanto riguarda le ghiandole lacrimali accessorie, circa i due terzi (ghiandole di Krause) sono localizzate nello stroma della congiuntiva dei fornici. Un altro gruppo di ghiandole accessorie (ghiandole di Wolfring) è situato lungo il margine orbitale dei tarsi, sia superiormente che inferiormente, e presenta una struttura simile alle ghiandole di Krause. L'apparato escretore è costituito dalle seguenti strutture: i puntini lacrimali, i canalicoli lacrimali, il sacco lacrimale ed il dotto naso-lacrimale. I canalicoli lacrimali sono costituiti da un tratto verticale (ampolla) di 2 mm ed uno orizzontale di circa 8 mm. Nel 90% dei casi, i due tratti orizzontali si uniscono a formare un canalicolo comune che si apre nella parete laterale del sacco lacrimale, dove è presente un dispositivo valvolare anti-reflusso (valvola di Rosenmuller). Il sacco lacrimale è situato nella fossa lacrimale, costituita dal processo frontale dell'osso mascellare e dall'osso lacrimale, fra le creste lacrimali anteriori e posteriori. È lungo circa 10 mm, ha una capacità variabile dai 2 ai 12 cc, il suo lume è rivestito da epitelio cilindrico pluristratificato. Il sacco lacrimale è ricoperto dalla fascia lacrimale che si estende dalla cresta lacrimale posteriore a quella anteriore. Il dotto naso-lacrimale, invece, è lungo circa 12 mm ed è contenuto in un canale osseo le cui pareti sono formate dall'osso mascellare e da quello lacrimale. Abbandonato il canale osseo, esso decorre nella mucosa nasale e sbocca nel meato inferiore dietro la testa del cornetto inferiore dove presenta una plica mucosa (valvola di Hasner). L'irrorazione dei condotti e del sacco lacrimale sono assicurati dai rami delle arterie palpebrali mediali. Quelle per il condotto nasolacrimale, oltre che dalle palpebrali mediali, derivano dall'arteria sfenopalatina. Le vene dei condotti e del

sacco lacrimale sboccano principalmente nella vena angolare, mentre quelle del condotto nasolacrimale sono tributarie della vena sfenopalatina. I vasi linfatici delle vie lacrimali sono tributari della rete linfatica delle palpebre in alto e di quella delle fosse nasali in basso. L'innervazione è data dall'infratrocleare mentre il canale nasolacrimale riceve anche rami provenienti dai nervi alveolari anterosuperiori.

La cavità orale

La "cavità orale" è lo spazio delimitato superiormente dal palato duro e molle, inferiormente dal pavimento orale, lateralmente dalle guance, anteriormente dalle labbra, posteriormente dall'ugola e dagli archi palatini, che decorrono lateralmente all'ugola stessa. All'interno della cavità orale sono disposti i denti del mascellare superiore e della mandibola. Lo spazio tra le file di denti e le labbra, o le guance, è denominato "vestibolo orale". L'intera cavità orale è rivestita dalla mucosa orale, che è lubrificata dalla saliva prodotta dalle ghiandole salivari e parotidi e che contiene dei recettori sensoriali per la temperatura e il tatto. Nella mucosa superficiale della lingua si trovano inoltre dei recettori per il senso del gusto ovvero le papille gustative. La zona di transizione tra la mucosa mobile delle labbra o delle guance e la mucosa mobile del processo alveolare viene denominata anche "plica vestibolare". Le labbra sono due pieghe che costituiscono la parte anteriore della parete esterna del vestibolo della bocca e delimitano la rima buccale. Vengono distinte in superiore e inferiore svolgendo un ruolo fondamentale per l'assunzione del cibo e nella fonazione. **Il palato duro (o osseo)** è così denominato in quanto provvisto di uno scheletro formato dai processi palatini delle due ossa mascellari e dalle lamine orizzontali delle due ossa palatine. Si presenta come una superficie concava in basso che giunge anteriormente e lateralmente fino alle gengive dell'arcata gengivodentale superiore mentre, posteriormente, continua nel palato molle. La superficie palatina presenta nel suo mezzo un rilievo diretto dall'avanti all'indietro, il rafe del palato duro, che segna la linea di fusione delle due lamine palatine; il rafe termina in avanti con un piccolo rilievo, la papilla incisiva, posta dietro i due denti incisivi centrali superiori.

Le arterie per il palato duro sono rami della palatina maggiore (ramo della palatina discendente della mascellare interna) e della sfenopalatina. Le vene, alquanto scarse, confluiscono in quelle del palato molle oppure, impegnandosi nei condotti palatini, vanno al plesso pterigoideo, tributario della vena faciale posteriore. I linfatici terminano in linfonodi cervicali profondi, posti dietro al ventre posteriore del muscolo digastrico. I nervi

di senso sono dati dal ramo nasopalatino (rami del nervo mascellare) che fornisce la parte anteriore del palato duro e dai nervi palatini anteriori (maggiore e minore).

Il palato molle continua posteriormente la struttura del palato duro, ma non è sostenuta dalla presenza di alcuna struttura scheletrica. Si presenta come una lamina muscolare rivestita da mucosa sulle due facce. Il passaggio da palato duro a molle non è molto demarcato, anche se si nota per un colore più intenso (per la maggior vascolarizzazione) e per la presenza di un epitelio più sottile. Esso ha la funzione di isolare il rinofaringe rispetto alla cavità orale durante la deglutizione ed il suo ricco corredo muscolare lo rende molto mobile. A partire dall'ugola, procedendo in direzione laterale, il margine libero si sdoppia da ciascun lato nei due archi palatini (glossopalatino e faringopalatino).

Il palato molle è costituito dai seguenti muscoli: tensore del palato, elevatore del palato, muscolo dell'ugola, glossopalatino e faringopalatino. Tutti i muscoli del palato molle sono pari.

Le arterie che irrorano il palato molle sono l'arteria palatina discendente (ramo della mascellare interna), l'arteria palatina ascendente (ramo dell'arteria facciale) e l'arteria faringea ascendente che proviene dalla carotide esterna. Le vene si distinguono in superiori e inferiori. Le vene palatine superiori sboccano nel plesso pterigoideo mentre le vene palatine inferiori confluiscono direttamente nella vena giugulare interna o in un affluente di questa. I linfatici, come le vene, vengono distinti in superiori e inferiori. I primi fanno capo ai linfonodi retrofaringei mentre i secondi terminano nei linfonodi cervicali profondi che si trovano al di sotto del ventre posteriore del muscolo digastrico. Per quanto riguarda i nervi, i muscoli del palato molle sono innervati dalla parte craniale del nervo facciale, attraverso il plesso faringeo del vago; fa eccezione il muscolo tensore del palato il quale è fornito dal ramo mandibolare del trigemino. I rami sensitivi per il palato molle sono i nervi palatini anteriore, medio e posteriore. *Il solco sottolinguale* è una parte ristretta del **pavimento della cavità orale** propriamente detta ed è in rapporto con la faccia inferiore della lingua. In avanti e sui lati è delimitato dalla faccia linguale delle arcate gengivo-dentali. È tappezzato dalla mucosa che dalle gengive si porta alla faccia inferiore del corpo della lingua. Le due estremità posteriori del solco sottolinguale sono segnate dagli archi glossopalatini. Nel mezzo del solco sottolinguale si trova il frenulo della lingua ai due lati del quale vi è un rilievo, la caruncola sottolinguale, sul cui apice sboccano il dotto sottomandibolare e il dotto maggiore della ghiandola sottolinguale. Profondamente al solco longitudinale e alle formazioni in questo accolte, si trova il piano muscolare che forma il pavimento della bocca.

Le guance delimitano lateralmente il vestibolo della bocca e presentano costituzione simile a quella delle labbra e forma irregolarmente quadrilatera. Si individuano con quattro linee di cui una superiore che passa trasversalmente al di sotto dello zigomo e una inferiore che decorre lungo il margine del corpo della mandibola e corrisponde alla linea obliqua di quest'osso; in avanti il limite è dato dal solco labio-genieno e indietro da una linea che segue il margine anteriore del muscolo massetere. Le arterie provengono dalla faciale, dalla trasversa della faccia e da alcuni rami della mascellare interna (mentale, buccinatoria, infraorbitaria). Le vene sono affluenti della vena faciale anteriore, della vena temporale superficiale e dei plessi pterigoideo e masseterino. I linfatici si organizzano in due reti, sottocutanea e sottomucosa, e si portano ai linfonodi parotidici e sottomandibolari. I nervi motori per la muscolatura labiale sono rami del faciale; quelli di senso provengono dai nervi infraorbitario, mentale e buccinatorio (rami del trigemino). Nella regione delle guance, singole pliche della mucosa si protendono verso il processo alveolare, dando luogo ai cosiddetti "frenuli vestibolari laterali".

Le labbra sono vascolarizzate dalle arterie labiali, sottomentale, infraorbitaria, buccinatoria, mentale e trasversa della faccia. Le vene si aprono nella sottomentale e nella faciale anteriore. I linfatici, organizzati in una rete sottocutanea e una sottomucosa, confluiscono, per il labbro superiore, nei linfonodi sottomandibolari e, per il labbro inferiore, nei linfonodi sottomentali e nei sottomandibolari. L'innervazione motoria per la muscolatura labiale data dai rami del faciale mentre quella sensitiva dai nervi infraorbitario, mentale e buccinatorio (rami del trigemino).

Dalla mucosa del labbro superiore e inferiore diparte inoltre il frenulo labiale che raggiunge la mucosa del processo alveolare. La mucosa mobile situata intorno alle arcate dentarie si continua con la gengiva, che è adesa all'osso mascellare e mandibolare. I denti sono costituiti da tre sostanze dure: lo smalto, la dentina e il cemento e da un tessuto molle chiamata polpa dentaria. Le corone dentali visibili nella cavità orale sono rivestite di smalto, che rappresenta la sostanza più dura del corpo umano, prodotto dagli ameloblasti durante l'embriogenesi.

La lingua è un organo muscolo-mucoso rivestito all'esterno dalla mucosa linguale e composto all'interno da uno scheletro fibroso e dalla muscolatura linguale. Si può riconoscere un corpo laminare con un'estremità libera (i due terzi anteriori) e una base verticale che guarda verso la faringe (il terzo posteriore). La superficie dorsale presenta una mucosa più spessa e ruvida per la presenza di numerose papille, ospita inoltre i calici gustativi responsabili della percezione del gusto. La superficie ventrale invece, presenta una mucosa sottile che lascia trasparire i grossi vasi sottostanti. Sulla linea mediana del versante ventrale la mucosa si

solleva in una plica sagittale detta frenulo linguale. I muscoli si dividono in intrinseci ed estrinseci con compiti diversi. I primi (longitudinale superiore, longitudinale inferiore, trasverso e verticale), ne regolano la forma, non s'inseriscono su capi ossei, ma hanno il loro sviluppo all'interno della struttura linguale. I secondi (genioglosso, palatoglosso, stiloglosso e joglosso) ne regolano la posizione ed hanno un'inserzione ossea e un capo nella struttura linguale. La base della lingua volge verso la faringe, l'epiglottide e l'ugola. In avanti è delimitata dal solco terminale mentre indietro si unisce all'epiglottide per mezzo di una piega glossoepiglottica mediana e di due pieghe glossoepiglottiche laterali. Tra la piega mediana e le due laterali si trovano le vallecole glossoepiglottiche, due fossette leggermente depresse. Forma il pavimento dell'istmo delle fauci. Le ghiandole della lingua si trovano nella lamina propria della mucosa e nella tonaca sottomucosa oppure, più profondamente, tra i fasci muscolari. Le ghiandole linguali non sono distribuite uniformemente in tutto l'organo, bensì raggruppate in alcuni territori. Si distinguono così ghiandole linguali anteriori, laterali, posteriori del corpo e posteriori della base. Tutte le ghiandole linguali sono tubulo-acinose composte e hanno secrezione sierosa, mucosa, oppure mista.

All'irrorazione della lingua provvede in gran parte l'arteria linguale; alla base della lingua pervengono anche rami della palatina ascendente (della faciale) e della faringea ascendente (della carotide esterna). Le vene principali della lingua sono la sottolinguale, le linguali profonde, la dorsale, la vena del nervo ipoglosso che confluiscono tutte nella vena linguale che, dopo breve tragitto, sbocca nella giugulare interna.

I linfatici provenienti dal corpo (apice compreso) raggiungono i linfonodi sottomentali e sottomandibolari; quelli della base e della radice si portano ai linfonodi cervicali profondi, satelliti della vena giugulare interna (linfonodi giugulo-digastrici e linfonodi giugulo-omoioidei).

Il corredo nervoso motore per tutti i muscoli intrinseci ed estrinseci della lingua è dato dal nervo ipoglosso. Il solo muscolo glossopalatino è innervato dal nervo accessorio tramite il plesso faringeo. L'innervazione sensitiva della lingua riguarda la sensibilità generale (tattile, termica, dolorifica) e quella gustativa specifica. Il ramo linguale del nervo mandibolare (del trigemino) provvede alla sensibilità generale dei due terzi anteriori della lingua (corpo). I calici gustativi presenti nel corpo linguale sono innervati dalla corda del timpano (ramo del nervo faciale). La base della lingua (faccia dorsale) è fornita dal nervo glossofaringeo che porta fibre tanto della sensibilità generale che della sensibilità gustativa. Alla sensibilità generale e gustativa nel territorio delle pieghe e delle vallecole glossoepiglottiche provvede il nervo laringeo superiore (ramo del vago). Il simpatico innerva vasi e ghiandole linguali.

LE GHIANDOLE SALIVARI

Si distinguono in maggiori e minori; nel complesso producono circa 1-1,5 litri al giorno di saliva. Le ghiandole salivari maggiori, rappresentate dalla parotide, dalla sottomandibolare e dalla sottolinguale, sono composte da lobuli separati da tessuto connettivo lasso entro cui decorrono i dotti escretori maggiori. I lobuli sono costituiti da acini ghiandolari e da dotti escretori intralobulari. Questi ultimi confluiscono nei rami dei dotti escretori che decorrono nel connettivo interlobulare dando origine ai dotti escretori principali.

Le ghiandole salivari minori, intramurali, sono situate nella mucosa e nella sottomucosa delle labbra (ghiandole labiali), delle guance (ghiandole malari), del palato (ghiandole palatine) e della lingua (ghiandole linguuali). La struttura è tubulo-acinosa più o meno complessa; la secrezione può essere sierosa, mucosa o mista.

L'ISTMO DELLE FAUCI

L'istmo delle fauci è un breve tratto del canale alimentare che pone in comunicazione la bocca con la faringe. Vi si distinguono un pavimento, una volta e due pareti laterali.

Il pavimento è rappresentato dalla base della lingua, la volta è rappresentata dal margine libero del palato molle con l'ugola mentre le pareti laterali sono formate dai due archi palatini, glossopalatino e faringopalatino che, dal margine libero del palato molle, si portano in basso e in fuori divergendo. Tra gli archi palatini si delimita la fossa tonsillare che accoglie la tonsilla palatina.

Gli archi palatini sono rappresentati, su ciascun lato, dall'arco glossopalatino (o anteriore) e dall'arco faringopalatino (o posteriore). L'arco glossopalatino termina inferiormente sulla base della lingua, dietro l'estremità laterale del solco terminale della lingua stessa, in corrispondenza cioè della parte iniziale del margine laterale del corpo. Circoscrive l'apertura anteriore dell'istmo delle fauci e accoglie nel proprio spessore il muscolo glossopalatino. L'arco faringopalatino termina inferiormente in corrispondenza della parete laterale della faringe. Circoscrive l'apertura posteriore dell'istmo delle fauci e contiene, al proprio interno, il muscolo faringopalatino.

La fossa tonsillare è una profonda depressione, di forma triangolare, delimitata in basso dal margine laterale della base linguale, anteriormente e posteriormente dagli archi glossopalatino e faringopalatino, in alto, in corrispondenza dell'apice, dalla convergenza dei due archi palatini nel margine libero del palato molle. Il pavimento della fossa tonsillare è formato, dall'interno all'esterno, dal muscolo amigdaloglosso, dall'aponeurosi faringea e, lateralmente a quest'ultima, dai muscoli costrittore supe-

riore della faringe e stiloglosso. In rapporto con questo piano muscolare più esterno si trovano il nervo glossofaringeo e l'arteria palatina ascendente (ramo dell'arteria faciale). Le fosse tonsillari contengono le tonsille palatine che le occupano non interamente. Superiormente nella fossa tonsillare, tra l'apice e il polo superiore della tonsilla, si trova la fossetta sovratonsillare. La tonsilla palatina (o amigdala) è un organo linfoide pari, accolto nella fossa tonsillare. Ha forma di mandorla, con l'asse maggiore, della lunghezza di 2-2,5 cm, orientato dall'alto in basso e dall'avanti in dietro. Il volume e il peso presentano grande variabilità individuale ed in rapporto con l'età, risultando infatti, più voluminosa nel bambino e atrofica nel vecchio. Insieme alla tonsilla linguale e ad alcune formazioni linfoidi della faringe (tonsille faringea e tubarica) e della laringe (tonsilla laringea), la tonsilla palatina costituisce l'anello linfatico (di Waldeyer), un complesso linfoide che svolge funzioni difensive nel primo tratto delle vie digestive e aeree.

Vi si considerano due facce (mediale e laterale), due margini (anteriore e posteriore) e due estremità o poli (superiore e inferiore).

La faccia mediale, che volge verso l'istmo delle fauci, è piana o convessa e presenta in superficie diversi orifizi che immettono nelle cripte tonsillari ossia delle cavità irregolari, più o meno profonde, che si addentrano nello spessore della tonsilla stessa e che sono tappezzate da mucosa al pari di tutta la faccia mediale dell'organo. La faccia mediale della tonsilla è talvolta ricoperta in parte dalla piega triangolare, che è costituita dalla mucosa che riveste l'arco glossopalatino e che si solleva nel portarsi indietro a rivestire la tonsilla. Fra la piega triangolare e la tonsilla può delimitarsi una tasca profonda anche 1 o 2 cm, che comunica con la fossetta sovratonsillare.

La faccia laterale è costituita da tessuto connettivo che forma uno strato continuo, la capsula tonsillare, da cui si dipartono numerosi setti e setti che costituiscono l'impalcatura dell'organo. Prende rapporto con la fossa tonsillare e con lo spazio faringomandibolare, compreso appunto tra la mandibola (rivestita dal muscolo pterigoideo interno) e la parete laterale della faringe. Meno direttamente, la tonsilla entra in rapporto con la parte retrostiloidea dello spazio faringomandibolare, dove decorrono l'arteria carotide interna, la vena giugulare interna, i nervi accessorio, vago e ipoglosso. Tutte queste importanti formazioni distano normalmente 2 cm o più dalla superficie laterale della tonsilla palatina.

Il margine anteriore è in rapporto con l'arco glossopalatino e con il muscolo omonimo. Quando manca la piega triangolare si osserva, tra margine anteriore della tonsilla e arco glossopalatino, un solco pretonsillare. Il margine posteriore è in rapporto con l'arco faringopalatino e in sua corrispondenza può trovarsi un solco retrotonsillare. Il polo inferiore

volge verso la base della lingua e si mette in rapporto con la tonsilla linguale. Il polo superiore corrisponde all'angolo che si forma, in alto, fra gli archi glossopalatino e faringopalatino.

La tonsilla palatina è fornita da arterie minori provenienti dai vasi che si distribuiscono agli archi palatini e, principalmente, dall'arteria tonsillare, ramo della palatina ascendente. L'arteria tonsillare raggiunge l'organo sulla sua faccia laterale e ne perfora la capsula fibrosa distribuendosi al suo interno. Le vene formano sulla faccia laterale della tonsilla un plesso tonsillare che si scarica nella vena palatina ascendente. I linfatici fanno capo ai linfonodi cervicali giugulo-digastrici e ai linfonodi che si trovano nei pressi dell'angolo mandibolare. I nervi per la tonsilla provengono dal plesso tonsillare alla cui costituzione partecipano i nervi linguale e glossofaringeo.

FARINGE E LARINGE

La faringe è un condotto muscolo-membranoso, situato dinanzi alla colonna cervicale, che si estende dalla base del cranio alla 6^a vertebra cervicale. Dà passaggio al bolo alimentare e all'aria respiratoria. La comunicazione con le fosse nasali avviene tramite le coane, mentre con il cavo orale attraverso l'istmo delle fauci. Su ciascuna parete laterale dell'orofaringe, nello spazio delimitato dai pilastri, o archi palatini (fossetta tonsillare) è allocata la tonsilla palatina. È costituita essenzialmente da uno scheletro fibroso (membrana o aponeurosi faringea), con forma di un semicilindro cavo, a grande asse verticale con la concavità disposta anteriormente; l'interno è tappezzato da una mucosa e da uno strato muscolare, costituito da muscoli costrittori (costrittore medio, superiore e inferiore) ed elevatori (muscoli faringostafilino e stilofaringeo). La volta della faringe è rivestita da un diverticolo della mucosa detto borsa faringea. Negli strati superficiali della mucosa è presente tessuto linfoide, che con quattro agglomerati circoscritti (le due tonsille palatine, la tonsilla linguale, la tonsilla faringea) e con una serie di ammassi sparsi costituisce una formazione anulare, l'anello linfatico di Waldeyer, posto all'inizio delle vie aeree e digerenti. L'arteria faringea inferiore è ramo collaterale della carotide esterna che nasce sul lato interno, a livello dell'arteria linguale e raggiunge la base del cranio, decorrendo fra faringe e carotide interna. Dà rami collaterali quali i faringei e i prevertebrali; il ramo terminale è la meningea posteriore. L'arteria faringea superiore è un esile ramo della mascellare interna e irrorla la parte alta della mucosa faringea. L'ipofisi faringea è la formazione anatomica, in rapporto embriologico con l'ipofisi propriamente detta, situata sulla volta faringea, in corrispondenza dell'esterno faringeo del canale cranio-faringeo.

La principale arteria per la faringe è la *faringea ascendente*, ramo della carotide esterna; altri rami provengono dalla palatina ascendente e dalla tiroidea superiore (rami della carotide esterna).

Le vene sono organizzate in due plessi intramurali, uno superficiale e uno profondo. Questi plessi sono drenati da numerose vene faringee che, a diversa altezza, sono affluenti della giugulare interna.

I linfatici, che formano una rete nella lamina propria della mucosa e un'altra nella tonaca muscolare, si riuniscono poi in diversi collettori che vengono distinti in posteriori, laterali e antero-inferiori. I linfatici posteriori drenano i linfonodi cervicali profondi, satelliti della vena giugulare interna. I linfatici laterali drenano i linfonodi cervicali profondi che sono in rapporto con il ventre posteriore del muscolo digastrico. I linfatici antero-inferiori risalgono in alto e in avanti e, attraversata la membrana tiroidea, confluiscono ai linfonodi della catena giugulare.

I nervi per la faringe provengono dal plesso faringeo, alla cui costituzione prendono parte i nervi glossofaringeo, vago e accessorio, oltre a rami provenienti dal ganglio cervicale superiore dell'ortosimpatico. Il plesso faringeo fornisce fibre efferenti per i muscoli striati e inoltre per i vasi e le ghiandole. Le terminazioni sensitive della faringe sono in gran parte di pertinenza del nervo vago e in piccola parte del glossofaringeo.

Tra faringe e laringe abbiamo un elemento essenziale per una deglutizione fisiologicamente corretta, il "quadripartito faringeo", dove avviene la coordinazione di differenti meccanismi che permettono il transito del bolo, evitando il passaggio di cibo nel naso e la penetrazione o l'aspirazione di cibo rispettivamente in laringe e nell'apparato bronco-polmonare.

La laringe è un condotto impari e mediano che inizia facendo seguito alla faringe, dietro la lingua, e si continua nella trachea. Oltre che al passaggio dell'aria inspirata ed espirata, essa è coinvolta nel meccanismo di emissione dei suoni, la fonazione, ed è provvista di un dispositivo di chiusura, ovvero l'epiglottide che, durante la deglutizione impedisce al bolo alimentare di passare nelle vie respiratorie.

La laringe occupa una posizione mediana nella loggia dei visceri del collo, al di sotto dell'osso ioide; la sua proiezione posteriore corrisponde al tratto compreso tra la 4^a e la 6^a vertebra cervicale.

Le dimensioni medie della laringe sono di circa 4 cm per la lunghezza, 4 cm per la larghezza e 3,6 cm per il diametro antero-posteriore; esse variano, tuttavia, da individuo ad individuo e in rapporto con l'età e il sesso. Nell'infanzia la laringe è piccola, si accresce rapidamente all'epoca della pubertà, quando va incontro a quelle modificazioni cui sono dovuti i cambiamenti del tono della voce che si verificano soprattutto nel maschio in seguito al processo fisiologico di "muta vocale"; nella femmina l'organo risulta in genere più corto e più ampio trasversalmente.

La laringe ha la forma di una piramide triangolare, con la base in alto, al di sotto e al di dietro della radice della lingua e con l'apice, tronco, che continua con la trachea. Le facce antero-laterali sono ricoperte dai lobi laterali della ghiandola tiroide; più superficialmente dai muscoli sottoioidei, dalle fasce cervicali superficiale e media, dal platisma e dalla cute. Anteriormente, al di sotto della cute, si può osservare una sporgenza, la prominenzia laringea, o pomo d'Adamo, particolarmente evidente nel maschio adulto a collo magro e corrispondente all'angolo formato dalla convergenza delle due facce antero-laterali della cartilagine tiroide. Al di sotto di questa si trova la sporgenza regolarmente convessa dell'anello della cartilagine cricoide. La faccia posteriore è rivolta verso la faringe, alla cui parete è unita da connettivo lasso che consente un certo spostamento. Data la sua conformazione convessa, la faccia posteriore della laringe, sporge introflettendo la parete anteriore della faringe. Nella parte più alta di questa sporgenza si trova l'incisura interaritenoidea. Lateralmente alla sporgenza laringea, in faringe, si delimitano le docce faringo-laringee, o meglio conosciuti come seni piriformi.

Presso i margini posteriori della laringe decorrono l'arteria carotide comune, la vena giugulare interna e il nervo vago. La base della laringe si trova al di sotto e al di dietro della radice linguale. In direzione antero-posteriore, essa è formata dal margine superiore della cartilagine tiroide, dall'epiglottide, dalle pieghe glossoepiglottiche, dalle pieghe faringoepiglottiche e ariepiglottiche e dall'apertura superiore della laringe.

L'apertura superiore o adito laringeo, che stabilisce la comunicazione fra la laringe stessa e la faringe, è un orifizio ovoidale, posto in un piano fortemente inclinato dall'alto in basso e dall'avanti in dietro; posteriormente prosegue nell'incisura interaritenoidea.

L'apice della laringe è un orifizio arrotondato tramite il quale l'organo si pone in continuità con la trachea; corrisponde al limite fra la 6^a e la 7^a vertebra cervicale.

La laringe s'innalza e si abbassa attivamente, durante la deglutizione, la respirazione e la fonazione e si sposta passivamente con i movimenti della colonna cervicale. Inoltre può essere mobilizzata in direzione laterale con la palpazione, spesso usata a scopo riabilitativo nelle paralisi monolaterali delle corde vocali. I mezzi di fissità della laringe sono rappresentati dalla continuità di quest'organo con la trachea e la faringe, oltre che dai muscoli e dai legamenti che la connettono all'osso ioide superiormente e al torace inferiormente.

La laringe è formata da vari frammenti cartilaginei tra loro articolati per contiguità e a distanza, tramite legamenti; le cartilagini sono inoltre connesse, sempre ad opera dei legamenti, con gli organi vicini. La mobilità reciproca delle varie parti cartilaginee e dell'organo in toto è dovuta alla presenza di un ricco corredo muscolare intrinseco ed estrinseco. I muscoli intrinseci

originano e si inseriscono sui frammenti cartilaginei della laringe; i muscoli estrinseci hanno l'inserzione su parti ossee o su organi vicini. I muscoli intrinseci della laringe sono tutti muscoli pari, tranne il muscolo aritenoido trasverso che è impari e sono: il cricotiroideo (o tensore delle corde vocali), il cricoaritenoido posteriore, che contraendosi, porta medialmente e in basso i processi muscolari delle aritenoidi dilatando la rima glottica; il cricoaritenoido laterale, che contraendosi, porta lateralmente i processi muscolari delle aritenoidi inclinando medialmente i processi vocali derivandone un avvicinamento delle corde vocali con costrizione della rima glottica; il tiroaritenoido che si divide in un fascio laterale e un fascio mediale, che prende anche il nome di muscolo vocale e, con la sua contrazione isometrica, provoca un aumento di tensione nella corda vocale, mentre il fascio laterale è costrittore della glottide e adduttore della corda vocale; l'aritenoido trasverso, l'unico impari, è ricoperto posteriormente dai due muscoli aritenoidi obliqui, con cui ha azione sinergica, agendo da restrittori dell'adito e del vestibolo laringeo; infine vi è l'ariepiglottico, che, traendo in basso l'epiglottide, chiude l'adito alla laringe. I muscoli estrinseci della laringe, invece, sono: lo sternotiroideo, che abbassa la cartilagine tiroidea, quindi la laringe; il tiroioideo, che abbassa l'osso ioide innalzando la laringe; lo stilofaringeo, che contraendosi eleva la faringe e la laringe; il faringostafilino, che è elevatore della faringe e della laringe, dilata la tuba uditiva e avvicina tra loro gli archi faringopalatini; in ultimo il costrittore inferiore della faringe, che contraendosi funge da costrittore della parte laringea della faringe ed elevatore della laringe. Il complesso di cartilagini, legamenti e muscoli delimita una cavità tappezzata da una tonaca mucosa e subito al di sotto si trova una membrana elastica che in più punti si fissa alle cartilagini. L'irrorazione è garantita dalle arterie laringea superiore ed inferiore, rami della tiroidea superiore, branca della carotide esterna, e dall'arteria laringea postero-inferiore, ramo dell'arteria tiroidea inferiore, branca della succlavia. Il sistema venoso, anche per quanto riguarda il decorso, è sovrapponibile al sistema arterioso. Sono presenti due reti linfatiche (sopraglottica e sottoglottica) completamente separate l'una dall'altra i cui collettori convergono nei linfonodi perigiugulari e, per quanto riguarda la sottoglottide, pericorrenziali. Il laringe è innervato da due nervi per ogni lato, entrambi originati dal vago, il laringeo superiore (misto) ed il laringeo inferiore o ricorrente (motorio).

Esofago cervicale

L'esofago è un tratto del canale alimentare che decorre, quasi verticalmente, dall'alto in basso, facendo seguito alla faringe e proseguendo nello

stomaco. L'estremità superiore dell'esofago, al limite con la faringe, si trova nel collo, all'altezza della 6^a vertebra cervicale, discende poi nel torace e attraverso il diaframma passa nell'addome, per una lunghezza complessiva di 25-26 cm. L'estremità inferiore dell'esofago, invece, si trova a livello del corpo della 10^a vertebra toracica. Viste le regioni che l'esofago attraversa nel suo decorso, vi si descrivono una parte cervicale, una parte toracica, una parte diaframmatica e una parte addominale, con relativa estensione di 4-5 cm per il tratto cervicale, 16 cm per quello toracico, 1-2 cm per quello diaframmatico e 3 cm per quello addominale. Nel decorso dell'esofago si descrivono alcune curvature, di cui una si svolge nel piano sagittale e due nel piano frontale. Dalla 6^a vertebra cervicale sino alla 4^a toracica, l'esofago discende addossato alla colonna vertebrale di cui segue la convessità anteriore, spostandosi leggermente e gradualmente in avanti, descrivendo, nel complesso, una curvatura a concavità anteriore sul piano sagittale. Facendo riferimento al piano frontale, l'esofago presenta una prima curvatura con la convessità volta verso sinistra e al di sotto dell'arco dell'aorta, dove il condotto torna a farsi mediano, inizia una seconda curva convessa verso destra. Si considerano poi nell'esofago quattro restringimenti che, dall'alto in basso, sono denominati: cricoideo, aortico, bronchiale e diaframmatico. Il restringimento cricoideo, a livello del margine inferiore della cartilagine cricoide, corrisponde all'inizio dell'esofago, quello aortico e quello bronchiale sono dati dal rapporto con l'arco dell'aorta e, con il bronco sinistro rispettivamente, mentre il restringimento diaframmatico si trova a livello dell'orifizio esofageo del diaframma. Tra i restringimenti, l'esofago si presenta leggermente dilatato, assumendo un aspetto fusiforme; queste dilatazioni prendono rispettivamente il nome fuso cricoaortico, fuso broncodiaframmatico e imbuto precardiale. La parte cervicale dell'esofago, compresa fra il corpo della 6^a vertebra cervicale e il margine superiore della 2^a vertebra toracica, è in rapporto anteriormente con la parete membranosa della trachea, alla quale è unita da fasci connettivali densi e da esili fascetti muscolari (muscolo tracheoesofageo); una parte della faccia anteriore dell'esofago resta tuttavia libera dal rapporto tracheale e viene ricoperta dal lobo sinistro della ghiandola tiroide e dai muscoli sternotiroideo e sternoioideo, entrando inoltre in contatto con il nervo ricorrente sinistro che passa nell'angolo diedro formato da trachea ed esofago; il nervo ricorrente destro è invece in rapporto con la faccia laterale dell'esofago. La faccia posteriore dell'esofago cervicale è in contatto con la fascia cervicale profonda dalla quale è separata dallo spazio retroesofageo che prosegue in alto nello spazio retrofaringeo. Le facce laterali entrano quindi, in rapporto, con i lobi tiroidei, le arterie tiroidee inferiori e le carotidi comuni, oltre che con i nervi ricorrenti. L'irrorazione

per la porzione cervicale dell'esofago proviene infatti dalla tiroidea inferiore mentre le vene sono drenate da un plesso periesofageo che è tributario della vena cava superiore attraverso le vene tiroidee inferiori. I linfatici convergono nei linfonodi cervicali profondi. L'innervazione è determinata dal nervo vago (anche attraverso il ricorrente) e dal sistema ortosimpatico.

Bibliografia

- Alajmo E. *Otorinolaringoiatria* III edizione. Piccin . 2003
Gray H.: *Anatomia del Gray*. Zanichelli, Bologna, 2001.
Quaranta A., Fiorella R.: *Manuale di Otorinolaringoiatria*. McGraw-Hill, 1998
Rossi G. *Trattato di Otorinolaringoiatria*
Standing S.: *Anatomia del Gray. Le basi anatomiche per la pratica clinica*. Elsevier,
Testut L., Latarjet A.: *Anatomia Umana* edizioni UTET

EMBRIOLOGIA

T. Maino, F. Barbara, A. Maselli Del Giudice, F. Cariti,
G. Tassone, G. Paolillo, M. Barbara

Il *periodo embrionale*, compreso dalla quarta all'ottava settimana di sviluppo, è caratterizzata dal fatto che la forma dell'embrione muta in modo tale che alla fine del secondo mese l'aspetto essenziale del corpo è già delineato; ugualmente ciascuno dei tre foglietti germinativi (*ectoderma, mesoderma, endoderma*) (Fig.1) inizia il suo processo di differenziazione e dà origine a tessuti ed organi specifici; pertanto alla fine dell'ottava settimana tutte le principali strutture hanno iniziato la loro *organogenesi*. Da ciascuno dei tre foglietti germinativi si sviluppano gli organi principali. L'*ectoderma*, darà origine a 1) sistema nervoso centrale; 2) sistema nervoso periferico; 3) epitelio sensoriale degli organi di senso; ed inoltre: la cute e i suoi annessi, l'ipofisi, gli organi dello smalto dei denti ed il rivestimento epiteliale di numerosi altri organi. Il *mesoderma* darà origine, attraverso i suoi derivati metamerici, *somiti*, le cui cellule sono caratterizzate da un'alta attività di differenziazione e proliferazione, ai 1) segmenti escretori del sistema urinario (*mesoderma intermedio*), 2) membrane mesoteliali o sierose delle cavità peritoneale, pleurica e pericardica (*mesoderma somatico e viscerale*), 3) sangue, vasi sanguigni e tubo cardiaco, 4) tessuti connettivo, cartilagineo ed osseo, 5) muscolatura striata e liscia, 6) rene, gonadi e loro condotti, 7) corticosurrene, 8) milza. L'*endoderma*, inizialmente ha l'aspetto di un disco piatto posto vicino all'*ectoderma*, in seguito comincia ad espandersi e presenta un'inflessione diretta, più marcatamente, in senso cefalo – caudale, a livello delle quali si formano le cosiddette *pieghe cefalica e caudale*. Nei tratti cefalici dell'embrione, l'endoderma forma: 1) l'intestino anteriore o *intestino faringeo* e 2) nel tratto caudale l'intestino posteriore. L'intestino anteriore o *faringeo*, inizialmente chiuso da una membrana ecto-endodermica, *membrana bucco-faringea*, si perforerà alla fine della terza settimana, stabilendo una comunicazione tra cavità amniotica e intestino primitivo; l'intestino posteriore termina con la *membrana cloacale* che darà origine al *setto urogenitale ed anale* e si perforerà in epoca più tardiva. In prosieguo di tempo l'endoderma darà origine: 3) rivestimento epiteliale del tratto respiratorio, 4) tonsille, tiroide, paratiroidi, timo, fegato e pancreas, 5) rivestimento epiteliale di parte della vescica urinaria e dell'uretra, 6) rivestimento epiteliale della cavità timpanica della tromba d'Eustachio.

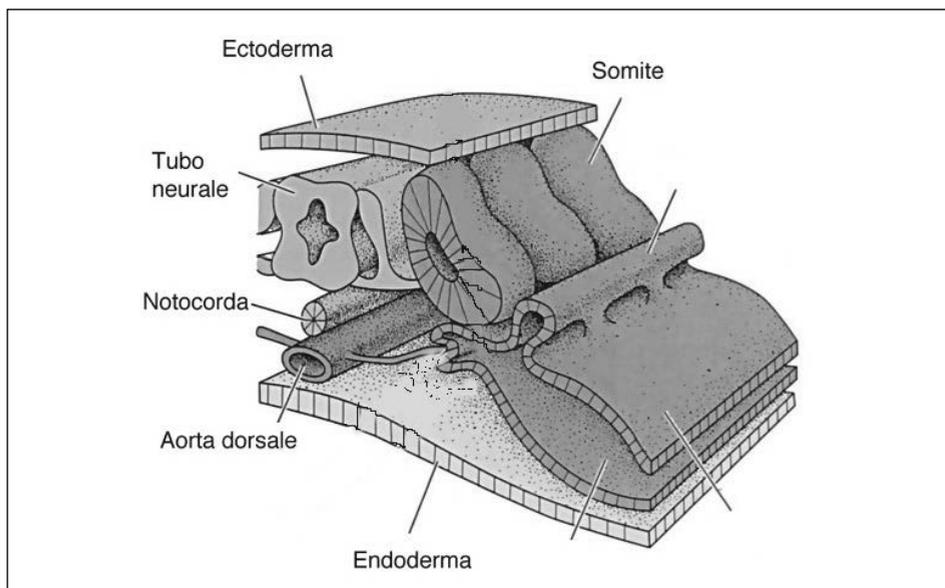


Fig. 1

Embriologia ed Organogenesi delle VADS

Considerando l'ambito di nostro interesse, osserviamo che: alla fine della terza settimana la membrana endo-ectodermica posta all'estremità cefalica dell'intestino anteriore, detto anche **intestino faringeo**, si riassorbe, ponendo così in comunicazione lo **stomodeo** e l'**intestino anteriore**. Detta membrana viene indicata quale **membrana buccofaringea** e quindi la cavità buccale primitiva viene ad essere formata dallo stomodeo ectodermico e dall'estremità cefalica dell'intestino anteriore endodermico. Durante la **IV^a** e la **V^a** settimana di sviluppo si costituiscono una serie di fossette dette **tasche faringee** o **branchiali**, lungo le pareti laterali dell'intestino faringeo. In parallelo alla formazione delle tasche si rendono evidenti sulla superficie esterna dell'embrione quattro incisure indicate quali **solchi branchiali**; come risultato della formazione dei solchi e delle tasche, il tessuto mesodermico che circonda l'intestino faringeo viene gradualmente respinto di lato, per cui si costituiscono gli **archi faringei** o **branchiali**.

ARCHI FARINGEI O BRANCHIALI

Alla **IV^a** settimana circa, i solchi branchiali sono separati da esili protuberanze, gli archi faringei o branchiali. Successivamente ciascuno di questi archi acquista scheletro cartilagineo ed una componente muscolare, come pure arterie e nervi propri. A quattro o cinque settimane

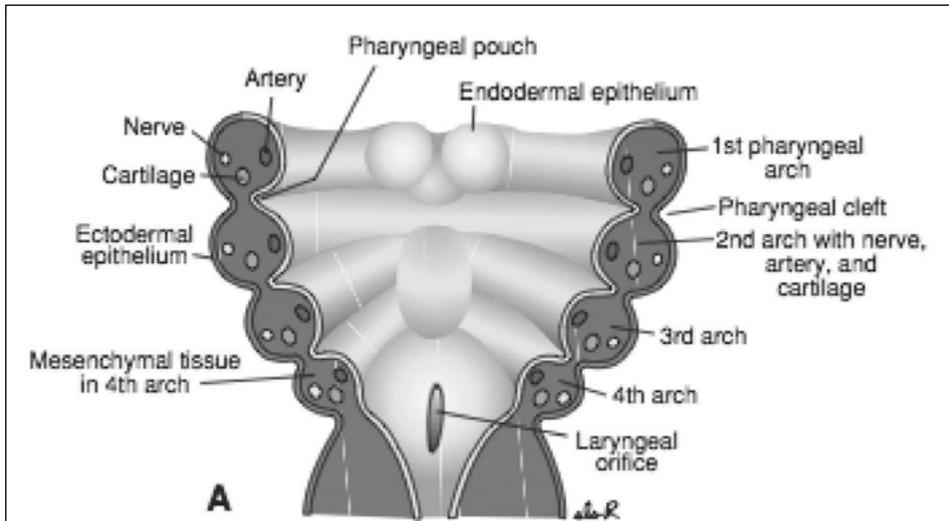


Fig. 2

di sviluppo gli archi branchiali separati da profondi solchi contribuiscono a caratterizzare l'aspetto esterno dell'embrione. La muscolatura propria non sempre si inserisce all'osso o alle cartilagini del proprio arco, ma talvolta migra in regioni circostanti, ma l'origine è sempre reperibile in quanto il corredo nervoso rimane per tutta la vita quello dell'arco di appartenenza.

La maggior parte del distretto cervico-cefalico si forma da queste particolari strutture chiamati archi faringei. Queste strutture simmetriche si compongono di un asse mesodermico circondato esternamente da ectoderma e internamente da endoderma: sono costituiti da estroflessioni (internamente prendono il nome di tasche) alternate a introflessioni (solchi). (Fig. 2)

Gli archi faringei sono teoricamente sei, ma nell'uomo il 5 non si forma quasi mai.

All'interno di ogni arco sono presenti:

- Elemento scheletrico ad ossificazione endocondriale (*derivante dalla cresta neurale*)
- Elemento muscolare (*derivante dai primi somitomeri*)
- Nervo cranico (*insinuatosi dal SNC*)
- Arco arterioso (*aortico*).

PRIMO ARCO

Primo arco o **arco mandibolare**, costituito da un piccolo segmento dorsale noto come *processo mascellare* ed esteso anteriormente ed infe-

riormente alla regione dell'occhio, e di un segmento molto più grande, ventrale, il **processo mandibolare** o **cartilagine del Meckel**. Durante il successivo sviluppo questi 2 *processi* regrediscono e scompaiono fatta eccezione per 2 piccole porzioni coincidenti alle loro estremità dorsali che andranno a formare l'*incudine* ed il *martello*. La mandibola si formerà secondariamente per ossificazione di tipo membranoso del tessuto mesodermico che circonda la cartilagine del Meckel. Un segmento di quest'ultima, preda di metaplasia, formerà il **legamento sfenomandibolare**.

SECONDO ARCO

Secondo arco o **arco ioideo** è formato dalla **cartilagine del Reichert**. Essa da origine alla **staffa** al processo stiloide del temporale, al **legamento stiloideo**, e, nel suo segmento ventrale, al **piccolo corno** ed ai tratti craniali del corpo dell'**osso ioide**.

TERZO ARCO

La cartilagine propria a quest'arco forma i tratti caudali del **corpo** ed il **grande corno** dell'**osso ioide**.

QUARTO, QUINTO E SESTO ARCO

Il componente cartilagineo di questi archi si fonde a formare le cartilagini tiroidea, cricoidea ed aritenoidee della laringe. In particolare il mesoderma del quarto e del sesto arco, insieme, danno origine alla **laringe**, che consiste delle **cartilagini tiroide, cuneiformi, corniculate, aritenoidi e cricoide**. Lo sviluppo della laringe comincia nella **V^a** settimana, sotto forma di un paio di addensamenti mesodermici, chiamati **processi aritenoidei**, che si formano nella regione del sesto arco e all'inizio della **VII^a** settimana iniziano a differenziarsi per formare le **cartilagini aritenoidee**; nello stesso periodo, si differenziano le cartilagini tiroide e cricoide e cominciano a formarsi le cuneiformi e le cuniculate. Le **cartilagini epiglottiche**, invece, non compaiono fino al quinto mese; molto più tardi delle altre cartilagini degli archi faringei. Questo avvalorava l'ipotesi che la cartilagine epiglottica si sviluppi da mesenchima che migra nell'area del quarto arco ben dopo che questo si sia differenziato. Altri Autori riferiscono di aver osservato degli addensamenti di mesenchima dentro un processo epiglottico del quarto arco già alla sesta settimana, sollevando la possibilità che la differenziazione sia semplicemente ritardata rispetto alle altre cartilagini degli archi. Inoltre il mesoderma parassiale di ciascun arco faringeo dà origine ad un gruppo di muscoli funzionalmente connessi. I muscoli, che si formano, sono innervati dal ramo di un nervo cranico

specifico per quell'arco, e ciascun si trascina la propria innervazione mentre migra verso nuove posizioni. Perciò ogni arco è innervato da un nervo cranico, a differenza dei rami sensitivi dei gangli posteriori dei nervi spinali, che originano tutti dalla cresta neurale, alcuni neuroni di nervi cranici, originano da aree specializzate dell'ectoderma note come **placodi ectodermici neurogenici**. Anche lo sviluppo del sistema linfatico, comincia intorno alla fine della V^a settimana di vita, successivamente allo sviluppo del sistema cardiovascolare e origina dal mesenchima embrionale. I capillari linfatici a fondo cieco, le cui pareti si originano dall'aggregazione di cellule mesenchimali, si uniscono a formare una rete di vasi e di sacchi linfatici, che sono correlati con le vene principali. Due sacchi linfatici primari giugulari sono presenti vicino al punto di connessione tra le vene succlavie e le vene cardinali anteriori; altri due sacchi linfatici iliaci sono localizzati nei pressi dell'unione tra le vene iliache e le vene cardinali posteriori, e un sacco linfatico primario retroperitoneale, con annessa cisterna del chilo, si trova sulla parete posteriore dell'addome. Come i vasi linfatici, anche i linfonodi, la milza e i tessuti linfatici sono di origine mesenchimale. I linfonodi derivano dalla trasformazione precoce dei sacchi linfatici, la cui cavità, invasa da cellule mesenchimali che daranno origine alla capsula e al tessuto connettivale, viene suddivisa in seni linfatici. I linfociti presenti nei linfonodi prima della nascita derivano dal timo, ghiandola che si origina dalla trasformazione del terzo paio di tasche branchiali. Successivamente, i linfonodi si formeranno dal differenziamento di cellule mesenchimali dei noduli linfatici, i quali compaiono nel periodo perinatale.

TESSUTO DEGLI ARCHI FARINGEI

Alla fine della IV^a settimana, il pavimento della faringe consiste dei cinque archi branchiali e delle tasche interposte, e comincia lo sviluppo della lingua, quando, il primo arco forma un rigonfiamento mediano chiamato **gemma linguale mediana** e un paio di **gemme linguali distali**, che rapidamente si espandono e continuano a crescere per tutta la vita embrionale e fetale. Il secondo arco, invece, dà origine ad un rigonfiamento mediano del terzo e del quarto arco chiamato **eminenza ipofaringea**, che sarà il terzo posteriore della lingua. Il quarto arco partecipa solo alla formazione di una piccola regione dell'ultima porzione posteriore della lingua. Tutti i muscoli della lingua, eccetto il palatoglosso, sono formati dal mesoderma derivato dai miotomi dei somiti occipitali. L'innervazione dei muscoli linguali è coerente con la loro origine. In definitiva la lingua si sviluppa dagli archi 1°, 3°, e 4° e da mesoderma dei somiti occipitali

Solchi e tasche faringee o branchiali

Come descritto, gli archi faringei sono separati tra loro, all'esterno da solchi faringei e all'interno da tasche faringee. L'embrione umano di 5 settimane è caratterizzato dalla presenza di 4 solchi branchiali dei quali soltanto il primo contribuisce alla sua configurazione definitiva ed è provvisto di cinque paia di tasche branchiali situate lungo la parete laterale dell'intestino faringeo, e convergenti l'una all'altra, ventralmente, verso la linea mediana.

PRIMA TASCA

La prima tasca branchiale forma un diverticolo simile ad uno stelo, il **recesso tubo timpanico** che entra in rapporto con il rivestimento epiteliale del primo solco branchiale. La porzione distale si allarga in una struttura sacciforme, la **cavità timpanica primitiva** o dell'orecchio medio, mentre il segmento prossimale si restringe a formare la **tromba di Eustachio o faringotimpanica**.

SECONDA TASCA

La maggior parte di questa tasca si oblitera. Il rivestimento epiteliale della restante parte prolifera e secondariamente è invasa dal tessuto mesodermico che forma l'abbozzo della tonsilla palatina. Dal terzo al quinto mese la tonsilla è gradualmente infiltrata da tessuto linfatico.

TERZA E QUARTA TASCA TASCA

La terza e la quarta tasca branchiale sono caratterizzate alla loro estremità distale dalla presenza delle cosiddette **ali, dorsale e ventrale**. Durante la **V^a** settimana di sviluppo l'epitelio dell'ala dorsale di questa tasca si differenzia in tessuto paratiroideo, mentre quello dell'ala ventrale forma l'abbozzo del timo. L'ulteriore accrescimento del timo e del tessuto paratiroideo determina l'obliterazione del lume della tasca, ed alla **VI^a** settimana gli abbozzi di queste strutture abbandonano la parete faringea. Il *timo* inizia la sua migrazione in direzione caudo-mediale, stirando con sé la paratiroide. Mentre la porzione principale del timo migra rapidamente verso la sua posizione definitiva nel torace, dove si fonde con l'abbozzo controlaterale, la sua porzione craniale si assottiglia e si allunga, talvolta frammentandosi in aggruppamenti isolati. Questi di solito scompaiono, ma talvolta possono anche persistere incorporati nella ghiandola tiroide come *nidi timici* isolati. Il paratiroideo della terza tasca finalmente giunge nell'area che gli è propria, sulla superficie dorsale della ghiandola tiroide, e, nell'adulto, forma la *ghiandola paratiroide inferiore*.

QUINTA TASCA

Questa è l'ultima delle tasche branchiali a svilupparsi ed è di solito considerata parte della quarta e dà origine al **corpo ultimobranchiale** che più tardi è incorporato nella ghiandola tiroide, dove si differenziano nelle cellule C (**cellule parafolicolari**) che producono calcitonina.

TASCHE FARINGEE DALLA 2^A ALLA 5^A

La seconda tasca faringea dà origine alle tonsille palatine, che derivano dall'endoderma che riveste la seconda tasca faringea e dal mesoderma della seconda membrana faringea e dalle regioni adiacenti del primo e del secondo arco. Lo sviluppo inizia al III mese e prolifera fino a formare dei gettoni endodermici solidi che crescendo nel mesoderma daranno origine allo stroma tonsillare. Successivamente le cellule centrali delle gemme muoiono e si perdono per desquamazione e i gettoni solidi si trasformano in **cripte tonsillari**, che vengono rapidamente infiltrate da tessuto linfoide. Altri piccoli aggregati di tessuto linfatico si formano in tutta la faringe, chiamate **tonsille faringee** e le principali sono: le **adenoidi**, le **tonsille tubariche** e la **tonsilla linguale**.

Massiccio facciale

Tra la IV^a e la X^a settimana si determina la struttura fondamentale del massiccio facciale, grazie alla fusione e allo sviluppo di 5 processi: **prominenza frontonasale**, impari e due **rigonfiamenti** pari, quelli **mascellari** e quelli **mandibolari** del primo arco faringeo (Fig. 3). Questi 5 processi compaiono entro la fine della IV^a settimana e durante la V^a settimana, i 2 processi mascellari aumentano di volume ventralmente e medialmente; mentre contemporaneamente sulla prominenza frontonasale, compaiono un paio di ispessimenti ectodermici chiamati **placodi olfattivi (placodi nasali)**, e cominciano ad ingrandirsi.

Durante la VI^a settimana, al centro di ciascun placode olfattivo l'ectoderma si invagina a formare una **fossetta olfattiva ovale**, dividendo il bordo sollevato del placode nei **processi nasali laterali e mediale**. Il solco fra il processo nasale laterale e la vicina prominenza mascellare è chiamato **solco naso lacrimale**; durante la VII^a settimana il pavimento di questo solco, di origine ectodermica, si invagina formando una struttura tubulare nel mesenchima, chiamata **dotto naso lacrimale** (Fig. 4), che si ossifica quando si ossifica la mascella. Dopo la nascita drena l'eccesso di liquido lacrimale dalla congiuntiva dell'occhio alle fosse nasali. Alla fine della VII^a settimana, le estremità inferiori dei processi nasali si espandono in basso e medialmente e si uniscono a formare il **processo**

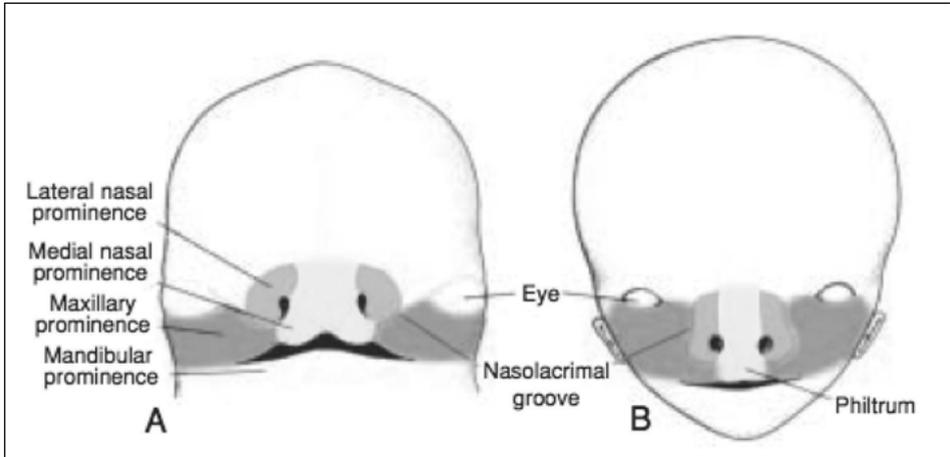


Fig. 3

intermascellare. Processi mascellari e processo intermascellare si fondono insieme e sul labbro superiore, il processo intermascellare dà origine al **filtrato**. Le prominenze mandibolari come le mascellari sono in continuità tra loro, sebbene sembrano separate da una depressione intermandibolare che si riempie durante la IV^a e la V^a settimana per proliferazione del mesenchima fino a formare il labbro inferiore. Nel frattempo, come già detto al 24° giorno si perfora la membrana buccofaringea per formare un'ampia apertura embrionale, a fessura, la **bocca**, che si riduce alle sue dimensioni definitive durante il II mese, quando, la fusione dei processi mascellari e mandibolari laterali, porta alla formazione delle guance. Alla fine della VI settimana, le fossette olfattive, si approfondano e si fondono a formare un ampio sacco nasale ectodermico, il cui pavimento e la parete posteriore, proliferando, formeranno tra la fine della VI^a e l'inizio della VII^a settimana, una piastra ispessita ectodermica che separa il sacco nasale dalla cavità buccale, chiamata **lamina nasale**. In questa lamina si formeranno dei vacuoli che fondendosi con il sacco nasale andranno ad ingrandirlo e ad assottigliarne la stessa per diventare la **membrana buconasale**, che si perfora dando origine ad un'apertura chiamata **coana primitiva**; invece il pavimento della cavità nasale si espande posteriormente al processo intermascellare per formare il **palato primitivo**. Inoltre le pareti medial dei processi mascellari danno origine alle **lamine palatine**, queste crescono verso il basso parallelamente alle superfici laterali della lingua, ma alla fine della IX^a settimana, ruotano in alto e si orientano orizzontalmente, si fondono tra loro e con il palato primitivo, formando in senso ventro-dorsale il **palato secondario**. In seguito, nella parte ventrale, addensamenti

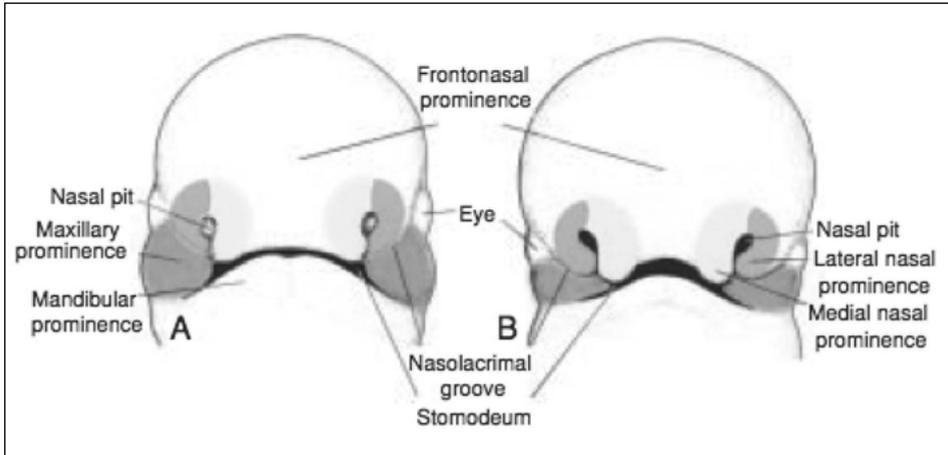


Fig. 4

mesenchimali vanno incontro ad ossificazione endocondrale e formano il **palato duro** che sarà dotato di un'impalcatura ossea; invece, nella parte dorsale del palato secondario, un addensamento di mesenchima miogenico darà origine al **palato molle**. Contemporaneamente alla formazione del palato secondario, l'ectoderma e il mesoderma del processo fronto-nasale e dei processi nasali mediali proliferano e si forma il **setto nasale** che cresce in basso e medialmente e si fonda con la superficie superiore del palato primitivo e del palato secondario e a questo punto la cavità nasale si suddivide in due **fosse nasali**, che si aprono nella faringe dietro al palato secondario attraverso due aperture dette **coane definitive**. Le cavità nasali si estendono entro le ossa e formano delle invaginazioni dette **seni** in numero di 4 paia e prendono il nome di **seni paranasali**: i **seni mascellari**, i **seni etmoidali**, i **seni sfenoidali** e quelli **frontali**. I *seni mascellari* compaiono durante il III mese di vita fetale, si espandono lentamente nelle ossa mascellari, sono piccoli alla nascita e si amplificano durante la fanciullezza. I *seni etmoidali* compaiono durante il V mese di vita fetale, si espandono nel meato medio delle fosse nasali e dentro l'etmoide. La crescita si completa alla pubertà. I *seni sfenoidali* compaiono nel V mese di vita fetale, si estendono all'interno del corpo sfenoidale e continuano ad ingrandirsi fino alla fanciullezza. I *seni frontali* compaiono al quinto sesto anno di vita e si accrescono fino all'adolescenza. Ciascun seno frontale consiste di due cavità separate: una origina per espansione di un seno etmoidale nell'osso frontale e l'altra per invaginazione a carico del meato medio delle fosse nasali. Non si fondono mai tra loro e hanno sbocchi indipendenti.

Bibliografia

- Adamson ED, Gardner RL. Control of early development. British Medical Bulletin 1979;35:113.
- Aldo R, Mirta A, Valentich, Roberto A. Rovasio. Histología y Embriología del Ser Humano, Bases Celulares y Moleculares. Ed Triunfar. Argentina, 2000
- Amato-Bani – Baroni Embriologia umana Editore Idelson Gnocchi.
- Barbieri M., Carinci P. Embriologia editore Ambrosiana
- Keith L. Moore, T.V.N. Persaud, Mark G. Torchia Before we are born 8ª ediz. Elsevier – Saunders
- Keskin G,Ustundag E.A case of congenital bilateral stapes agene- laryngology 1960;71:454-8
- Langman J. “Medical Embryology”. Human Development normal and abnormal. Masson 7ª Edition 1997
- Larsen WJ, Human embryology. Churchill Livingstone Inc., Edinburgh, 1998 Editore Idelson Gnocchi 2002.
- O’Rahilly R, Müller F. Developmental stages in human embryos. Camegie Institution of Washington Publication 637. 1987.
- Sadler TW. Head and Neck. In: Langman’s Medical Embryology (6th ed.)Williams and Wilkins, Baltimore 1990; 297-327.

EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI NON EPITELIALI DELLA TESTA E DEL COLLO

G. Criscuoli, A. Capaldo, S. Desiderio, F. Faiella, R. Palladino

Introduzione

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni e si trovano al 5° posto come frequenza; ogni anno si fa diagnosi di circa 12.000 nuovi casi. Il tasso di incidenza è di 16 casi per 100.000 abitanti in Italia all'anno, mentre nei paesi dell'Unione Europea è pari a 18 casi per 100.000 abitanti.

In Italia i tassi di incidenza sono più elevati nelle regioni settentrionali; l'incidenza è particolarmente elevata in Veneto con un tasso di 48 per 100000 negli uomini e di 8 per 100000 nelle donne.

Il 90% dei tumori maligni della testa e del collo è rappresentato da carcinomi spinocellulari. Il restante 10% è rappresentato da melanomi, linfomi, sarcomi e tumori con diversa istologia.

Sono colpiti più frequentemente gli uomini rispetto alle donne in una proporzione di circa 6 ad 1 e la fascia di età più colpita è quella compresa tra i 50 ed i 70 anni tranne per i tumori delle ghiandole salivari, della tiroide ed i sarcomi che compaiono in età più precoce.

Il 24% di tutti i nuovi casi di tumori maligni della testa e del collo si riscontra in soggetti con età superiore ai 70 anni. Nella popolazione anziana inoltre risultano più colpite le donne rispetto agli uomini.

Le neoplasie non epiteliali della testa e del collo sono un insieme vario di patologie meno comuni ma di significato clinico rilevante nell'approccio alla patologia neoplastica del distretto in questione. Purtroppo la molto minore frequenza rispetto alla patologia epiteliale e l'assenza di protocolli di trattamento univoci si traducono anche in una disponibilità limitata di

Da un punto di vista epidemiologico va detto che in Italia l'attività di registrazione dei tumori su base di popolazione si è sviluppata a partire dalla seconda metà degli anni 70, da iniziative ed interessi locali più che da piani strategici nazionali o regionali. Ciò ha comportato lo sviluppo di registri dei tumori di dimensioni medio-piccole con distribuzione geografica variabile dal nord al sud del paese. Attualmente oltre 15 milioni di cittadini (26% della popolazione) vivono in aree coperte dall'attività dei Registri tumori accreditati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM). La copertura varia: 36% al Nord, 25,5% al Centro e 11,5% nel Sud e Isole (dati 2007). Inoltre va segnalato che nei rapporti sull'incidenza dei tumori elaborati da precisi dati dei registri tumori di popolazione non è agevole spesso reperire informazioni più specifiche relative ai diversi tipi istologici di neoplasie più rare.

dati in letteratura a partire da quelli epidemiologici fino alle caratteristiche cliniche, radiologiche ed all'outcome terapeutico.

Inoltre va detto che il numero e la varietà dei tipi istologici rendono non facile una trattazione completa nei limiti di una relazione, per cui qui si propone una rassegna generale, rimandando ai numerosi testi sull'argomento per approfondimenti.

Tumori dei tessuti molli

Tra i tumori non epiteliali del testa-collo riconosciamo i tumori dei tessuti molli. Anche se i tessuti molli rappresentano una grossa parte del corpo umano, ben il 12%, i tumori che da essi originano sono meno dell'1% di tutti le neoplasie. L'incidenza annuale è approssimativamente 300/100000 nella popolazione generale e le lesioni benigne superano le maligne di circa 100 volte. La maggioranza dei tumori dei tessuti molli si presentano a carico del tronco e delle estremità ma anche la testa ed il collo sono frequentemente interessati. Infatti i sarcomi del distretto testa-collo rappresentano il 15% circa negli adulti ed il 35% nei bambini¹. La classificazione WHO riconosce diversi maggiori tipi istologici: adipocitico, fibroblastico o miofibroblastico, fibroistiocitico, muscolare liscio, muscolare scheletrico, vascolare, perivascolare, condro-osseo, di incerta differenziazione. I tumori di ciascun tipo istologico possono essere a loro volta classificati sulla base del comportamento biologico come benigni, intermedi (potenziale maligno), o maligni. La tabella mostra una suddivisione dei tumori basata sul tipo istologico e sul comportamento biologico (WHO system 2002).²

Per quanto riguarda i sarcomi circa l'80% di essi origina dai tessuti molli mentre il 20% dall'osso. I seni paranasali ed il collo sono il sito di origine più frequente. A differenza del carcinoma squamocellulare lo sviluppo dei sarcomi non è legato al fumo od al consumo di alcool. Alcuni sarcomi sono correlati a sindromi genetiche (es. sindrome di Li Fraumeni, osteosarcoma), esposizioni ambientali (es. radiazioni), condizioni mediche (es. linfedema, angiosarcoma). Quando vengono considerati tutti i siti anatomici il più comune tipo istologico è l'istiocitoma fibroso maligno.

Nel distretto testa-collo il più comune sarcoma nei bambini è il rabdomiosarcoma; negli adulti l'osteosarcoma, l'angiosarcoma, l'istiocitoma fibroso maligno ed il fibrosarcoma. La maggioranza dei sarcomi del testa-collo si presentano con malattia localizzata, nel 10-15% con metastasi regionali. Il più comune sito di metastasi a distanza è il polmone, seguito da fegato e ossa.

I tumori del tessuto adiposo sono il gruppo più numeroso di tumori dei tessuti molli. Si distinguono forma benigne come i lipomi, la lipomatosi,

Histologic Type	Benign	Intermediate, Locally Aggressive	Intermediate, Rarely Metastasizing	Malignant
Adipocytic	Lipoma and its variants (lipoblastoma, hibernoma, lipomatosis)	Atypical lipomatous tumor, well-differentiated liposarcoma	...	Liposarcoma
Fibroblastic/myofibroblastic	Fibromatosis colli, myofibroma, giant cell angiobroma	Desmoid-type fibromatosis	Solitary fibrous tumor, hemangio-pericytoma, inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor)	Fibrosarcoma
So-called fibrohistiocytic	Benign fibrous histiocytoma, diffuse-type giant cell tumor (pigmented villonodular synovitis)	...	Giant cell tumor of soft tissues	Malignant fibrous histiocytoma (undifferentiated pleomorphic sarcoma)
Skeletal muscle	Rhabdomyoma	Rhabdomyo-sarcoma
Smooth muscle	Leiomyoma, angioleiomyoma	Leiomyosarcoma
Vascular	Hemangioma, lymphangioma	Kaposiform hemangioendothelioma	Kaposi sarcoma	Angiosarcoma
Perivascular	Giomus tumor, myopericytoma	Malignant glomus tumor
Chondro-osseous	Soft tissue chondroma	Mesenchymal chondrosarcoma, extraskeletal osteosarcoma
Uncertain differentiation	Mxoma	...	Ossifying fibro-myxoid tumor	Synovial sarcoma, alveolar soft part sarcoma, primitive neuroectodermal tumor, Ewing sarcoma

Tab. 1: Summary of WHO Classification of Soft Tissue Tumors of the head and neck

il lipoblastoma e l'ibernoma, forme maligne come il liposarcoma e forme a malignità intermedia localmente aggressive come il liposarcoma ben differenziato ed il tumore lipomatoso atipico.

I *lipomi* sono i tumori mesenchimali più frequenti rappresentando circa il 16%. Circa il 25% dei lipomi si riscontra nel distretto testa-collo, la maggioranza nel sottocutaneo della regione posteriore del collo. Più raramente si sviluppano nella regione anteriore del collo, in cavità orale, laringe, tonsilla, parotide, ipofaringe, nasofaringe, spazio retrofaringeo. Sono state descritte diverse varianti come il fibrolipoma, il condrolipoma, l'angiolipoma, il sialolipoma.

Il *lipoblastoma* è un raro tumore benigno a rapida crescita che colpisce bambini al di sotto dei tre anni, è associato ad anomalie cromosomiche caratteristiche e ricorre spesso dopo l'asportazione (14%-24%).

L'*ibernoma* è un raro tumore benigno a lenta crescita costituito da grasso bruno che si presenta in persone dai 20 ai 40 anni con lieve predominanza del sesso femminile, più spesso nel collo. È un tumore ipervascolare.

La *lipomatosi* colpisce bambini di circa due anni di età o più piccoli e può interessare la faccia, la cute del cranio (area frontotemporale), la parotide, l'osso, la lingua.³

Il *liposarcoma* è uno dei più comuni tipi di sarcoma dei tessuti molli (secondo solo all'istiocitoma fibroso maligno), rappresenta il 16-18% di tutti i sarcomi dei tessuti molli ed interessa più spesso uomini nella quinta e sesta decade di vita. Solo il 3-6% si presenta nel distretto testa-collo e le sedi più comunemente coinvolte sono la laringe, il collo e le guance. Circa il 4% si evidenzia nel collo. È estremamente raro nei bambini.

I tumori di origine fibroblastica e miofibroblastica sono un gruppo di tumori ampio con vario comportamento biologico e clinico. Rappresentano il 12% circa dei tumori dei tessuti molli in bambini ed adolescenti con il 50% dei casi diagnosticati entro il primo anno di vita ed il 71% entro la prima decade di vita. Il 27% circa sono localizzati nella regione della testa e del collo. Per il 76% circa sono considerati benigni, il 13% ha un comportamento intermedio e l'11% maligno.

La *fibromatosi del collo* o pseudotumore sternocleidomastoideo dell'infanzia è una massa fibrosa benigna localizzata anteriormente nel collo, per lo più a destra, associata a torcicollo, tipica dell'età neonatale (2-3 settimane di vita) e dell'infanzia. La massa aumenta progressivamente di dimensioni nelle successive settimane per poi risolversi spontaneamente durante i successivi 4.8 mesi.

Il *miofibroma* è il tumore fibroso più comune nell'infanzia e si manifesta di solito prima dei due anni di età. Circa un terzo dei fibromi si riscontrano nel distretto testa-collo, più comunemente nella lingua, mandibola,

mascella, mastoide. Le lesioni nel sesso maschile tendono ad essere solitarie laddove nel sesso femminile appaiono spesso multicentriche.

La *fascite nodulare*, massa dovuta a proliferazione fibrosa, è più comune nella seconda fino alla quarta decade di vita ed interessa la testa ed il collo nel 15-20% dei pazienti.

L'angiofibroma a cellule giganti è un tumore benigno che interessa spesso l'orbita ma che può presentarsi anche nella mucosa buccale, nella regione sottomandibolare e nello spazio parafaringeo. Si verifica per lo più in adulti di mezza età (45 anni).

La miosite ossificante è una lesione benigna fibrosa ipercellulare con formazione di osso maturo reattiva ad un trauma dei tessuti molli. Interessa seconda e terza decade di vita ed è descritta nei muscoli temporale, massetere, buccinatore e sternocleidomastoideo.

La *fibromatosi di tipo dermoide* è una lesione fibroblastica localmente aggressiva con potenziale maligno intermedio. Più frequente nella seconda e terza decade di vita, si presenta nella testa e nel collo nel 7-27% dei casi, in sede sovraclavicolare, nel collo ed in sede facciale.

La maggioranza dei tumori solitari fibrosi della testa e del collo originano nelle cavità nasali e nei seni paranasali; sono descritti anche nel rinofaringe, spazi parafaringei e laringe.

Il *tumore miofibroblastico o pseudotumore infiammatorio* più comunemente si presenta in persone di mezza età e senza predilezione di sesso. È il terzo più comune tumore primitivo dell'orbita ed il 6% di tutte le lesioni orbitarie. Lesione extraorbitarie della testa e del collo si riscontrano nelle cavità nasali più frequentemente, quindi nel rinofaringe, base cranica, osso temporale, seno mascellare, laringe, trachea, ghiandola tiroide e ghiandole salivari. Sono descritte forme perineurali (nervi mandibolare ed ipoglosso) ed occlusioni della carotide interna.

Il *fibrosarcoma* rappresenta il 12-19% dei sarcomi dei tessuti molli ed in particolare dall'1 al 3% dei sarcomi dell'adulto e circa l'11-12 % nell'infanzia. Nell'adulto insorge in soggetti tra i 40 ed i 70 anni con predominanza nel sesso maschile. Il 50% delle forme infantili si verifica prima dei due anni di età. Può essere associato a precedenti irradiazioni della testa e del collo. Circa il 10% interessa il testa-collo e si ritrova nelle cavità sino nasali, nella laringe e nel collo^{1,4}.

Per quanto riguarda **le forme fibroistiocitiche** l'*istiocitoma fibroso benigno* può interessare la cute o presentarsi nella variante profonda che interessa i tessuti molli sottocutanei. Quest'ultima è una forma molto rara, l'1% dei tumori istiocitici, e si presenta in adulti maschi al di sopra dei 25 anni. Nel distretto testa collo si verifica nei tessuti sottocutanei o in sede orbitaria; può ritrovarsi anche in sede mandibolare, mascellare o nella fossa pterigopalatina. Trasformazione maligna nell'1% dei casi.

Il tumore a cellule giganti di tipo diffuso o sinovite villonodulare pigmentata è una lesione benigna ma localmente distruttiva che interessa adulti prima dei quarant'anni. La sede testa-collo caratteristica è la giunzione temporomandibolare.

L'istiocitoma fibroso maligno è stato considerato il più comune tipo di sarcoma dell'adulto (20-30%) con frequenza nel testa-collo dell'1-3%; oggi però esso viene incluso nella categoria dei sarcomi pleomorfi indifferenziati e rappresenterebbe circa il 5% dei sarcomi dell'adulto. Solo il 3-10% dei sarcomi pleomorfi indifferenziati si ritrovano nella regione della testa e del collo e l'incidenza ha il suo picco nella sesta-settima decade di vita, più frequentemente nel maschio. Più comunemente sono localizzati nella regione sino nasale (46%), nei tessuti molli della faccia e del collo (38%), nella cavità orale (8%) e nelle ossa craniofacciali (8%); nelle ghiandole salivari. Tali tumori hanno un tasso di recidiva locale dal 19 al 31% ed un tasso di metastasi dal 31 al 35%. Le sedi di metastasi sono i polmoni (90%), le ossa ed il fegato; i linfonodi dal 4 al 17%. Come il fibrosarcoma sono associati ad irradiazione progressa⁵.

Tra i **tumori del muscolo scheletrico** si riconoscono il raddomioma ed il raddomiosarcoma.

Il *raddomioma* si presenta nella sua forma comune cardiaca ed in una rara forma extracardiaca, benigna, che si riscontra nella testa e nel collo dal 70 al 90% dei casi. Il raddomioma dell'adulto colpisce uomini nella quinta decade di vita e si ritrova spesso nella laringe, nel faringe e nella cavità orale. Il tipo fetale è composto da cellule muscolari scheletriche immature ed è diagnosticato in maschi intorno ai quattro anni di vita; è localizzato nel tessuto sottocutaneo con predilezione per la regione retroauricolare.

Il *raddomiosarcoma* origina da cellule mesenchimali indifferenziate ed è il più comune sarcoma dei tessuti molli nei bambini. Rappresenta il 19% di tutti i sarcomi e si presenta nella prima e seconda decade di vita. L'80% dei raddomiosarcomi si verifica in bambini al di sotto di 12 anni, trattandosi della settima più comune forma di tumore maligno in pediatria. C'è una lieve predominanza nel sesso maschile 1.5:1 ed interessa più la razza bianca. Se ne riconosce un tipo embrionale che colpisce i bambini più piccoli (70%) e che è associato ad una prognosi migliore, un tipo alveolare che colpisce i bambini più grandi e che è associato ad una prognosi peggiore (15%), un tipo pleomorfo, più raro, che compare di solito negli adulti e presenta una cattiva prognosi. Circa il 40% dei casi di raddomiosarcoma si presentano nel distretto testa-collo. Si distinguono lesioni parameningee (50%) che compaiono in sedi che hanno relazioni anatomiche con le meningi come il rinofaringe e le cavità nasali, l'orecchio medio e la mastoide, i seni paranasali, le fosse

pterigopalatina ed infratemporale; la prognosi è cattiva in queste forme. Quindi lesioni non parameningee (25%) ed orbitali (25%). Il rhabdomyosarcoma è aggressivo, dà metastasi cervicali nel 10-20% dei casi e metastasi a distanza nel 15% dei casi al momento della diagnosi; erode inoltre l'osso.^{1, 6}

I leiomiomi, esclusi cutanei ed uterini, sono rari nei tessuti molli profondi e si presentano nelle estremità ed in addome.

L'*angioleiomioma* o *leiomioma vascolare* si manifesta in donne tra i 30 ed i 60 anni di età. Circa l'8,5% si presenta nella regione del testa-collo, per lo più a carico della cavità orale, delle labbra, orecchio, regione sottomandibolare, cavità nasosinusal, laringe, spazio masticatorio.

Il *leiomyosarcoma* è un tumore maligno di alto grado e rappresenta il 6% circa di tutti i sarcomi dei tessuti molli. Insorge in media intorno ai 50 anni ed interessa il distretto testa-collo tra il 3 ed il 10% dei casi. Le sedi più interessate sono le cavità nasali ed i seni paranasali. Seguono la cute, l'esofago cervicale e la laringe.^{1, 7}

Tumori vascolari

L'*emangioma infantile* è il più comune tumore vascolare e si presenta principalmente nel testa-collo senza differenze di sesso, nella prima infanzia, con rapido aumento nelle dimensioni durante il primo anno di vita e successiva involuzione lenta nel corso degli anni. Circa il 20% dei bambini hanno emangiomi multipli.

L'*emangioma delle ghiandole salivari* rappresenta circa lo 0,4% dei tumori salivari ed interessa quasi esclusivamente la parotide. Le lesioni possono presentarsi a qualsiasi età ma due terzi dei casi si verificano nelle prime due decadi di vita. Sono due volte più frequenti nel sesso femminile.⁶

Il *sarcoma di Kaposi* è un tumore vascolare maligno multicentrico. La maggior parte di quelli che si presentano nel testa-collo sono AIDS-correlati. Il coinvolgimento cutaneo è presente nel 66% dei casi; quello mucoso orale, faringeo, laringeo e nasale nel 56% dei casi. L'interessamento linfonodale è visto nel 13% dei casi.

L'*angiosarcoma* non ha limiti di età ma è più comune nei pazienti anziani, in particolare nella settima decade di vita ma comunque dai 50 ai 70 anni. Il rapporto maschi/femmine è 3:1. Rappresenta meno dell'1% di tutti i sarcomi e si origina dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni o linfatici (emangiosarcoma o linfangiosarcoma) ma spesso la cellula di origine non può essere determinata con certezza per cui si parla di angiosarcoma. Circa la metà di queste neoplasie si presenta nella testa e nel collo, a livello dello scalpo e della faccia.

Il linfedema di lunga durata e precedenti irradiazioni sono condizioni associate all'angiosarcoma.⁸

I tumori dei periciti includono il tumore glomico ed il miopericitoma. I tumori glomici rappresentano meno del 2% di tutti i tumori dei tessuti molli e sono caratteristici delle estremità. È ben descritta una forma nasosinusale che si presenta in entrambi i sessi, in tutte le età con picco d'incidenza nella settima decade di vita.⁹

L'*emangiopericitoma* è raro, meno dell'1% dei tumori vascolari, e si origina dai periciti vascolari di Zimmerman (capillari e venule post-capillari). L'emangiopericitoma si distingue dall'angiosarcoma per la natura mesenchimale dei periciti che hanno capacità di differenziazione in senso muscolare. Circa il 15-30% degli emangiopericitomi si presentano nella testa e nel collo; il tratto nasosinusale è la sede più comune. Non c'è predilezione di sesso ed il 90% si presenta in persone di età dai 50 ai 70 anni; il 10% si ritrova in bambini.

Le caratteristiche clinicopatologiche dei tumori dei tessuti molli rinofaringei sono sovrapponibili a quelle delle neoplasie del tratto aerodigestivo. L'angiofibroma rinofaringeo però tipicamente si presenta nel rinofaringe. Tale neoplasia mesenchimale riccamente vascolarizzata si presenta nel maschio e rappresenta <1% di tutti i tumori del rinofaringe. Sono colpiti bambini, adolescenti e giovani adulti con un picco nella seconda decade di vita, in particolare individui di pelle chiara^{6, 10, 11}.

Tra i **tumori condro-ossei** dei tessuti molli il *condroma* è una neoplasia benigna che forma cartilagine e che raramente si presenta nel testa-collo a carico di collo, lingua, parotide, spazio parafaringeo. Si può presentare in ogni età. Il *condrosarcoma mesenchimale* è raro e può insorgere a qualsiasi età ma soprattutto nelle seconda e terza decade di vita. Nel testa-collo sono coinvolte le ossa cranio-facciali¹².

Il *Condrosarcoma* origina prevalentemente dalla cartilagine ialina ossificata. Circa il 5-10 % dei chondrosarcomi sono localizzati nel testa-collo; essi possono coinvolgere la laringe, il mascellare, la mandibola e la base del cranio. Le neoplasie cartilaginee costituiscono lo 0,07-0,2 % di tutti i tumori laringei. Il condrosarcoma è il più comune tipo di sarcoma laringeo, ne rappresenta infatti il 75%, e si verifica in persone di 60-65 anni in media alla diagnosi (dai 60 ai 90 anni). Le lesioni laringee sono prevalenti nel maschio (M/F 3:1), per altri siti non c'è predilezione di sesso. A sede laringea la cricoide è più frequentemente coinvolta, in particolare posteriormente e posterolateralmente. La cartilagine tiroide segue per frequenza di coinvolgimento. Raro l'interessamento dell'epiglottide^{12, 13}.

Tra i **tumori di incerta differenziazione** ricordiamo il mixoma ed il sarcoma sinoviale. Il *mixoma intramuscolare* è una lesione rara del testa-collo. Spesso lo si ritrova in donne dai 40 ai 60 anni di età ed interessa i

muscoli dello spazio masticatorio, il muscolo scaleno ed i muscoli paraspinali posteriori.

Il *sarcoma sinoviale* rappresenta il 7-10% di tutti i sarcomi e circa il 3% origina nel testa-collo tra i 15 ed i 40 anni di età nel sesso maschile. L'ipofaringe è la regione usualmente coinvolta. Seguono per frequenza lo spazio masticatorio e parafaringeo, il retrofaringe, la regione nasosinusale.

Il *sarcoma alveolare delle parti molli* (ASPS) è un raro tumore, costituendo meno dell'1% dei sarcomi. Il coinvolgimento del testa-collo si riscontra nel 27% dei casi e le sedi più interessate sono l'orbita e la lingua. La maggioranza dei pazienti sono di età inferiore ai 40 anni. Il rapporto femmine-maschi è 2:1. Viene considerato la variante maligna del tumore a cellule granulari che si ritiene si origini dalle cellule di Schwann e non da altre cellule dei tessuti molli come si è ritenuto per il passato.⁶

Il sarcoma di Kaposi nella variante classica rappresenta meno dell'1% di tutte le neoplasie e colpisce uomini tra i 50 ed i 70 anni di età. Solo il 10% interessa il testa-collo, sedi cutanee. Il sarcoma di Kaposi è associato con linfomi, leucemia e disordini autoimmuni. In pazienti con AIDS il testa-collo è coinvolto in più del 50% dei casi, più spesso a carico della cute, seguita dalla mucosa per lo più del palato.⁶

Tra i **sarcomi di origine ossea** l'*osteosarcoma* è la seconda più comune neoplasia scheletrica dopo il mieloma multiplo con un'incidenza di 1/100000. È il più comune sarcoma dell'osso, rappresenta il 5% dei tumori primitivi della testa e del collo e coinvolge secondariamente tali regioni in circa il 10 % dei casi riportati. Le sedi più frequentemente coinvolte sono la mandibola e l'osso mascellare, seguiti dai seni paranasali e dalla base cranica. In queste sedi il picco di incidenza è tra i 20 ed i 40 anni, più spesso nel maschio, a differenza delle forme che interessano le ossa lunghe che si verificano in età più precoce (10-20 anni). È riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 43% nella forma a carico delle ossa mascellari e del 9% in caso di interessamento della base cranica (forma associata con alta incidenza di recidive locali e di metastasi a distanza).

Il *sarcoma di Ewing* è un tumore maligno primitivo dell'osso di derivazione neuroectodermica. Rappresenta il 4-7% di tutti i tumori primitivi dell'osso ed il secondo più comune tumore maligno dell'osso nei bambini. Solo il 3% dei casi di sarcoma di Ewing osseo origina nella testa e nel collo, prevalentemente nel cranio e nella mandibola. La forma extraossea (4-7% di tutti i casi di sarcoma di Ewing) interessa il testa-collo primitivamente nel 18% dei casi. Nel testa-collo non c'è preferenza di sesso. L'età di insorgenza è 30 anni o meno. I tassi di sopravvivenza nei pazienti con sarcoma di Ewing della testa e del collo, in particolare in sedi come le ossa mascellari, sono significativamente migliori rispetto ad altre sedi.

Il Cordoma, tumore maligno a basso grado di origine dalla notocorda, rappresenta il 4% dei tumori maligni dell'osso. Circa un terzo coinvolge la base cranica ed una piccola parte interessa il rinofaringe ed i seni paranasali. Ha predilezione per il sesso maschile e per l'età adulta ma anche bambini possono esserne affetti⁶.

Tumori ematolinfoidi

I linfomi maligni rappresentano il 5% delle neoplasie maligne del testa-collo. I linfomi non Hodgkin possono coinvolgere i linfonodi del distretto in esame come parte di una malattia sistemica ed infatti il 40-60% dei pazienti con linfomi non-Hodgkin del testa-collo presentano malattia sistemica. Dal 25 al 50% dei linfomi NH del testa-collo coinvolge sede extranodali. Il più comune tipo di linfoma è il *linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B (diffuse large B-cell lymphoma)* che solitamente interessa l'anello del Waldeyer, i seni paranasali, la mandibola e la mascella. Anche il *linfoma MALT o linfoma di tipo MALT a cellule B della zona marginale extranodale* ed il *linfoma di tipo nasale a cellule T/ natural Killer extranodale* si ritrovano spesso a carico del testa-collo. In particolare la regione della testa e del collo è il secondo sito più comune di insorgenza del linfoma MALT (30%) dopo il tratto gastrointestinale(50%). Il linfoma MALT interessa spesso gli annessi oculari, le ghiandole salivari e la tiroide. Il linfoma a cellule T/NK interessa per lo più le cavità nasali e meno frequentemente la cavità orale. Il linfoma di Burkitt di tipo endemico (tipo africano) interessa solitamente la mascella e la mandibola. Il linfoma di Hodgkin coinvolge per lo più i linfonodi cervicali e raramente si presenta in sedi extranodali^{14, 15}.

Tra i linfomi extranodali della testa e del collo quelli **dell'Anello del Waldeyer** rappresentano il 15-20% di tutti i linfomi e circa il 50% dei linfomi extranodali del testa-collo. Colpiscono adulti di mezza età, prevalentemente maschi. Più del 50% sono a carico della tonsilla; altre sedi sono il rinofaringe e la base della lingua. Si tratta di linfomi NH per l'80-90% e del tipo DLBCL per lo più. Il linfoma di Hodgkin è veramente raro in queste sedi¹⁶.

La seconda sede per frequenza sono **l'orbita e le strutture annessiali dell'occhio**. I linfomi rappresentano il 10% dei tumori in queste sedi e colpiscono adulti anziani, più spesso donne. In circa il 70% dei casi è coinvolta l'orbita, nel 20% la congiuntiva; nel 15% dei casi l'interessamento è bilaterale. Il linfoma MALT è il tipo più comune in queste sedi^{17, 18}. I linfomi delle **ghiandole salivari** rappresentano circa il 3% dei tumori delle ghiandole salivari. La ghiandola parotide è la più interessata (80%),

seguita dalla sottomandibolare (16%), sottolinguale (2%) e dalle ghiandole salivari minori (2%). La maggioranza dei pazienti sono nella sesta decade di vita e più ghiandole (soprattutto bilateralmente), sono coinvolte in circa il 10% dei casi.

I linfomi NH delle ghiandole salivari sono il 5% di tutti i linfomi extranodali primitivi. La maggioranza dei linfomi NH delle ghiandole salivari sono linfomi a cellule B.

Il linfoma extranodale a cellule B–zona marginale, di tipo MALT, è probabilmente il più comune che origina dalle ghiandole salivari. Si tratta di un linfoma di basso grado che origina nel MALT e che si sviluppa spesso nel contesto di una scialoadenite linfoepiteliale in pazienti con sindrome di Sjogren. Il linfoma di tipo MALT ha tendenza a rimanere localizzato per lungo tempo in sede parotidea. La prognosi è molto favorevole. Il linfoma diffuso a larghe cellule B rappresenta circa il 15% di tutti i linfomi NH delle ghiandole salivari, è infiltrativo ed alcuni casi si origina per trasformazione da un tipo MALT. Sono riportati rari casi di linfoma a larghe cellule anaplastico, linfoma a cellule T e linfoma extranodale a cellule NK/T di tipo nasale. Rari casi di NHL originati da tumori di Warthin pure sono stati descritti, nella variante di linfoma follicolare; in questi pazienti va indagata sempre una malattia generalizzata.¹⁹

Il linfoma di Hodgkin coinvolge raramente le ghiandole salivari (4% dei linfomi primitivi), per lo più la parotide. Alcuni linfomi di Hodgkin si originano dai linfonodi intraparotidei e non sono quindi forme propriamente extranodali primitive del tessuto ghiandolare.

Raramente un linfoma di Hodgkin può originare da un tumore di Warthin. I linfomi maligni rappresentano il 4-5% di tutti i tumori della **ghiandola tiroide**. Le donne sono più comunemente affette rispetto agli uomini con un rapporto uomini/donne di 1:3 o 1:4. La causa di tale associazione sarebbe la maggiore frequenza della tiroidite di Hashimoto nel sesso femminile essendo i pazienti affetti da tale patologia a rischio di sviluppare un linfoma della ghiandola circa 70 volte più elevato rispetto alla popolazione generale. Si tratta generalmente di adulti di età superiore a 50 anni. I tipi istologici sono il linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B e, molto meno frequentemente, il linfoma MALT. Raro il classico linfoma di Hodgkin nella variante sclerosi nodulare. Va inoltre ricordato che fino al 20% dei linfomi tiroidei sono risultato di interessamento secondario della ghiandola da parte di linfomi sistemici tipo variante follicolare^{20, 21}.

Le malattie linfoproliferative del **rinofaringe, cavità nasali e seni paranasali** sono meno comuni, rappresentando meno del 5% dei linfomi extranodali.

Il linfoma maligno è la seconda neoplasia più comune delle **cavità nasali e dei seni paranasali** dopo il carcinoma a cellule squamose. Rappre-

	Primary in nasal cavity		Primary in paranasal sinuses	
	NK/T or T-cell lymphomas	B-cell lymphomas (mostly DLBCL)	NK/T- or T-cell lymphomas	B-cell lymphomas (mostly DLBCL)
Asian series	71%	29%	18%	82%
Western series	54%	46%	25%	75%

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma

Tab 2: Non-Hodgkin lymphomas in the nasal cavity or paranasal sinuses: differences in distribution according to cell lineage.⁶

senta circa il 14% di tutte le neoplasie maligne della sede in esame. Il più comune linfoma NH delle cavità nasali è il linfoma extranodale di tipo nasale a cellule NK/T, soprattutto nella popolazione asiatica e nei latini americani. In queste popolazioni infatti la maggior frequenza di questo linfoma rende ragione della maggiore prevalenza rispetto ai caucasici dei linfomi nasali in genere. Altri linfomi a cellule T possono presentarsi nelle cavità nasali come il linfoma anaplastico a larghe cellule. Nei seni paranasali si ritrovano più spesso linfomi a cellule B come il linfoma diffuso a grandi cellule di tipo B (DLBCL), il più comune. Altri linfomi a cellule B che coinvolgono la regione sino nasale sono il linfoma di Burkitt, il linfoma follicolare, il linfoma di tipo MALT ed il linfoma a cellule mantellari. Nel caso del linfoma extranodale di tipo nasale a cellule NK/T il rapporto maschi/femmine è di 3:1 con età media di 53 anni. I pazienti con DLBCL sono generalmente più anziani (età media 63 anni) con rapporto maschi/femmine 1,2:1. I bambini raramente presentano linfomi non Hodgkin, il tipo più comune è il linfoma di Burkitt.

Il linfoma di Hodgkin solo raramente mostra un coinvolgimento primitivo del **rinofaringe** e la maggioranza dei casi sono associati all'Epstein-Barr virus.

Il linfoma NH primitivo del rinofaringe rappresenta il 2,5% di tutte le forme extranodali. In molti casi il simultaneo coinvolgimento del rinofaringe e delle cavità nasali non consente una precisa determinazione del sito di origine del tumore. La maggioranza dei casi sono linfomi diffusi a larghe cellule di tipo B. In Asia invece questi ultimi rappresentano il 50-60% dei casi per la più alta frequenza dei linfomi extranodali a cellule NK/T di tipo nasale e di linfomi a cellule T periferici. Nei linfomi a cellule B il rapporto maschi/femmine è 1,2:1 con età media 63 anni, nei linfomi a cellule NK/T il rapporto M/F è 3:1 con età media 53 anni. Casi di linfoma di Burkitt interessano bambini e giovani adulti^{22, 23}.

In questa sede citiamo il **plasmocitoma extramidollare**, una lesione costituita da cellule plasmatiche monoclonali che origina fuori dall'osso

Site	Frequency
Nasal cavity	28%
Paranasal sinuses	22%
Nasopharynx	22%
Tonsil	7%
Larynx	5%
Pharynx	5%
Soft palate	3%
Salivary gland	2%
Thyroid	1%
Tongue	1%
Gingiva	1%
Cervical lymph node	1%
Miscellaneous sites, e.g.,trachea, subcutaneous tissue	2%

Tab. 3: Extramedullary Plasmacytoma⁶.

e dal midollo osseo in pazienti che non sono affetti da mieloma multiplo. Rappresenta circa il 3% di tutti i tumori delle cellule del sangue. La più frequente sede di tale tumore nel testa-collo sono le cavità nasali, i seni paranasali ed il rinofaringe (vedi tab 3). l'età media di insorgenza è 60 anni (range tra 34 e 78) con un rapporto maschi/femmine di 4:1⁶.

I Linfomi Non Hodgking **del cavo orale e dell'orofaringe** si presentano a livello del palato, della lingua, del pavimento della bocca, della gengiva, della mucosa buccale, delle labbra, delle tonsille palatine, della tonsilla linguale e dell'orofaringe. La tonsilla palatina è la più colpita seguita da palato, gengiva e lingua.

Si riconoscono vari tipi di linfoma primario (tab 4).

Il linfoma NH è il secondo tumore maligno più comune della cavità orale ma incide solo per il 3,5% dei tumori maligni orali. Tra i linfomi NH della cavità orale e dell'orofaringe circa il 70% interessa le tonsille. La maggioranza dei pazienti sono in sesta-settima decade di vita anche se tutte le età sono interessate, anche i bambini. Il linfoma di Burkitt colpisce sia i bambini che gli adulti. Soggetti immunodepressi vengono colpiti dalla malattia in età più giovane.

Per quanto riguarda il linfoma di Hodgkin ricordiamo che si tratta di una malattia ad interessamento essenzialmente linfonodale. La rara presen-

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)	64%
Mantle cell lymphoma	10%
Follicular lymphoma	8%
Extranodal marginal zone	
B-cell lymphoma of MALT type*	6.5%
T-cell lymphoma (including anaplastic large cell lymphoma)	6.5%
Burkitt lymphoma	5%

Tab. 4: Frequency of the various types of primary lymphoma of the tonsil.

tazione extranodale si ritrova comunemente nella tonsilla palatina. Altri siti riportati di malattia sono la cresta alveolare della mandibola e la gengiva mascellare⁶.

I linfomi maligni della **laringe** sono rari, rappresentando meno dell'1% dei tumori laringei. Si tratta per lo più di plasmocitoma, linfoma tipo MALT e linfoma diffuso a larghe cellule B. Raro il linfoma extranodale di tipo nasale a cellule NK-/T-cell. Più frequentemente è coinvolta la porzione sovraglottica, in particolare l'epiglottide e la plica ariepiglottica. Il plasmocitoma interessa di solito l'epiglottide²⁴.

Esistono infine specifici tipi di **linfoma cutaneo** che hanno una predilezione per la testa ed il collo, in particolare per lo scalpo. Si tratta di linfomi cutanei centrollicolari, varianti cutanee del linfoma tipo MALT, linfoma diffuso a larghe cellule B e linfomi linfoblastici da precursori delle cellule B. Vanno sempre escluse accuratamente forme sistemiche prima di porre diagnosi di linfoma primitivo cutaneo.

Melanomi

Approssimativamente il 15-20% di tutti i melanomi maligni origina nel comparto testa-collo e di questi più dell'80% sono di origine cutanea. Del restante 20% circa la maggioranza sono oculari.

I melanomi mucosi rappresentano circa l'1,7-3% dei melanomi primitivi e per il 55% hanno sede nel testa-collo.

Il 10-20% dei melanomi cutanei sono a sede testa-collo e si presentano per lo più sul volto (70-90%), più spesso alla guancia; il collo (7%) e lo scalpo (3%) sono sedi meno frequenti; il melanoma dell'orecchio esterno rappresenta il 7%.

Le sedi mucose interessate del distretto ORL sono le cavità nasali (55%), i seni paranasali (15%), la cavità orale (25%); altre sedi minori sono il faringe, la laringe, l'esofago (0,5-3%).

Il melanoma desmoplastico rappresenta meno dell'1% dei casi di melanoma ed il 75% di queste lesioni si presenta nel testa-collo.

Il melanoma mucoso, in particolare a carico del cavo orale, è particolarmente frequente in Giappone.

Anche se i melanomi maligni di tutti i siti cutanei sono lievemente più comuni nelle donne, nel caso del testa-collo tali neoplasie sono due volte più frequenti nell'uomo. Inoltre nel distretto in studio l'età media di insorgenza è leggermente più alta. Nei bambini i melanomi del testa-collo sono molto rari ed usualmente sono associati con nevi giganti congeniti^{25, 26, 27}.

I melanomi mucosi maligni **nasosinusal**i sono rari, meno dell'1% di tutti i melanomi e < del 5% di tutti i tumori della regione nasosinusale.

Entrambi i sessi sono egualmente affetti e pare ci sia una maggiore incidenza nei giapponesi. Ne sono affetti soggetti anziani dai 50 agli ottanta anni di età, più frequentemente settantenni.

Fattori eziologici sarebbero il fumo di tabacco e la formaldeide. Le cavità nasali sono affette più frequentemente ed i tumori più grandi possono coinvolgere più seni paranasali fino alla base cranica. Al momento della diagnosi il 70-80% sono localizzati, il 10-20% presentano metastasi linfonodali ed il 10% metastasi a distanza^{28, 29}.

Il melanoma maligno mucoso primitivo della **laringe** è una neoplasia di origine dalle creste neurali a partire dai melanociti, estremamente rara e più comune negli uomini (80%). L'età di comparsa è compresa tra 35 ed 86 anni con maggiore frequenza nella sesta e settima decade di vita. Più del 60% sono a sede sovraglottica; più raro l'interessamento della regione glottica e della commissura posteriore (30) (31).

La prevalenza nel distretto testa-collo dei melanomi mucosi è circa l'1% di tutti i melanomi; il 50% origina nella cavità orale. Comunque i melanomi della **mucosa orale** rappresentano solo lo 0,5% delle neoplasie maligne orali.

L'incidenza annuale negli USA è di circa lo 0,02 per 100.000, ma il melanoma della mucosa orale sarebbe il più comune melanoma in altri paesi del mondo come il Giappone.

L'età media di insorgenza è 55 anni ma con una distribuzione di età uniforme dai 20 agli 80 anni. Nei bambini è veramente raro. Non c'è chiarezza riguardo al sesso più colpito; in alcuni studi c'è una maggiore frequenza della malattia nel sesso maschile.

L'80% dei casi di melanoma orale origina dal palato e dalla gengiva mascellare; altri siti sono la gengiva mandibolare, il pavimento della bocca, la mucosa buccale e la lingua.

Le lesioni orali sono di solito avanzate alla diagnosi con più del 75% dei pazienti con metastasi ai linfonodi cervicali ed il 50% con metastasi a distanza (polmone o fegato)³².

Tumori del sistema nervoso della testa e del collo

Il sistema nervoso presenta diversi tipi di cellule, i neuroni, le cellule gliali del sistema nervoso centrale, le cellule di Schwann e le cellule satelliti dei gangli del sistema nervoso periferico. I tumori del tessuto nervoso originano dalla guaina dei nervi periferici, dalla neuroglia e dalle stesse cellule nervose immature (elementi neuroectodermici). La maggioranza dei tumori neurogenici che originano nella testa e nel collo sono benigni e le neoplasie maligne generalmente hanno una propensione per l'invasione locale piuttosto che per metastasi regionali o a distanza.

In letteratura si possono reperire diverse classificazioni, la seguente (tab. 5) è indicativa della varietà di neoplasie descritte.

Il *Glioma nasale* è una massa di tessuto neurogliale eterotopico presente nel naso od intorno ad esso. È presente spesso alla nascita ed il 90% dei casi sono diagnosticati dai due anni di vita. Entrambi i sessi sono affetti in egual misura. Nel 60% dei casi è sul dorso del naso, nel 30% nelle cavità nasali, nel 10% dei casi in entrambe le sedi.

Lo *Schwannoma benigno* o neurilemmoma si presenta nel distretto testa-collo in circa il 25-45% dei casi, più frequentemente in sede laterale nel collo. I nervi comunemente coinvolti sono le radici spinali e cervicali, il simpatico, i nervi vaghi. Sedi meno coinvolte sono la cavità orale, per lo più la lingua, i seni paranasali (seno mascellare ed etmoide), cavità nasali, rinofaringe, orbita, spazio parafaringeo, laringe. L'età di insorgenza è tra i 20 ed i 30 anni con uguale incidenza nei due sessi.

Il *Neurofibroma plessiforme* si presenta in bambini di 10 anni di età in media, con rapporto M/F 3:2, quasi esclusivamente in pazienti con neurofibromatosi di tipo 1. Dal 14 al 40% dei casi si presenta nel distretto testa-collo. Collo, scalpo, lingua, nervi maggiori, orbita, laringe, seni paranasali, ghiandole salivari sono le sedi interessate.

Il *Neurofibroma diffuso* coinvolge il tessuto sottocutaneo con elevazione a placca della cute in bambini e giovani adulti, di solito nella testa e nel collo. Molto raro in altre sedi.

La *Neurofibromatosi di tipo 1* è uno dei più comuni disordini autosomici dominanti con frequenza 1:4000. Circa il 40% dei pazienti manifesta la patologia prima di un anno di vita e solo l'8% dopo i 25 anni di età. C'è eguale distribuzione nei sessi. È caratterizzata da un'alta incidenza di neurofibromi a carico della testa e del collo (dal 14 al 37%).

La *Neurofibromatosi di tipo 2* è un disordine autosomico dominante caratterizzato da un'alta incidenza di schwannomi vestibolari bilaterali, di schwannomi di altri nervi cranici e periferici ed altri tumori benigni intracranici e spinali. Di solito tale patologia si manifesta nella prima e seconda decade di vita.

1. Nasal glioma/ Heterotopic central nervous system tissue	
2. Traumatic neuroma	
3. Peripheral nerve sheath tumors	
a. neurilemoma/benign schwannoma	g. acoustic neuroma (unilateral)
b. neurofibroma	h. mucosal neuroma
c. plexiform neurofibroma	i. perineurioma
d. diffuse neurofibroma	l. granular cell tumor
e. neurofibromatosis 1	m. palisaded encapsulated neuroma
f. neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neuroma)	
4. Meningioma	
5. Paraganglioma	
a. carotid body	d. laryngeal
b. jugulotympanic	e. other sites (orbital, thyroid, nasal)
c. vagal	
6. Malignant peripheral nerve sheath tumor /Malignant Schwannoma/Neurofibrosarcoma	
7. Olfactory neuroblastoma	
8. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy	
9. Ewing's Sarcoma and Primitive neuroectodermal tumor/Peripheral neuroepithelioma	
Da: Leon Barnes "Surgical Pathology of the Head and Neck", Second Edition. Volume 2., modificato.	

Tab. 5

Il *neurinoma dell'acustico* è la più comune neoplasia dell'osso temporale. Lo schwannoma vestibolare monolaterale rappresenta il 5-10% di tutti i tumori intracranici. Si pone diagnosi solitamente nella quinta o sesta decade di vita o in persone più giovani ma di solito in associazione con la neurofibromatosi di tipo 2³³.

Piccoli *neuromi mucosi* multipli a carico del tratto aerodigestivo (soprattutto cavità orale – lingua e labbra) sono descritti costantemente nel contesto sindromico della MENIIB, insieme al feocromocitoma ed al tumore midollare della tiroide. Congiuntiva, bronchi, lingua e rettosigma sono sedi in cui rari casi di neuromi mucosi solitari sono stati riscontrati⁶.

Il *tumore a cellule granulari*, prima detto mioblastoma a cellule granulari, è considerato oggi una neoplasia benigna che si origina da cellule di Schwann. Sono più colpite le donne, nella quarta-sesta decade di vita. Nel 50% dei casi è colpita la lingua, riferendosi a tutto il corpo⁶.

Il *neuroma a palizzata incapsulato (PEN)* o neuroma circoscritto solitario è una neoplasia benigna neurale attualmente considerata il più comune

tumore dei nervi superficiali della testa e del collo, tenuto conto comunque della rarità dei tumori neurali in questa sede. Si riscontra più frequentemente nella regione nasale e mediofaciale ma anche in sede orale, a livello del palato duro. Ne sono affetti individui dai 50 ai 70 anni di età^{34, 35}. Il tumore maligno delle guaine dei nervi periferici (malignant peripheral nerve sheath tumor) o *Schwannoma maligno* o neurofibrosarcoma o sarcoma neurogeno origina dai nervi cranici o periferici e rappresenta il 5-10% di tutti i sarcomi. Il 20% circa si verifica nella testa e nel collo. La forma sporadica comunemente origina in persone dai 40 ai 60 anni di età, per lo più femmine. La forma associata a NF-1 si presenta più spesso in maschi tra i 20 ed i 40 anni. Le sedi più comuni di origine nel distretto testa-collo sono la branca oftalmica e quella mascellare del trigemino, le cavità nasali ed i seni paranasali, il rinofaringe, il collo, l'orbita. Il *neuroblastoma olfattorio* o *estesioneuroblastoma* è un tumore maligno neuroectodermico che si origina dalla membrana olfattoria del tratto nasosinusale. Rappresenta circa il 2-3% dei tumori del tratto nasosinusale. Il range di età di presentazione va dai 2 ai 90 anni con picchi nella seconda e sesta decade di vita. Entrambi i sessi sono affetti in egual misura, senza predilezione di razza. L'incidenza sarebbe 0,4 casi per milione. La più comune sede di origine è la parte alta delle cavità nasali, a livello della lamina cribra e sedi più basse nelle fosse nasali come il seno mascellare, più rare. È possibile una estensione intracranica a carico del lobo frontale e, raramente, un tumore intracranico senza componente nasale. Il *tumore melanotico neuroectodermico dell'infanzia* è una neoplasia molto rara costituita da neuroblasti e cellule epiteliali pigmentate. L'80% dei casi si presenta all'età di < 6 mesi ed il 95% sotto l'anno di vita. Il rapporto M/F è 2:1. Più dell'85% dei pazienti presentano un interessamento craniofaciale, mascellare nel 70%, mandibolare nel 10%, a carico della base cranica nel 10% dei casi e della dura o del cervello nell'1% dei casi; l'epididimo (4%), la cute (3%), l'utero (1%), il mediastino (1%) possono essere coinvolti. Il *Sarcoma di Ewing* ed il *Tumore primitivo neuroectodermico (Primitive neuroectodermal tumour-PNET)* rappresentano neoplasie a differente grado di differenziazione neuroectodermica che interessano soprattutto bambini e giovani adulti con un picco nella terza decade di vita. Nei bambini circa il 20% originano nel distretto testa-collo. Le sedi più comuni di insorgenza sono il seno mascellare e le cavità nasali^{33, 6}.

Il sistema paragangliare origina dalle creste neurali. Comprende i paragangli, speciali agglomerati di cellule neuroendocrine che migrano durante lo sviluppo embrionale in stretta associazione con i nervi cranici, i grossi vasi sanguigni, i nervi autonomi ed i gangli. Le neoplasie di tali strutture, i paragangliomi, sono rari. I paragangli del parasimpatico si presentano caratteristicamente quasi esclusivamente nella testa e nel collo

lungo le branche del nervo glossofaringeo e del nervo vago; in particolare a livello della biforcazione carotidea, nell'osso temporale, lungo il corso del nervo vago ed, eccezionalmente a sede orbitaria, nasale, sinusale paranasale, nasofaringea, laringea, tracheale e tiroidea.

I paragangliomi della testa e del collo rappresentano approssimativamente lo 0,010 % delle neoplasie di tale distretto. I carotidei insieme ai timpano-giugulari rappresentano circa l'80%, i vagali il 5%. L'incidenza di forme maligne va dal 3 al 6% nei carotidei e giugulotimpanici, è del 10% nei vagali, del 20-25% dei casi nei primitivi orbitari e laringei^{6, 36}.

Il paraganglioma carotideo, detto anche chemodectoma o tumore glomico, è il più frequente paraganglioma della testa e del collo e si manifesta per lo più in adulti dai 40 ai 50 anni di età, più frequentemente donne, soprattutto viventi ad altitudini considerevoli (sopra i 2000 mt). Familiarità ed ipossia cronica sono i soli fattori di rischio conosciuti ed appunto l'ipossia, la perdita di sangue periodica con le mestruazioni e la minore attitudine allo sport da parte delle donne spiegherebbero secondo alcuni la maggiore frequenza nel sesso femminile.

Hanno sede alla biforcazione carotidea, tendono ad ingrandirsi diventando aderenti ed invadendo o incorporando la carotide esterna e/o interna.

Un terzo dei casi familiari si presentano bilaterali, sincroni o asincroni. Solo il 4%, invece, dei casi sporadici si presentano bilaterali.

Si distinguono forme non invasive, localmente invasive e metastatiche. L'incidenza di forme metastatiche va dal 2 al 13%³⁷.

Il paraganglioma giugulotimpanico detto anche glomo, timpanico o giugulare, origina dai paraganglii situati nelle vicinanze del bulbo della giugulare o sulla parete mediale dell'orecchio medio (promontorio). Le forme isolate sono caratteristiche del sesso femminile, le forme familiari sono prevalenti nel sesso maschile. L'età di comparsa è compresa tra i 13 e gli 85 anni con una media di circa 50 anni.

La maggioranza origina dai paraganglii situati nella parete del bulbo della giugulare.

Possono essere multicentrici, coesistere con tumori di altro tipo, bilaterali o coesistere con paragangliomi carotidei e con feocromocitomi midollari (si ricorda che la midollare del surrene pure fa parte del sistema paragangliare). Nel tipo familiare multiplo si è evidenziata una mutazione genetica sul cromosoma 11.

Lenta la crescita e molto rare le metastasi.

I paragangliomi vagali sono neoplasie di derivazione paragangliare adiacenti al nervo vago, di solito in vicinanza del ganglio nodoso. Sono più comuni nelle donne (64%) e mediamente intorno ai 45-55 anni di età (dai 19 agli 86 in letteratura). La maggior parte sono sporadici. Non è stata

trovata correlazione con l'ipossia come per i paragangliomi del corpo carotideo. Sono descritte forme bilaterali (5%). È il terzo più frequente paraganglioma della testa e del collo. Si presenta come una massa asintomatica all'angolo della mandibola e/o come una tumefazione nella parete orofaringea laterale.

Il 7% dei paragangliomi vagali sono maligni per la presenza di metastasi a carico dei linfonodi del collo (70 % circa) o anche a distanza (27%, polmone, osso, fegato e cervello).

Sono stati descritti fino al 33% di associazione di un paraganglioma vagale con altri paragangliomi, per lo più carotidei o giugulotimpanici, sincroni o durante il follow up.

Il 17% dei pazienti hanno mostrato una storia familiare di paraganglioma^{38, 39}.

I paragangliomi laringei sono estremamente rari, tre volte più comuni nelle donne. L'età media di insorgenza è 44 anni (dai 5 agli 83 anni). Non sono conosciuti fattori di rischio. La maggioranza (82%) si presenta nella laringe sovraglottica, originandosi dai paragangli laringei superiori e localizzandosi alla plica ariepiglottica ed alla falsa corda in forma di massa sottomucosa. Il 15% interessa la sottoglottide ed il 3% la glottide. Il lato destro della laringe è più interessato. Possono essere associati con paragangliomi in altre sedi (carotidei)^{40, 41}.

Bibliografia

1. Soft Tissue Tumors of the Head and Neck: Imaging-based Review of the WHO Classification. Ahmed Abdel Razek, MD, Benjamin Y. Huang, MD. *RadioGraphics* 2011; 31:1923–1954.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC, 2002.
3. Bancroft LW, Kransdorf MJ, Peterson JJ, O'Connor MI. Benign fatty tumors: classification, clinical course, imaging appearance, and treatment. *Skeletal Radiol* 2006;35(10):719–733.
4. Fu YS, Perzin KH (1976). Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinicopathologic study. VI. Fibrous tissue tumors (fibroma, fibromatosis, fibrosarcoma). *Cancer* 37: 2912-2928.
5. Clark DW, Moore BA, Patel SR, Guadagnolo BA, Roberts DB, Sturgis EM. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck region. *Head Neck* 2011;33(3):303–308.
6. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and genetics of head and neck tumours. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC, 2005.
7. Ramesh P, Annapureddy SR, Khan F, Sutaria PD. Angioleiomyoma: a clinical, pathological and radiological review. *Int J Clin Pract* 2004;58(6):587–591.
8. Young RJ, Brown NJ, Reed MW, Hughes D, Woll PJ. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010;11(10):983–991.
9. Gaut AW, Jay AP, Robinson RA, Goh JP, Graham SM. Invasive glomus tumor of the nasal cavity. *Am J Otolaryngol* 2005;26(3):207–209.
10. Liang J, Yi Z, Lianq P (2000). The nature of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:475-481.
11. Neel HBI, Whicker JH, Devine KD, Weiland LH (1973). Juvenile angiofibroma. Review of 120 cases. *Am J Surg* 126: 547-556
12. Brandwein M, Moore S, Som P, Biller H (1992). Laryngeal chondrosarcomas: a clinicopathologic study of 11 cases, including two “dedifferentiated” chondrosarcomas. *Laryngoscope* 102: 858-867.
13. Lewis JE, Olsen KD, Inwards CY (1997). Cartilaginous tumors of the larynx: clinicopathologic review of 47 cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 106: 94-100
14. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA: Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: Clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin North Am* 2003; 13:371-392.
15. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, et al: Non-Hodgkin’s lymphoma of the head and neck: A 30-year experience at the University of Florida. *Head Neck* 1999; 21:247-254.
16. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, et al: Localized non-Hodgkin’s lymphoma of Waldeyer’s ring: Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck* 2001; 23:547-558.

17. Johnson TE, Tse DT, Byrne Jr GE, et al: Ocular-adnexal lymphoid tumors: A clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999; 15:171-179.
18. Medeiros LJ, Harris NL: Lymphoid infiltrates of the orbit and conjunctiva. A morphologic and immunophenotypic study of 99 cases. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:459-471.
19. Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP: Primary malignant lymphoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124:573-577.
20. Kossev P, Livolsi V: Lymphoid lesions of the thyroid: Review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organization classification. *Thyroid* 1999; 9:1273-1280.
21. Isaacson PG: Lymphoma of the thyroid gland. *Curr Top Pathol* 1997; 91:1-14.
22. Cleary KR, Batsakis JG: Sinonasal lymphomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994; 103:911-914.
23. Abibondanzo SL, Wenig BM: Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases. *Cancer* 1995; 75:1281-1291.
24. Horny HP, Kaiserling E: Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms. An investigation of autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1995; 191:130-138.
25. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83: 1664-1678.
26. L. Barnes, "Skin lesions of the head and neck," in *Surgical Pathology of the Head and Neck*, vol. 3, pp. 1819-1824, Marcel Dekker, New York, NY, USA, 2nd edition, 2001.
27. Ballantyne AJ (1970). Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am J Surg* 120: 425-431.
28. Freedman HM, DeSanto LW, Devine KD, Weiland LH (1973). Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol* 97: 322-325.
29. Thompson LD, Wieneke JA, Miettinen M (2003). Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am J Surg Pathol* 27:594-611.
30. Wenig BM (1993). Malignant melanoma. In: *Neoplasms of the Larynx*, Ferlito A, ed., Churchill-Livingstone: Edinburgh, pp. 207-230.
31. Wenig BM (1995). Laryngeal mucosal malignant melanoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of four patients and a review of the literature. *Cancer* 75: 1568-1577.
32. Berthelsen A, Andersen AP, Jensen TS, Hansen HS (1984). Melanomas of the mucosa in the oral cavity and the upper respiratory passages. *Cancer* 54: 907-912.
33. Leon Barnes "Surgical Pathology of the Head and Neck", Second Edition. Volume 2.
34. Chauvin PJ, Wysocki GP, Daley TD, Pringle GA: Palisaded encapsulated neuroma of oral mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:71-74.

35. Dakin MC, Leppard B, Theaker JM: The palisaded, encapsulated neuroma (solitary circumscribed neuroma). *Histopathology* 1992; 20:405-410.
36. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM (1979). Paragangliomas of the head and neck region. A pathologic study of tumors from 71 patients. *Hum Pathol* 10: 191-218
37. Barnes L, Taylor SR (1990). Carotid body paragangliomas. A clinicopathologic and DNA analysis of 13 tumors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 116: 447-453.
38. Eriksen C, Girdhar-Gopal H, Lowry LD (1991). Vagal paragangliomas: a report of nine cases. *Am J Otolaryngol* 12: 278-287.
39. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD (2000). Vagal paraganglioma: the Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122: 482-487.
40. Barnes L (1991). Paraganglioma of the larynx. A critical review of the literature. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 53: 220-234.
41. Ferlito A, Barnes L, Wenig BM (1994). Identification, classification, treatment, and prognosis of laryngeal paraganglioma. Review of the literature and eight new cases. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 103: 525-536.

ANATOMIA PATOLOGICA VADS NON EPITELIALI

E. Maiorano, P. Boccassini

Neoplasie mesenchimali

CARATTERI GENERALI

Le neoplasie mesenchimali maligne sono generalmente rare e rappresentano meno del 1% di tutte le neoplasie maligne; tuttavia, esse sono frequentemente gravate da prognosi severa e pongono seri problemi diagnostici e di inquadramento clinico-patologico, anche in funzione dell'elevato numero di distinti istotipi, di sovrapposizioni nella presentazione clinico-morfologica e dell'assenza, in molti casi, di marcatori distintivi per singole entità.

In generale e con sporadiche eccezioni, sono neoplasie tipiche dell'adulto, con picco d'incidenza oltre i 65 anni e con lieve prevalenza nel sesso maschile. Sono frequentemente caratterizzate da rapida crescita pur se tale carattere da solo può indurre ad errori diagnostici in quanto talune lesioni mesenchimali (fascite nodulare e proliferativa, miosite ossificante), pur benigne, possono mostrare accrescimento rapido. Nella maggior parte dei casi l'eziologia è sconosciuta e solo eccezionalmente possono presentarsi in contesti sindromici.

Ad oggi, circa 1/3 dei pazienti con sarcomi muore per malattia, più spesso in conseguenza di metastasi a distanza che più frequentemente si localizzano ai polmoni e non infrequentemente sono presenti già all'atto della prima diagnosi. Tuttavia, i considerevoli progressi compiuti in ambito terapeutico, soprattutto con approcci multimodali, inducono ad un cauto ottimismo quanto alla prognosi *quoad vitam*. A tal proposito è opportuno sottolineare che, nonostante l'indiscutibile ruolo determinante dell'approccio chirurgico in molti casi, è ormai stabilito che per taluni istotipi le terapie neoadiuvanti migliorano sensibilmente la prognosi, sicché l'inquadramento diagnostico anatomicopatologico è essenziale prima dell'avvio di qualsivoglia atto terapeutico. Da alcuni lustri, la pianificazione terapeutica si avvale di prelievi diagnostici mini-invasivi a mezzo di agoaspirazione per cito- o per istopatologia. Al di là degli indiscutibili vantaggi di tali procedure, è opportuno stigmatizzare che il supporto di procedure immunoistochimiche o di metodiche diagnostiche molecolari è talora del tutto indi-

spensabile per l'inquadramento del caso, che tali metodiche richiedono la disponibilità di numerose sezioni di tessuto, riproducibili in termini di cellularità neoplastica e che frequentemente distinte neoplasie mesenchimali mostrano aspetti morfologici o caratteristiche fenotipiche e genotipiche variabili in differenti aree. Conseguentemente, è atteso che i prelievi per agoaspirazione o per agobiopsia possano talvolta non esitare in una diagnosi definitiva e, a tal riguardo, è altrettanto divenuto evidente che la stretta cooperazione interdisciplinare consente un deciso miglioramento dei valori predittivi, positivi e negativi, di tali procedure.

Per semplicità di trattazione, si ritiene vantaggioso continuare ad impiegare un inquadramento preliminare di tipo istogenetico, certamente desueto sotto il profilo biologico-patogenetico, in funzione delle recenti acquisizioni sulle cellule staminali tumorali e sulla pluripotenzialità delle cellule neoplastiche differenziate. Tuttavia, tale approccio risulta senz'altro pratico e vantaggioso per fini descrittivi (in corsivo le forme a basso potenziale di malignità):

- a. Tumori fibrocitari e miofibroblastici:
 - a.1 *fibromatosi desmoide*
 - a.2 *tumore infiammatorio miofibroblastico*
 - a.3 *tumore fibroso solitario*
 - a.4 *fibrosarcoma*
 - a.5 *sarcoma miofibroblastico*
 - a.6 *sarcoma fibromixoide*
- b. Tumori (cosiddetti) fibroistiocitari: *mixofibrosarcoma*
- c. Tumori adipocitari: *liposarcoma*
- d. Tumori leiomuscolari: *leiomiosarcoma*
- e. Tumori raddomuscolari: *raddomiosarcoma*
 - e.1 *Embrionale (fuso-cellulare, botrioide)*
 - e.2 *Alveolare*
 - e.3 *Pleomorfo*
- f. Tumori vascolari: *angiosarcoma*, *sarcoma di Kaposi*
- g. Tumori pericitari: *glomangiopericitoma*
- h. Tumori dei nervi periferici: *tumore maligno delle guaine dei nervi periferici (MPNST)*
- i. Tumori disembrigenetici: *cordoma*
- j. Tumori di incerta istogenesi:
 - j.1 *Sarcoma sinoviale*
 - j.2 *Condrosarcoma extrascheletrico*
 - j.3 *Osteosarcoma extrascheletrico*
 - j.4 *Tumore Neuroepiteliale Periferico (PNET)*
 - j.5 *Sarcoma alveolare delle parti molli*

In ragione della necessità di programmare adeguatamente la terapia e di anticipare il decorso della malattia, è opportuna una distinzione in 3 gradi di differenziazione, fondata sugli aspetti citomorfologici, la cellularità, l'indice mitotico e la presenza di necrosi tumorale ma è doveroso sottolineare che taluni istotipi (es.: rhabdomyosarcoma pleomorfo) sono intrinsecamente dotati di maggiore aggressività biologica, indipendentemente dai suddetti parametri mentre altri sono comunque considerati indolenti (es.: sarcoma miofibroblastico).

FIBROSARCOMA

Rappresenta il più frequente sarcoma del distretto cervico-facciale dopo il rhabdomyosarcoma e mostra un picco d'incidenza nella 5^a decennio di vita, con lieve prevalenza nel sesso femminile. Soprattutto in passato, taluni casi insorgevano a seguito di irradiazione sul collo. Le cavità nasali e paranasali ed il laringe sono sedi frequenti per questa neoplasia.

È doveroso evidenziare che raramente tale neoplasia può insorgere anche in giovanissima età (fibrosarcoma infantile) ma, pur non discostandosi dalla forma dell'adulto per presentazione clinica e caratteri morfologici, essa mostra una prognosi decisamente favorevole, analoga a quella delle fibromatosi, con eccezionali metastasi. Si caratterizza, inoltre, per la presenza della traslocazione t(12:15), che genera un prodotto di fusione ETV6-NTRK3 ed induce iperattivazione del gene NTRK3, e per la presenza di frequenti trisomie dei cromosomi 8, 11, 17 o 20 che non si riscontrano nel fibrosarcoma dell'adulto.

Esso si presenta come massa nodulare a contorni lisci, talora peduncolata ma senza una vera demarcazione capsulare, di colorito bianco-roseo e di consistenza carnosa.

Istologicamente la neoplasia ha crescita distintamente infiltrativa verso i tessuti adiacenti, comprese le strutture ossee ed è composta di una proliferazione alquanto omogenea di cellule fusate simil-fibroblastiche, raggruppate in fascicoli variamente orientati ma spesso con aspetto "a lisca di pesce". Le cellule neoplastiche hanno scarso citoplasma eosinofilo e nucleo allungato, fusiforme. La presenza di focolai di necrosi, di pleomorfismo nucleare e di elevato indice mitotico è indicativa di elevata aggressività.

Diagnosi differenziale: mixofibrosarcoma, carcinoma a cellule fusate, melanoma, sarcoma sinoviale, rhabdomyosarcoma, sarcoma delle guaine dei nervi periferici, fascite nodulare.

Immunofenotipo: poco distintivo (vimentina +)

Prognosi: circa il 75% dei pazienti adulti con fibrosarcoma di basso grado e con malattia circoscritta sopravvivono a 10 anni.

SARCOMA MIOFIBROBLASTICO

Coinvolge primariamente soggetti adulti, con equa distribuzione per sesso ed è relativamente frequente nei tessuti molli di testa e collo, presentandosi come massa a lento accrescimento, carnosa, biancastra, con margini poco definiti ma altrettanto poco infiltrativi.

Istologicamente si compone di cellule fusate ad abito miofibroblastico, allungate e riunite in piccoli fascetti talora intrecciati che possono dissociare pre-esistenti fasci muscolari. Le cellule neoplastiche hanno citoplasma pallido, tenuemente eosinofilo e nuclei fusati spesso ondulati. Occasionalmente possono essere presenti aree di ialinizzazione.

Diagnosi differenziale: fascite nodulare, fibrosarcoma, mixofibrosarcoma, sarcoma sinoviale, sarcoma delle guaine dei nervi periferici, fascite nodulare.

Immunofenotipo: poco distintivo (vimentina +, actina +/-, desmina +/-)

Prognosi: è per definizione una neoplasia di basso grado, a decorso torpido e per lo più favorevole dopo escissione completa.

SARCOMA FIBROMIXOIDE

Variante del fibrosarcoma a basso grado di malignità con prevalente incidenza in soggetti giovani-adulti (media = 35 anni), senza preferenze di sesso. Questa neoplasia può presentarsi raramente nei tessuti molli del distretto cervico-cefalico in forma di massa indolente ed a lenta crescita. Istologicamente si caratterizza per la presenza di aree di stroma collageno denso, ipocellulari ed aree mixoidi contenenti cellule ad abito fibroblastico più fittamente stipate. Nelle aree di transizione tra questi due aspetti è caratteristicamente osservabile una disposizione a bulbo di cipolla degli aggregati cellulari che rappresenta un elemento caratterizzante e differenziale per questa entità. Gli elementi cellulari mostrano solo blande atipie nucleari e l'indice mitotico è molto basso. In meno della metà dei casi sono anche evidenti addensamenti di fibre collagene in forma di rosette.

Diagnosi differenziale: fascite nodulare, fibrosarcoma, mixofibrosarcoma, sarcoma delle guaine dei nervi periferici, fascite nodulare.

Immunofenotipo: poco distintivo (vimentina +)

Prognosi: è per definizione una neoplasia di basso grado, a decorso torpido e per lo più favorevole dopo escissione completa.

MIXOFIBROSARCOMA

Entità di recente completa definizione che rimpiazza l'istiocitoma fibroso maligno, defintivamente eliminato come entità autonoma dalla più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (2013). È più frequente in età adulta, senza significative differenze di sesso, ha sede

preferenziale nelle cavità nasali e paranasali e può insorgere in soggetti precedentemente irradiati in loco; si accresce rapidamente estendendosi ai tessuti limitrofi ed ha aspetto carnoso con frequenti aree necrotico-emorragiche.

Istologicamente, è composto da cellule fusate, istiocito-simili, schiumose, pleomorfe e giganti multinucleate, aggregate in fascetti intrecciati con aspetto storiforme. Le cellule neoplastiche hanno citoplasma evanescente e nuclei ovalari ma sono frequenti cellule francamente pleomorfe o multinucleate. L'indice mitotico è solitamente elevato. La quantità di stroma è molto variabile anche nello stesso tumore e può mostrare aree mixoidi.

Diagnosi differenziale: fibrosarcoma, carcinoma a cellule fusate (citocheratina +), melanoma (proteina S-100, MelanA e HMB45 +), sarcoma sinoviale (CD99 +), rhabdomyosarcoma (desmina, miogenina e MyoD1 +), sarcoma delle guaine dei nervi periferici (proteina S-100 e CD56 +).

Immunofenotipo: poco distintivo (vimentina +)

Prognosi: ha prognosi infausta anche se in sede cervico-facciale sembra meno aggressivo che altrove.

LIPOSARCOMA

Neoplasia relativamente frequente nel distretto cervico-facciale, si localizza primariamente nei tessuti molli del collo e, più raramente, in sede orale, laringea, ipofaringea o naso-sinusale. È tipica dell'età adulta-avanzata, con decisa prevalenza per il sesso maschile e si manifesta con sintomi da massa occupante spazio, solitamente ad accrescimento lento e progressivo.

Macroscopicamente, trattasi di lesioni poco demarcate, vagamente lobulate, con decisa colorazione giallastra e consistenza soffice o fibrosa.

Istologicamente, l'istotipo di più comune riscontro è quello *simil-lipomatoso (lipoma-like)* (fig. 1) in cui si identificano cellule ampie, con evidente vacuolizzazione citoplasmatica, spesso multipla e con nuclei che, differenzialmente da quanto riscontrabile negli adipociti, si colloca frequentemente in posizione centrale ed ha dimensioni lievemente maggiori. Sporadicamente sono presenti elementi cellulari di minori dimensioni, con scarsi vacuoli di piccole dimensioni ed un nucleo centralmente posizionato, indentato dai vacuoli (lipoblasti) la cui identificazione è essenziale ai fini dell'accuratezza diagnostica. Tipica di questo istotipo è la presenza di cromosomi ad anello con amplificazione della regione 12q14-15 che include il gene MDM2.

Meno frequentemente rispetto ad altre sedi (retroperitoneo) il liposarcoma può manifestarsi come *istotipo mixoide* in cui gli elementi cellulari sono di piccole dimensioni e rotondeggianti, con vacuolizzazione poco evidente

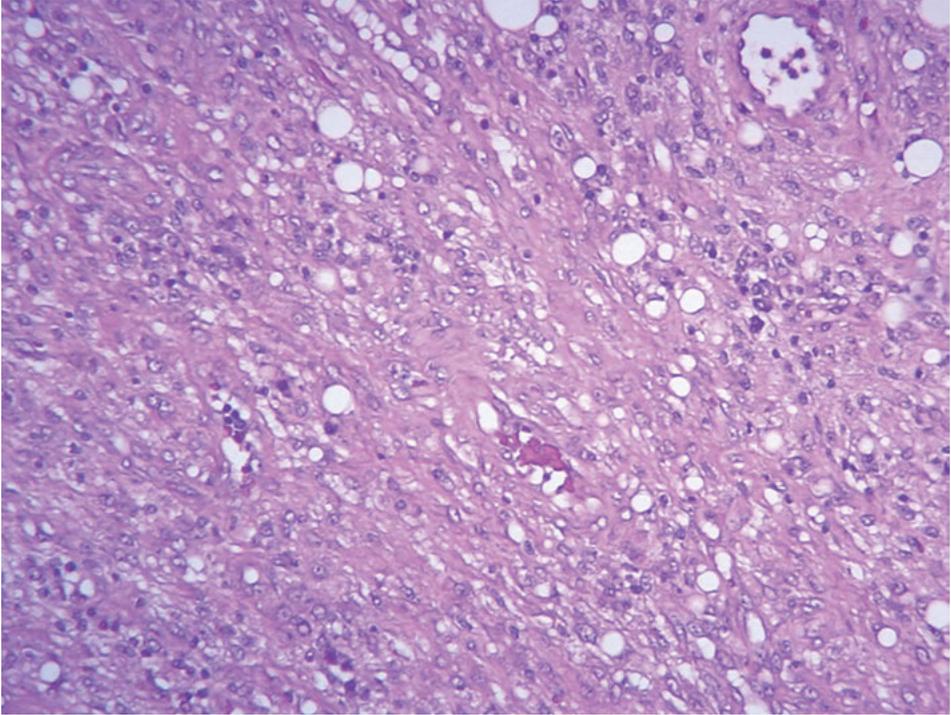


Fig. 1: Liposarcoma: la neoplasia è composta da cellule in prevalenza fusate, disposte in fascetti variamente orientati, con evidenza di numerose cellule vacuolizzate, di variabile dimensione, alcune delle quali attribuibili a lipoblasti. (Ematossilina – Eosina, 100x)

o del tutto assente e con abbondante stroma mixoide interposto. Inoltre, sono presenti vasi capillari/sinusoidali riccamente arborizzati (a “zampa d’oca”). Ancor più raro in sede cervico-cefalica l’istotipo a cellule fusate. Il *liposarcoma pleomorfo* è di rara osservazione, può insorgere su precedente liposarcoma di una delle varianti precedentemente illustrate (liposarcoma dedifferenziato) e si caratterizza per la ricca cellularità, il polidimensionalismo e pleomorfismo nucleare, la scarsa presenza di vacuoli di grandi dimensioni e l’elevato indice mitotico.

Immunofenotipo: proteina S-100 +/-, MDM2 +/-

Diagnosi differenziale: lipoma, mixofibrosarcoma.

Prognosi: gli istotipi simil-lipomatoso, mixoide ed a cellule fusate sono considerati varianti ben differenziate ad aggressività attenuata, per lo più esprimendosi con frequenti recidive a fronte di rarissime metastasi a distanza (sopravvivenza a 5 anni >90%), a differenza del liposarcoma pleomorfo che più frequentemente può metastatizzare e condurre all’exitus.

LEIOMIOSARCOMA

Entità rara in sede cervico-facciale, con più frequente localizzazione nella cavità orale e nei tessuti molli del collo, si presenta in soggetti adulti, senza differenze di sesso, come massa ostruente a crescita relativamente più lenta rispetto alle entità precedentemente illustrate.

Macroscopicamente appare come massa infiltrativa frequentemente ulcerata e ricoperta da croste, di colorito bianco-grigiastro con distinto aspetto fascicolato. Frequentemente si associa invasione delle strutture osteo-cartilaginee adiacenti

Istologicamente è composto da fasci compatti di cellule fusate, frequentemente intrecciati ad angolo retto, spesso con disposizione a ghirlanda perivascolare. Le cellule neoplastiche sono allungate, provviste di citoplasma eosinofilo e di nuclei allungati “a sigaro”, con estremità smusse e con frequente vacuolizzazione perinucleare.

Diagnosi differenziale: fibrosarcoma, carcinoma a cellule fusate, melanoma, rhabdomyosarcoma a cellule fusate, sarcoma delle guaine dei nervi periferici.

Immunofenotipo: actina muscolare +, actina del muscolo liscio +, desmina +, miogenina e MyoD1 -

Prognosi: frequenti le recidive precoci e circa 1/3 dei pazienti sviluppa metastasi ematogene (ai polmoni ed al fegato).

RABDOMIOSARCOMA

Il più frequente sarcoma del distretto cervico-facciale, più spesso a localizzazione rinofaringea e naso-sinusale, solitamente a rapido accrescimento, è distinto in 3 istotipi in rapporto a differenti caratteristiche epidemiologiche, istomorfologiche, genetiche e prognostiche. Relativamente a queste ultime, è opportuno precisare che la prognosi è primariamente funzione dell'estensione di malattia all'atto della prima diagnosi ed a seguito dei trattamenti (Gruppo I = malattia locale; Gruppo II = invasione loco-regionale o presenza di malattia residua; Gruppo III = resezione incompleta con grossolani residui; Gruppo IV = estensione metastatica a distanza all'esordio)

Rhabdomyosarcoma embrionale: è la variante più frequente in età infantile, e si caratterizza per la presenza di una popolazione cellulare neoplastica di tipo “primordiale”, provvista di ampi nuclei ipercromatici, immersa in stroma collageneo con frequenti aree mixoidi. Talora sono evidenti cellule di maggiori dimensioni, con ampio citoplasma eosinofilo, raramente con evidenza di striatura trasversale, definiti rhabdomyoblasti. Se ne distingue una *variante botrioide*, con caratteristica crescita a grappolo in sede mucosa e con disposizione in distinti strati con variabile cellularità (ipercellulare più superficialmente, rada ed immersa in stroma mixoide nelle

aree intermedie e nuovamente ipercellulare in profondità) ed una *variane a cellule fusate* (c.d. leiomiomatosa). Frequentemente si associa a perdite alleliche in 11p15. In diagnosi differenziale vanno considerati i polipi nasali con atipia ed il carcinoma a piccole cellule. Prognosticamente questa è la variante con decorso più favorevole.

Rabdomiosarcoma alveolare: è la variante più frequente in età adulta, le cellule neoplastiche sono raggruppate in ampie cavità delimitate da abbondante stroma collageneo denso ma tra di esse non si interpone stroma di supporto. Se ne identifica anche una variante solida in cui è assente del tutto lo stroma intorno agli aggregati di cellule neoplastiche che, pertanto, si accrescono omogeneamente nei tessuti. Le cellule neoplastiche sono scarsamente coesive, di dimensioni intermedie, talora mostrano citoplasma chiaro e nuclei ipercromatici, talora multipli. Si caratterizza per la presenza della traslocazione t(2:13) (PAX3-FKHR) o t(1:13) (PAX7-FKHR), dimostrabili anche su tessuti paraffinati con ibridazione molecolare. Linfomi non-Hodgkin, carcinomi a piccole cellule, melanoma, condrosarcomi mesenchimali e Ewing/PNET entrano in diagnosi differenziale.

Rabdomiosarcoma pleomorfo: è la variante più rara, pressoché esclusiva dell'età adulta-avanzata, caratterizzata da una popolazione cellulare eterogenea, scarsamente coesiva, con evidente ploidimensionalismo ed ipercromasia nucleare ed elevato indice mitotico, altamente aggressiva e con prognosi infausta.

Immunofenotipo: actina muscolare +, actina del muscolo liscio +, desmina +, miogenina + e MyoD1 +.

Prognosi: come già precisato, è funzione dell'istotipo e del gruppo; frequenti le estensioni alla base cranica, all'orbita ed ai linfonodi, oltre che, nelle forme più aggressive, le metastasi polmonari ed ossee.

ANGIOSARCOMA

Entità di rara osservazione in sede testa-collo, con predilezione per l'età adulta, per il sesso maschile e per i tessuti molli del collo, in passato associata ad esposizione a radiazioni ionizzanti, arsenico, vinil-cloruro e thoro-trast. Si manifesta più frequentemente con perdite ematiche, ostruzione meccanica e dolore, si configura come massa spesso polipoide ad accrescimento rapido, soffice e friabile, di colorito rosso-vinoso o violaceo.

Istologicamente, le forme maggiormente differenziate sono composte da strutture vascolari di variabile dimensioni e caoticamente distribuite, ad accrescimento invasivo verso i tessuti circostanti, con frequenti aree emorragiche o trombizzate. I canali vascolari sono rivestiti da cellule endoteliali rigonfie, frequentemente rilevate in strutture pseudopolipoidi o pluristratificate, spesso con caratteri epitelioidei. Nelle forme meno differenziate le cellule possono essere raggruppate in lembi solidi, scarsa-

mente coesivi, senza evidenza di veri lumi vascolari ma, più spesso, con vacuolizzazione intracitoplasmatica a mo' di lume abortivo, contenente residui di emazie. Il pleomorfismo nucleare e l'indice mitotico aumentano in funzione del grado di differenziazione.

Diagnosi differenziale: angioma, angiofibroma, iperplasia endoteliale intravascolare, iperplasia angiolinfoide con eosinofilia, sarcoma di Kaposi, melanoma.

Immunofenotipo: CD31 +, FLI-1, CD34 +, Antigene correlato al Fattore VIII +.

Prognosi: rispetto alle localizzazioni in altre sedi (cute, tessuti molli, mammella) la prognosi appare più favorevole, soprattutto dopo terapia multimodale senza residui di malattia.

SARCOMA DI KAPOSÌ

Neoplasia determinata dall'infezione da Human Herpes Virus 8 (HHV-8) che caratteristicamente si manifesta in 4 distinti contesti:

- a. Classico: tipico di soggetti anziani, ad estrinsecazione sugli cute degli arti inferiori ed a decorso torpido
- b. Endemico (Africano): tipico di giovani e giovani-adulti, con sede preferenziale alle estremità e possibile coinvolgimento viscerale e linfonodale, a decorso indolente
- c. Iatrogeno: limitato a soggetti immunodepressi, con patologie del sistema immunitario o linfopoietico e/o in terapia steroidea di lunga durata, con localizzazioni alle estremità ed ai visceri, con decorso variabile ma talora aggressivo
- d. Associato ad AIDS, con primario coinvolgimento viscerale (in particolare nella cavità orale) e linfonodale, con decorso rapidamente evolutivo.

Si manifesta con caratteristiche papule rosso-vinoso che evolvono in placche del medesimo colorito che, successivamente ed a variabile distanza di tempo, evolvono in un quadro nodulare francamente neoplastico con possibile ulcerazione ed emorragia.

Il quadro istologico si modifica progressivamente in funzione della presentazione clinica: dapprima è relativamente aspecifico e consiste in una blanda proliferazione vascolare di tipo capillare attornata da cellule infiammatorie. In questa fase, la lesione è frequentemente misconosciuta ma la presenza di sporadiche emazie extravasate comprese nello stroma deve indurre ad approfondimenti diagnostici immunoistochimici. Successivamente, la proliferazione vascolare si fa più fitta e disorientata, con scollamento dei fasci collageni del chorion e, spesso, decorre parallelamente alla superficie del viscere interessato. Il rivestimento endoteliale dei vasi è

rigonfio e mostra iniziali atipie nucleari. Nello stroma sono ancora presenti emazie stravasate e spazi vascolari sottili, talora privi di rivestimento evidente. Nella fase nodulare la proliferazione vascolare diviene dominante, con persistenza degli spazi sottili ed allungati ma con comparsa anche di marcata proliferazione atipica del rivestimento endoteliale frammista a cellule stromali di tipo fibroblastico con moderate atipie nucleari.

Diagnosi differenziale: granulomi non specifici, granuloma piogenico, angioma capillare, iperplasia endoteliale intravascolare, emangiopitelioma Kaposiforme.

Immunofenotipo: CD31 +, FLI-1, CD34 +, HHV-8

Prognosi: come anticipato, dipende dalla forma clinica di malattia e può variare da indolente a rapidamente aggressivo.

TUMORE MALIGNO DELLE GUAINE DEI NERVI PERIFERICI (MPNST)

Al 3°-4° posto per frequenza tra i sarcomi del distretto testa-collo, può insorgere in contesto sindromico (Neurofibromatosi di tipo 1), anche da precursori benigni (schwannoma, neurofibroma). Tipico dell'età adulta e con predilezione per il sesso maschile, può insorgere più precocemente e con prevalenza nel sesso femminile se in contesto sindromico. In tal caso sono anche dimostrabili mutazioni bi-alleleliche del gene NF1.

Sede preferenziale sono le branche del nervo trigemino, in particolare quella oftalmica e quella mascellare e svilupparsi seguendone il decorso, manifestandosi come massa globosa, pseudocapsulata, solida e di colorito giallastro.

Istologicamente è composto da cellule fusate raggruppate in fascetti per lo più esili e convoluti, con alternanza di densità cellulare e con frequenti aree mixoidi. Coesistono spesso aspetti a ghirlanda perivascolare e focolai di necrosi. Le cellule neoplastiche hanno variabile quantità di citoplasma tenuemente eosinofilo, spesso con aspetto fibrillare, talora con fisionomia epitelioidale o con disposizione in palizzate. I nuclei sono allungati e frequentemente arcuati, con aspetto "a virgola". Molto raramente, possono essere presenti cellule di tipo raddomioblastico (tumore del Tritone).

Immunofenotipo: proteina S-100 +, GFAP +.

Diagnosi differenziale: sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, leiomiomasarcoma, carcinoma a cellule fusate, melanoma.

Prognosi: rispetto alle localizzazioni in altre sedi (tessuti molli) la prognosi appare più favorevole, con sopravvivenza a 5 anni >90%, tranne che in contesti sindromici in cui la prognosi è più severa.

SARCOMA SINOVIALE

Entità spesso misconosciuta, anche in ragione della denominazione che ne associa l'insorgenza alle sedi articolari in cui, viceversa, è del tutto

eccezionale. Più frequentemente insorge nei tessuti molli del collo di pazienti giovani, senza predilezione di sesso, in forma di massa esofitica. Se ne identifica una forma monofasica, composta da brevi cellule fusate o poligonali, fittamente stipate e disordinatamente disperse, con nuclei modicamente ipercromatici e talora sovrapposti una forma bifasica, più caratteristica ma anche più rara, in cui tra le cellule fusate sono interposte cavità simil-ghiandolari provviste di lume sottile ed allungato, o proiezioni papilari rivestite da cellule cuboidali simil-epiteliali. La componente stromale di accompagnamento è solitamente scarsa o del tutto assente. Questa neoplasia è associata ad una caratteristica mutazione genica t(X:18) (p11.2;q11.2) del gene Syt.

Diagnosi differenziale: fibrosarcoma, mixofibrosarcoma, leiomioma, carcinoma a cellule fusate, melanoma.

Immunofenotipo: citocheratine (7 e 19) +, EMA +, CD99 +, bcl2, vimentina +.

Prognosi: rispetto alle localizzazioni in altre sedi (tessuti molli) la prognosi appare più favorevole.

CONDROSARCOMA EXTRASCHELETRICO

Neoplasia tipica dell'età adulta e con prevalenza nel sesso maschile, può localizzarsi occasionalmente ai tessuti molli della testa e del collo, presentandosi come massa dolente, associata ad ulcerazione ma a lento accrescimento. Macroscopicamente ha un distinto aspetto lobulato e pseudocapsulato, appare multinodulare sulla superficie di taglio e con aspetto traslucido o gelatinoso. Possono coesistere focolai necrotico-emorragici.

Anche istologicamente è evidente un'architettura lobulare in cui cumuli di cellule neoplastiche sono delimitati da bande di collagene fibroso. La popolazione cellulare neoplastica è di piccole dimensioni, provvista di scarso citoplasma eosinofilo e di nuclei rotondeggianti con modesta atipia. Le cellule sono organizzate in cordoni o piccoli nidi e possono anche assumere connotazione epitelioide o rabdoide. Tra i nidi di cellule neoplastiche si interpone stroma mixoide tenuemente basofilo. Caratteristicamente, la quantità di stroma può variare in distinte aree della neoplasia ma è comunemente più abbondante alla periferia dei lobuli. Possono anche essere presenti aree simil-fibrosarcomatose o a piccole cellule, indicative di maggiore aggressività.

Diagnosi differenziale: fibrosarcoma, adenoma pleomorfo, carcinoma adenoide-cistico, adenocarcinoma NAS, cordoma.

Immunofenotipo: poco contributivo (vimentina +).

Prognosi: può essere relativamente indolente ma sono documentati casi con frequenti recidive e metastasi a distanza, in particolare per i casi che

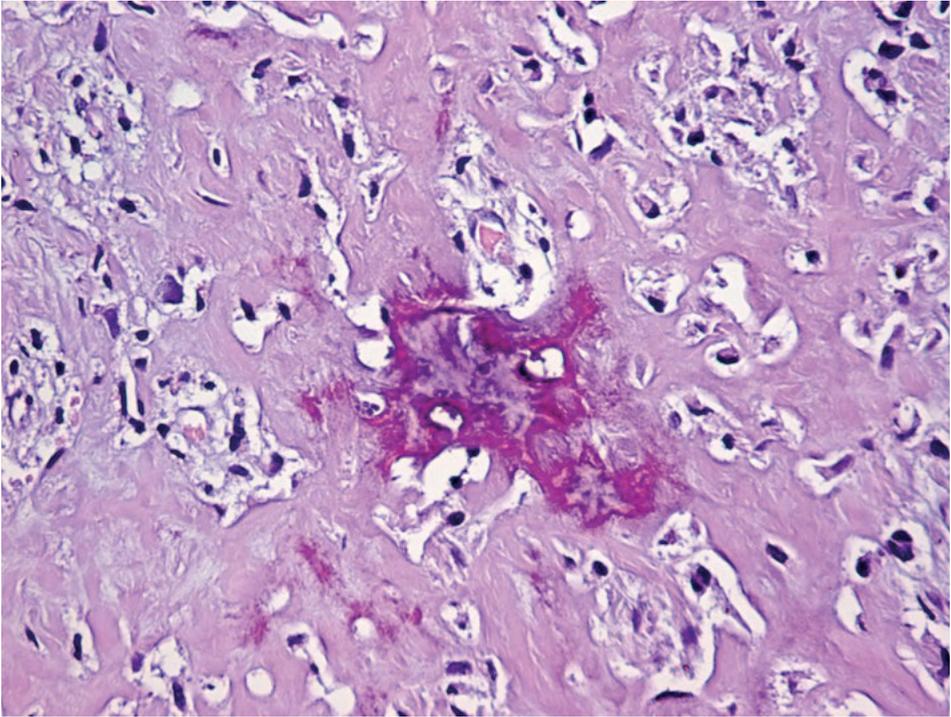


Fig. 2: Osteosarcoma: le cellule neoplastiche sono organizzate in piccoli nidi ed attorniate da abbondante sostanza intercellulare eosinofila, simil-osteoida, focalmente calcifica. (Ematossilina – Eosina, 200x)

mostrano atipie cellulari ed alto indice mitotico. Tuttavia, anche in casi con metastasi a distanza sono descritte lunghe sopravvivenze.

OSTEOSARCOMA EXTRASCHELETRICO

Trattasi di una variante rara di osteosarcoma ad insorgenza nei tessuti molli che, tuttavia, raramente insorge nel distretto testa-collo. Predilige soggetti adulti, con massima prevalenza nel 5^a-7^a decennio e nel sesso maschile. Si manifesta come massa a rapido accrescimento, spesso dolorosa, di consistenza dura e talora calcifica, di colorito brunastro chiaro. Una minoranza dei casi si è manifestata a seguito di irradiazione o di trauma. Analogamente all'osteosarcoma intra-osseo, questa neoplasia può mostrare istologicamente prevalenza di aspetti osteoblastici (Fig. 2), fibroblastici, condroidi, teleangectasici ed a piccole cellule, in associazione con una variabile quantità di matrice osteoide, maggiormente evidente nelle porzioni centrali della neoplasia, più o meno mineralizzata, in forma di sottili trabecole, di lembi o di microdepositi. Mitosi,

aree necrotico-emorragiche ed atipie citonucleari sono solitamente evidenti.

Diagnosi differenziale: fibrosarcoma, condrosarcoma extrascheletrico.

Immunofenotipo: vimentina +, EMA +, actina +

Prognosi: si tratta di una neoplasia molto aggressiva, con prognosi infau-
sta per il 75% dei pazienti a 5 anni.

TUMORE NEUROEPITELIALE PERIFERICO (PNET)

Strettamente connesso al sarcoma di Ewing scheletrico, il PNET è neo-
plasia rara, pressoché esclusiva dell'età infantile-giovanile, con lieve
predilezione per il sesso maschile. Le localizzazioni ai tessuti molli del
distretto cervico-cefalico sono comunque rare e si manifestano come
masse dolorose, spesso associate a febbre ed anemia e non raramente
sono associate al decorso di un nervo periferico. Questa neoplasia
mostra una caratteristica traslocazione cromosomica t(11:22) corrispon-
dente alla formazione di un prodotto di fusione EWS-FLI1, il cui trascritto
chimerico ha forte potenziale oncogeno.

Macroscopicamente, appare come massa molliccia, grigio-giallastra,
con estese aree necrotico-emorragiche.

Istologicamente si tratta di una neoplasia composta da piccole cellule
blue, con scarso citoplasma eosinofilo con bordi poco distinguibili e con
nucleo relativamente grande, rotondeggiante, con cromatina dispersa e
con evidenza di nucleoli. Nelle forme dei tessuti molli non è raro osser-
vare aree composte da cellule di maggior dimensioni ed anche di aspetto
fusato. Le cellule neoplastiche, analogamente a quelle del sarcoma di
Ewing, possono raggrupparsi in rosette e sono PAS-positive.

Diagnosi differenziale: carcinoma a piccole cellule, linfoma linfoblastico,
rabdomyosarcoma.

Immunofenotipo: CD99 +, vimentina +, citocheratina +/-,

Prognosi: rispetto alle localizzazioni in altre sedi (tessuti molli) la prognosi
appare più favorevole.

SARCOMA ALVEOLARE DELLE PARTI MOLLI

Neoplasia rara, può localizzarsi alla regione testa-collo, in particolare
all'orbita ed alla lingua, soprattutto in soggetti in età infantile. Essa è
associata ad una specifica alterazione genica, der(17)t(X:17) che com-
porta la formazione di un prodotto di fusione TFE3-ASPL.

Si presenta come massa a lento accrescimento, indolente ma pulsante
e dotata di precoce potenzialità metastatizzante. Solitamente è poco
circoscritta, di colorito pallido grigiastro, molliccia, con frequenti aree
necrotico-emorragiche.

Istologicamente è composta da grossolani nidi di cellule con architettura

tura organoide, di variabile grandezza, separati da esile stroma collagene contenente vasi sinusoidali. Le cellule neoplastiche sono rotondeggianti o poliedriche, scarsamente coesive, talora binucleate e nucleolate, con distinti limiti cellulari che ne conferiscono fisionomia epitelioide. Sono frequentemente visibili inclusioni intracitoplasmatiche bastoncellari o romboidali PAS-positivo e diastasi-resistenti.

Diagnosi differenziale: carcinoma scarsamente differenziato, melanoma, metastasi.

Immunofenotipo: TFE3 +.

Prognosi: come evidenziato, questa neoplasia ha propensione alla precoce metastatizzazione per via ematogena che inficia considerevolmente la prognosi. Per i casi senza metastasi, la sopravvivenza a 5 anni è del 60%, per quelli con metastasi scende al 15%.

Neoplasie mesenchimali a basso potenziale di malignità

Negli ultimi decenni è emersa la necessità di definire un gruppo di neoplasie mesenchimali, eterogenee per istogenesi ma accomunate da un decorso caratterizzato da accrescimento infiltrativo, frequenti recidive (in funzione precipuamente della difficoltà di escissione radicale) ma da eccezionali metastasi a distanza.

FIBROMATOSI DESMOIDE

(desmoide extra-addominale, fibromatosi infantile)

Entità alquanto rara, predilige le sedi paranasali e l'età giovanile, presentandosi come massa a margini sfumati, a lento accrescimento, compatta, di colorito biancastro, translucida. Può insorgere nel contesto di una Sindrome di Gardner (in associazione con poliposi del grosso intestino ed osteomi dei mascellari).

Istologicamente appare mal demarcata, decisamente infiltrativa, paucicellulare e composta da fasci grossolani di fibre collagene, spesso densamente stipate o con interposta matrice mixoide, comprendenti cellule fusate simil-mio/fibroblastiche, provviste di nuclei blandi ed allungati.

Immunofenotipo: scarsamente contributivo (vimentina +, actina +, desmina +/-).

Diagnosi differenziale: cicatrice ipertrofica, fibrosarcoma.

GLOMANGIOPERICITOMA

Neoplasia tipica del tratto naso-sinusale, origina da cellule mioidi a sede perivascolare in ogni fascia d'età, presentandosi come massa polipoide con ostruzione nasale.

Le proliferazione cellulare ha sede subepiteliale, infiltra i tessuti adiacenti ed è composta da elementi cellulari globoidi e lievemente allungati, raggruppati in cumuli solidi o in brevi fascetti con interposto stroma densamente vascolarizzato di tipo capillare o sinusoidale con caratteristica jalinizzazione marginale. Le cellule neoplastiche mostrano blande atipie nucleari e, talora, citoplasma chiaro e possono essere attorniate da mast cellule o granulociti eosinofili.

Immunofenotipo: actina +

Diagnosi differenziale: tumore glomico, tumore fibroso solitario, sarcoma sinoviale, leiomiosarcoma.

TUMORE FIBROSO SOLITARIO

Originariamente descritto in sede pleurica, è oggi considerata entità molto più frequente di quanto ritenuto in passato (precedentemente identificata come l'emangiopericitoma) ed a sede ubiquitaria, senza preferenze di età o di sesso, per quanto in ambito cervico-facciale sia più frequente nell'orbita; si presenta come massa ben demarcata ma non capsulata.

È composto da una proliferazione di cellule fusate simil-fibroblastiche, densamente stipate, organizzate in fascetti disordinatamente orientati tra cui si evidenziano fasci di collagene denso (cordonale). Frequentemente, le cellule si dispongono in sede perivascolare.

Immunofenotipo: CD34+, CD99 +, bcl2 +.

Diagnosi differenziale: glomangiopericitoma, leiomioma, schwannoma, sarcoma sinoviale, fibrosarcoma, leiomiosarcoma.

TUMORE INFIAMMATORIO MIOFIBROBLASTICO

(pseudotumore infiammatorio, pseudosarcoma)

A differenza dal corrispondente tumore a sede nei tessuti molli, quello ad insorgenza cervico-facciale, in particolare in sede orale, nel laringe e nell'ipofaringe, predilige soggetti adulti (>50 anni) di sesso maschile. Si presenta con disfonia o con disturbi della deglutizione e può associarsi a febbre, dolore, anemia ed ipergammaglobulinemia policlonale. Recentemente, sono state descritti riarrangiamenti del gene ALK (ALK-RanBP2), più frequenti in soggetti giovani/adolescenti. Appare come massa polipoide nodulare di consistenza fibrosa, rigida ed è caratterizzato da una proliferazione di cellule fusate o stellate, aggregate in strutture fascicolari variamente orientate, talora con aspetto storiforme, commiste ad abbondante componente di cellule linfoidi, macrofagiche, granulocitarie e plasmocitarie ed a stroma collagene lasso, edematoso e talvolta mixoide. La componente vascolare è ben rappresentata e consta di vasi capillari talora fissuriformi. Le atipie cellulari e le figure mitotiche sono oltremodo rare.

Immunofenotipo: poco contributivo (vimentina +, actina +)

Diagnosi differenziale: tessuto di granulazione, pseudopolipo infiammatorio, fascite nodulare, fibrosarcoma.

CORDOMA

Neoplasia disontogenetica di origine notocordale, nel distretto cervico-facciale si localizza elettivamente in sede sfeno-occipitale, potendosi estrinsecare in sede intra-cranica o verso le cavità naso-sinusalì. Insorge in soggetti giovani-adulti, si manifesta con sintomi locali aspecifici ma si associa a lesioni osteolitiche nelle sedi interessate.

Morfologicamente è composta da cumuli solidi di cellule di grande dimensione, poligonali o ovoidali, provviste di ampio citoplasma eosinofilo e spesso vacuolizzato, simile a quello di cellule vegetali (cellule fialifere). Spesso coesiste stroma mixoide in variabili proporzioni.

Immunofenotipo: proteina S-100 +, citocheratine +, EMA +, vimentina +. Diagnosi differenziale: carcinoma mucinoso, carcinoma mucoepidermoide, condroma, condrosarcoma.

NEOPLASIE DEL TESSUTO LINFOIDE

CARATTERI GENERALI

I linfomi sono tumori maligni del sistema linfatico, derivano tutti dalla trasformazione neoplastica dei linfociti e sono tradizionalmente suddivisi in due grandi categorie: Linfomi di Hodgkin (LH) e Linfomi non-Hodgkin (LNH). Questi ultimi rappresentano la categoria più diffusa, collocandosi al quarto posto tra tutte le neoplasie maligne e sono a loro volta distinti in LNH di derivazione dai linfociti B (più frequenti, fino al 90%) e LNH di derivazione dai linfociti T. Ogni categoria si suddivide a sua volta in sottogruppi.

Interessano principalmente i linfonodi, ma possono insorgere anche al di fuori di essi; nel 30% dei casi infatti tali neoplasie possono colpire organi diversi quali stomaco, intestino, polmoni, tonsille, tiroide, cute, SNC.

Modernamente, la diagnosi richiede imprescindibilmente un approccio morfologico che, tuttavia, non può prescindere dalla caratterizzazione immunofenotipica e, più di recente, da quella molecolare.

IL LNH DIFFUSO A GRANDI CELLULE B, (DLBCL)

Costituisce il 25-30% dei linfomi non-Hodgkin dell'adulto nei paesi occidentali ed una più alta percentuale nei paesi in via di sviluppo. È più frequente negli anziani e l'età media di insorgenza è intorno alla 7° decade di vita.

L'eziologia rimane sconosciuta. La loro origine è dalle cellule B periferiche.

Può insorgere come linfoma primitivo ma può anche rappresentare la progressione o trasformazione di una forma di linfoma meno aggressivo come per es.: CLL/SLL, linfoma follicolare, linfoma marginale, NLPHL.

Nelle VADS sono più comuni nei seni paranasali, rinofaringe, anello di Waldeyer, ghiandole salivari.

Benchè siano la 2^a forma maligna del cavo orale, costituiscono solo il 3,5% di tutte le neoplasie maligne di tale sede che comprende palato, lingua, pavimento buccale, gengiva, mucosa orale, labbra, tonsille palatine, tonsilla linguale, orofaringe. Sono invece estremamente rari in ipofaringe, laringe, trachea.

L'aspetto istologico è caratterizzato da un pattern diffuso di proliferazione da parte di cellule linfoidi di media-grande taglia ad abito centroblastico o immunoblastico, che possiedono nuclei grandi vescicolosi con cromatina fine, i centroblasti provvisti di due o più nucleoli e gli immunoblasti di un singolo nucleolo centrale.

Si distinguono varianti citomorfologiche comuni come la centroblastica, immunoblastica e anaplastica, oltre a varianti rare caratterizzate da uno stroma mixoide o fibrillare, o a cellule fusate o castoniformi.

Profilo immunofenotipico: sono positivi ai marcatori pan B: CD19, CD20, CD22, CD79a.

La più comune traslocazione risiede nella regione 3q27 del gene Bcl6.

LINFOMA DI BURKITT (BL)

È un linfoma non-Hodgkin a cellule B, a crescita estremamente rapida, costituito da elementi linfoidi indifferenziati ad abito blastico. Nel distretto delle VADS il BL può interessare le cavità nasali, seni paranasali, rinofaringe e cavo orale (tonsille palatine, palato, gengiva e lingua).

Se ne riconoscono tre varianti: endemica, sporadica, immunodeficienza-associata, differenti per la presentazione clinica, morfologia e biologia. La variante endemica colpisce i bambini delle popolazioni dell'Africa equatoriale, con un picco di incidenza tra i 4-7 anni.

La variante sporadica è diffusa in tutto il mondo; colpisce principalmente bambini e adolescenti. La sua incidenza è molto bassa, 1-2% di tutti i linfomi in Europa occidentale e negli USA. L'età media tra gli adulti è intorno ai 30 anni. La variante immunodeficienza-associata si correla principalmente all'infezione da HIV. Le sedi extranodali sono più spesso coinvolte con alcune variazioni correlate alla varietà clinica.

L'aspetto istologico è caratterizzato da una proliferazione monomorfa a pattern diffuso di elementi linfoidi di media taglia, strettamente coesi tra loro, con un numero elevato di figure mitotiche ed un'elevata frazione apoptotica e con il cosiddetto aspetto "skarry sky" per la fagocitosi delle cellule tumorali apoptotiche da parte dei macrofagi.

Profilo immunofenotipico: sono positivi ai marcatori pan B (CD19, CD20, CD22) e CD10, Bcl6, CD38, CD77, CD43. Sono negativi Bcl2 e TdT. Mostrano riarrangiamento clonale delle IG e la traslocazione MYC. Nella forma endemica è presente il genoma EBV nella maggior parte delle cellule neoplastiche.

LNH NATURAL KILLER-T

Extranodale, nasal-type o linfoma T-cell angiocentrico, è una rara forma di LNH a prevalente sede extranodale caratterizzato da danno e distruzione vascolare con marcata necrosi. Viene definito NK/T (invece di NK) perchè mentre la maggior parte dei casi sono neoplasie a cellule NK, alcuni casi mostrano un fenotipo citotossico T-cell.

È più frequente nelle popolazioni asiatiche e latino-americane e può insorgere a qualsiasi età, più spesso soggetti adulti maschi con un picco medio di incidenza intorno ai 50 anni.

La stretta associazione con l'EBV, indipendentemente dall'origine etnica dei pazienti, suggerisce un probabile ruolo patogenetico del virus.

Il nasal-type colpisce naso, cavità nasali e seni paranasali, nasofaringe e palato, la forma extranasale può colpire anche il tratto respiratorio come polmoni e trachea. Ha una crescita rapida molto aggressiva.

Il quadro morfologico è caratterizzato da un pattern diffuso con aspetti di tipo angiocentrico ed angiodistruttivo. Altri caratteri istologici sono la necrosi coagulativa con commistione di corpi apoptotici. L'aspetto citologico è vario: da cellule di piccola o media taglia, a cellule grandi o anaplastiche. Talora si accompagna ad una ricca componente flogistica che può simulare un processo infiammatorio.

Profilo immunofenotipico: CD2+, CD56+, CD3ε+ citoplasmatico; CD3- di superficie. Le molecole citotossiche (GranzymeB, T1A1, Perforina) sono positive.

LNH FOLLICOLARE (FL)

Costituisce il 20-25% circa di tutte le forme di linfoma.

Si tratta di una forma a basso grado o indolente che origina dalle cellule B dei centri germinativi (sia centrociti che centroblasti/grandi cellule trasformate). L'età media di insorgenza è intorno ai 50 anni, la sede più frequente nelle VADS è l'anello linfatico di Waldeyer (tonsille).

e l'interessamento del midollo osseo è frequente.

La modalità di crescita del linfoma follicolare può essere sia follicolare che follicolare e diffusa.

Si distinguono tre gradi istologici in base alla composizione citologica ed al rapporto percentuale tra piccole e grandi cellule all'osservazione a forte ingrandimento.

- Grado 1: prevalenza di piccole cellule (grandi cellule < 5/HPF)
- Grado 2: misto, piccole e grandi cellule (grandi cellule 5-15/HPF)
- Grado 3: prevalenza di grandi cellule (grandi cellule > 15/HPF)

Il grado 3 viene ulteriormente suddiviso in 3a e 3b, dove il 3a fa ancora parte dello spettro del follicolare, il 3b è assimilabile al DLBCL.

La nuova classificazione WHO (2008) prevede che i gradi 1 e 2 vengano considerati insieme (grado 1-2), mentre viene mantenuta la distinzione tra grado 3a e 3b.

Esso è caratterizzato dalla traslocazione genica t(14;18)(q32;q21) che sposta l'oncogene Bcl2 dal cromosoma 18 al 14. Tale riarrangiamento è presente in oltre il 90% dei FL di grado 1-2; è molto meno frequente nei FL di grado 3B.

Profilo immunofenotipico: le cellule neoplastiche sono positive ai marcatori pan-B (CD19, CD20, CD22, CD79a) ed esprimono Bcl2, Bcl6 e CD10. Sono negativi CD5 e CD43. Alcuni casi, specie quelli di grado 3b possono perdere l'espressione per il CD10.

LINFOMA MANTELLARE (MCL)

Costituisce il 6% circa dei LNH. Deriva dalla espansione neoplastica di una piccola popolazione di cellule B del mantello dei follicoli linfatici. L'età mediana di insorgenza è 62 anni con prevalenza per il sesso maschile e la sede più frequente nelle VADS è l'anello linfatico di Waldeyer (tonsille). È una forma a maggiore aggressività con sopravvivenza inferiore a quella dei linfomi indolenti; difficilmente eradicabile con la comune immunochemioterapia standard.

Esistono la variante classica, la blastoide e pleomorfa caratterizzate queste ultime da una maggiore aggressività clinica e da una prognosi peggiore.

È positivo al CD5 e alla CyclinaD1 ed è negativo al CD23; tale carattere immunofenotipico lo distingue dal linfoma follicolare e dallo SLL.

Caratteristica del linfoma mantellare è la traslocazione t(11; 14)(q13;q32).

Il quadro istologico del linfoma mantellare classico è caratterizzato da una proliferazione monomorfa di elementi linfoidi di piccola-media taglia con contorno nucleare irregolare, ad abito centrocitico-simile, a pattern di crescita diffuso vagamente nodulare, con espansione della zona mantellare dei follicoli linfatici.

Profilo immunofenotipico: espressione positiva per i marcatori pan-B (CD19, CD20, CD79a), CD5, FMC-7, CD43, Bcl2, cyclinaD1. Sono negativi CD10, Bcl6, CD23.

LINFOMA MARGINALE EXTRANODALE (MALT LYMPHOMA)

I linfomi extranodali della zona marginale del tessuto linfoide mucosa-associato sono LNH a basso grado o indolenti con alcune peculiarità cli-

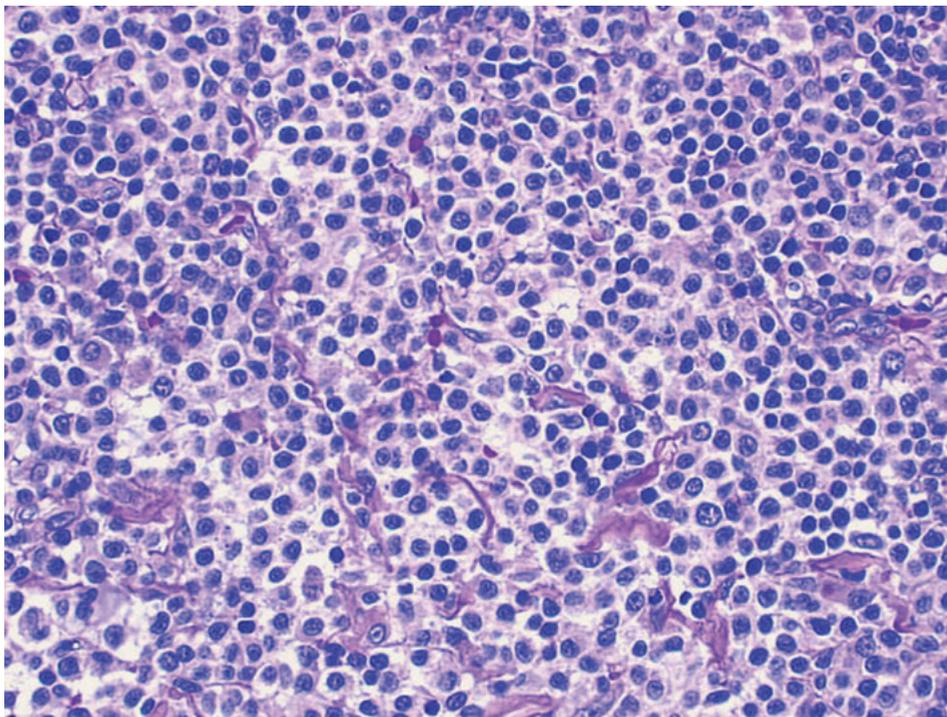


Fig. 3: Linfoma non-Hodgkin a cellule marginali della ghiandola parotide, costituito da cellule linfoidi di piccola e media taglia, con scarso citoplasma chiaro e nucleo rotondeggiante, centralmente posizionato e con cromatina leggermente addensata. (Ematossilina – Eosina, 100x)

niche e terapeutiche. Infatti a differenza degli altri linfomi, si manifestano al di fuori dei linfonodi, coinvolgendo il tessuto linfoide associato alle mucose (cosiddetto MALT). Costituiscono il 7-8% di tutti i linfomi a cellule B.

Le sedi maggiormente interessate sono: tratto gastrointestinale (50%), ghiandole salivari, polmone, testa e collo (14%), annessi oculari (12%), cute (11%), tiroide (4%) e mammella.

Lesioni preneoplastiche dei linfomi MALT si ritiene siano da attribuire ad infiammazioni croniche che determinano un accumulo di tessuto linfoide extranodale. L'infiammazione cronica può essere il risultato di infezioni, malattie autoimmuni o altri stimoli infiammatori sconosciuti.

I linfomi MALT hanno un decorso indolente ma possono trasformarsi in DLBCL.

L'aspetto istologico è caratterizzato da una proliferazione eterogenea di cellule B di piccola taglia (Fig. 3) che comprende linfociti della zona marginale (centrocitico-simili), linfociti B-monocitoidi provvisti di una discreta

rima citoplasmatica pallida, piccoli linfociti, elementi linfoidi a differenziazione plasmacitoide e occasionali elementi di tipo centroblastico ed immunoblastico. Nel tessuto ghiandolare l'epitelio è spesso infiltrato e distrutto da aggregati di linfociti che determinano in tal modo la formazione delle cosiddette lesioni linfoepiteliali (LEL).

Profilo immunofenotipico: le cellule neoplastiche sono CD19+, CD20+, CD79a+; CD5-, CD10-, CD23-, CyclinaD1-, CD43+/-, CD11c+/- (debole).

PLASMACITOMA

Il plasmacitoma extramidollare o extraosseo (EMP) è una proliferazione monoclonale plasmacellulare dei tessuti molli, al di fuori di tessuto osseo e midollo osseo. Esso costituisce il 3-5% di tutte le neoplasie plasmacellulari.

Le sedi più frequenti di insorgenza della regione testa-collo sono: cavità nasali (28%), seni paranasali (22%), rinofaringe (22%), tonsilla (7%), laringe e faringe (5%), palato molle (3%), ghiandole salivari (2%), tiroide lingua e gengive (1%).

Il plasmacitoma extramidollare tende ad essere solitario, con forme di tumore multiplo presente solo nel 10% dei casi.

Istologicamente è caratterizzato da una proliferazione diffusa subepiteliale di plasmacellule neoplastiche con uno stroma scarsamente vascolarizzato. La neoplasia può essere bene, moderatamente o scarsamente differenziata (anaplastico) a seconda del grado di atipia della popolazione cellulare.

Profilo immunofenotipico: le plasmacellule esprimono immunoglobuline citoplasmatiche con restrizione delle catene leggere.

Sono negative al CD20, mentre possono esprimere il CD79a. Esprimono comunemente CD138 ed EMA e talvolta esprimono LCA, CD31 o CD56.

LINFOMA DI HODGKIN

I linfomi di Hodgkin (HL) condividono le seguenti caratteristiche: 1) insorgono di solito nei linfonodi, più spesso sono interessati quelli della regione cervicale; 2) nella maggior parte dei casi colpiscono i giovani adulti; 3) il tessuto neoplastico è costituito da un modesto numero di grandi cellule neoplastiche mono o plurinucleate (definite cellule di Hodgkin e di Reed-Sternberg), disseminate in un denso e polimorfo contesto non-neoplastico di cellule flogistiche ed accessorie; 4) le cellule neoplastiche sono spesso circondate da linfociti T in disposizione cosiddetta "a rosetta".

I linfomi di Hodgkin costituiscono circa il 30% di tutti i linfomi. Le localizzazioni primitive extranodali sono molto rare; tra queste una delle sedi più frequenti è l'anello di Waldeyer, in particolare la tonsilla palatina.

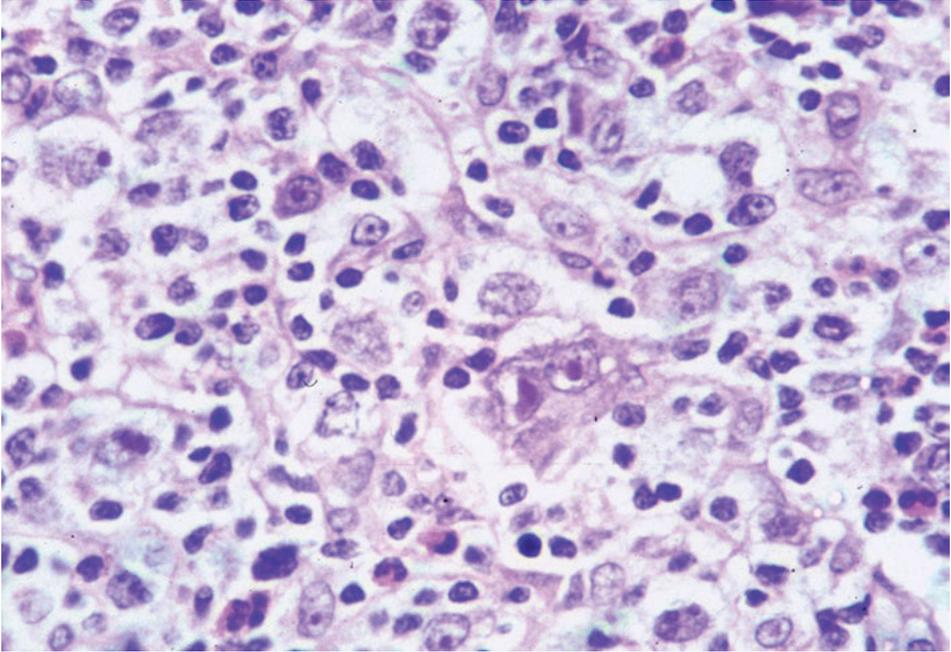


Fig. 4: Linfoma di Hodgkin classico a cellularità mista. La neoplasia è composta da voluminose cellule mono- (cellule di Hodgkin) o bi-nucleate (cellule di Reed-Sternberg), provviste di evidente nucleolo, tra cui sono interposto elementi cellulari di tipo infiammatorio, in prevalenza linfomonociti, plasmacellule e rari granulociti eosinofili. (ematossilina – Eosina, 200x)

I linfomi di Hodgkin comprendono due distinte entità patologiche: il linfoma di Hodgkin nodulare a predominanza linfocitaria (NLPHL) ed il linfoma di Hodgkin classico (CHL).

Tali entità differiscono per caratteristiche cliniche e comportamento biologico, come pure per la composizione dello sfondo cellulare e, molto importante dal punto di vista diagnostico, per morfologia, immunofenotipo e per la conservazione o la perdita dell'espressione del gene B-cell. Il linfoma di Hodgkin classico (Fig. 4) a sua volta è distinto in quattro sottotipi: ricco in linfociti, sclerosi nodulare, cellularità mista, a deplezione linfocitaria.

Tali sottotipi differiscono tra loro per la sede di insorgenza, aspetti clinici, pattern di crescita, presenza di fibrosi, composizione del contesto cellulare non-neoplastico, numero e/o grado di atipia delle cellule tumorali, frequenza di infezione da Epstein-Barr virus (EBV), ma non per l'immunofenotipo, uguale per le quattro varianti.

Profilo immunofenotipico del NLPHL: CD20, CD79a, CD75, Bcl6, LCA, EMA.
Profilo immunofenotipico del CHL: CD30, CD15.

Tumori neuroectodermici

NEUROBLASTOMA OLFATTORIO

È un raro tumore maligno neuroectodermico che si ritiene abbia origine dalla membrana olfattoria del tratto nasosinusale e rappresenta circa il 2-3% dei tumori maligni del tratto nasosinusale.

Può colpire pazienti di qualsiasi età dai 2 ai 90 anni, con un picco bimodale di distribuzione nella 2° e 6° decade di vita. La sede più comune di insorgenza è la parte superiore della cavità nasale nella regione della lamina cribriforme.

Istologicamente la neoplasia si localizza nella sottomucosa, crescendo in lobuli o nidi circoscritti, separati da uno stroma fibroso riccamente vascolarizzato. Meno di frequente la neoplasia ha un pattern di crescita di tipo diffuso. Le cellule neoplastiche hanno nuclei uniformi, piccoli rotondi con scarso citoplasma e cromatina finemente dispersa. Mancano pleomorfismo nucleare, attività mitotica e necrosi presenti nelle forme di alto grado. Le cellule neoplastiche hanno margini citoplasmatici indistinti e sono circondate da una matrice neurofibrillare. Si osservano inoltre strutture definite pseudorosette del tipo Homer-Wright nel 30% dei casi e rosette neurali vere del tipo Flexner-Wintersteiner nel 5% dei casi. Il grading istologico comprende quattro gradi di differenziazione considerando: architettura (\pm lobulare), pleomorfismo, matrice neurofibrillare, pseudorosette o rosette, mitosi, necrosi, ghiandole, calcificazioni.

Profilo immunofenotipico: le cellule neoplastiche esprimono NSE, Synaptofisina, NFP, β -tubulina classe III. Può esprimere inoltre Cromogranina, GFAPe Leu-7. Sono negativi CK, EMA, CEA, CD99.

La diagnosi differenziale del neuroblastoma olfattorio comprende il vasto gruppo delle neoplasie maligne a cellule rotonde (rabbdomiosarcoma, linfoma linfoblastico, PNET).

MELANOMA DELLE MUCOSE

Si tratta di neoplasie maligne di derivazione dalla cresta neurale, che hanno origine dai melanociti delle mucose, distribuiti lungo il tratto delle vie aeree superiori. Sono noti anche con i sinonimi di melanoma maligno o melanosarcoma.

Il 15-20% di tutti i melanomi insorgono nella regione testa-collo, e di questi oltre l'80% sono di origine cutanea; del restante 20% la maggior parte sono di origine oculare; il melanoma maligno mucosale (MMM) del tratto aereo-digestivo superiore rappresenta dallo 0,5-3% dei melanomi di tutte le sedi. Rari nelle cavità nasosinusali, costituiscono meno dell'1% di tutti i melanomi e meno

del 5% di tutte le neoplasie maligne di tale sede. I melanomi maligni mucosali primitivi laringei (PLMMM) sono estremamente rari con meno di 60 casi riportati in letteratura. I melanomi del tratto nasosinusale colpiscono di solito tra al 5^a-8^a decade di vita con un picco di incidenza nella 7^a decade. Si ritiene che l'esposizione alla formaldeide e il fumo di tabacco rappresentino possibili fattori di rischio. Per la sede laringea non sono noti fattori eziologici ma si ritiene che possano derivare dalla degenerazione maligna di melanociti intralaringei o di lesioni melanocitarie.

Tali neoplasie si presentano nel tratto nasosinusale come una voluminosa massa polipoide delle dimensioni medie di 2-3 cm, che possono raggiungere dimensioni maggiori in caso di coinvolgimento di seni paranasali multipli. La superficie di sezione ha un colorito che varia dal brunastro al nerastro o al grigio chiaro a seconda della quantità di melanina prodotta. Al momento della diagnosi, il 70-80% dei casi sono localizzati, il 10-20% dei casi presentano metastasi ai linfonodi regionali e meno del 10% presentano metastasi a distanza.

L'aspetto istomorfologico è caratterizzato da cellule di media-grande taglia di tipo epitelioide, fusato, plasmacitoide, rabdoide, e/o multinucleate e nucleolate. Il pattern di crescita può essere di tipo periteliomatoso o pseudopapillare, solido, alveolare o sarcomatoide. Le mitosi e la necrosi sono frequenti; l'invasione vascolare ed il neurotropismo sono presenti in oltre il 40% dei casi.

Profilo immunofenotipico: sono positivi S100 e vimentina, HMB45, tyrosinasi, melan-A. Possono essere talora espressi NSE, CD117, CD99, Synaptofisina, CD56, CD57. Sono negativi citocheratine ed EMA.

Bibliografia

- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (eds). WHO classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. IARC Press, Lyon, 2005
- Cardesa A, Slootweg PJ (eds). Pathology of the head and neck. Springer, Berlin, 2006
- Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, Mertens F (eds). WHO classification of tumours of soft tissue and bone (4th ed.). IARC Press, Lyon, 2013
- Gnepp DR (ed). Diagnostic surgical pathology of the head and neck (2nd ed.). Elsevier, London – UK, 2009
- Pilch BZ (ed). Head and neck surgical pathology. Lippincot Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001
- Thompson LDR (ed). Head and neck pathology (2nd ed.). Elsevier, London – UK, 2012
- International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of. *B J Haematol* 121: 749-757; 2003
- Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Clear ML, Delsol G, Wolf-Peeters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the Interenational Lymphoma Study Group. *Blood* 84: 1361-1392; 1994
- Hummel M, Bentink S, Berger H, Klapper W, Wessendorf S, Barth TF, Bernd HW et al. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med* 354: 2419-2430; 2006
- Isaacson PG, Du MQ. MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 4: 644-653; 2004.
- Jaffe ES, Chan JK, Su IJ, Frizzera G, Mori S, Feller AC, Ho FC. Report of the Workshop on Nasal and Related Extranodal Angiocentric T/Natural Killer Cell Lymphomas. Definition, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol* 20: 103-111; 1996
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H and Vardiman JW (eds). Pathology and Genetics of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARCPress: Lyon, 2001
- Li JY, Gaillard F, Moreau A, Harousseau JL, Labousse C, Milpied N, Bataille R, Avet-Loiseau H. Dtection of translocation t (11; 14)(q13;q32) in mantle cell lymphoma by fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol* 154: 1449-1452; 1999
- Soutar R, Lucraft H, Jackson G, Low E, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of solitary plasmacytoma of bone and solitary extramedullary plasmacytoma. *Br J Haematol* 124: 717-726; 2004
- Stein H, Mason DY, Gerdes J, O'Connor N, Wainscoat J, Pallesen G, Gatter K, Falini B, Delsol G, Lemke H. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 66: 848-858; 1985
- Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MB, Gerber HA, Altermatt HJ, Harner SG, VandenBerg SR. Olfactory neuroblastoma. An immunohistochemical, ultrastructural, and flow cytometric study. *Cancer* 76: 4-19; 1995

Conley J, Pack GT. Melanoma of the mucous membrane of the head and neck. Arch Otolaryngol 99: 315-319; 1974

Lentsch EJ, Myers JN. Melanoma of the head and neck: current concepts in diagnosis and management. Laryngoscope 111: 1209-1222; 2001

Matias C, Corde J, Soares J. Primary malignant melanoma of the nasal cavity: a clinical study of nine cases. J Surg Oncol 39: 29-32; 1998

DIAGNOSTICA IMAGING DELLE NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DELLE VADS

M. Resta, MC. Resta

Introduzione

La regione anatomica delle vie aero-digestive superiori (VADS) è per definizione rappresentata da un territorio di confine tra lo splancnocranio, il collo e lo stretto toracico superiore. Non si tratta di un confine unicamente anatomico, ma anche e soprattutto di un confine tra diverse discipline che comprende oltre all'Otorinolaringoiatria, sicuramente disciplina principale, anche la Chirurgia Maxillo-Facciale, l'Odontostomatologia, la Gastroenterologia con relativa branca chirurgica, la Chirurgia Vascolare e, agli estremi, per le lesioni che si estendono verso la cute anche la Chirurgia Plastica e, per quelle che si estendono verso la base cranica e le cavità orbitarie, la Neurochirurgia e l'Oculistica. In questo contesto la Diagnostica per Immagini si colloca in una dimensione cruciale. Cruciale perché deve rispondere ai quesiti che provengono dalle differenti discipline prima ricordate e che si sviluppano in ambiti non sempre sovrapponibili. Sotto questo profilo si è creata negli anni la necessità di uniformare, pur con le insite differenze cui si faceva cenno, percorsi e comportamenti radiologici. Senza sorvolare sull'incredibile sviluppo tecnologico che la Radiologia, in senso lato, ha "sopportato" negli ultimi decenni, era ancora più determinante la necessità di riunire e codificare i protocolli di indagine, fondamentalmente suddivisi tra Ultrasuoni (US), Tomografia Computerizzata Multidetettore (TCMD), Risonanza Magnetica (RM) ed Imaging Vascolare, comprendente quest'ultimo l'Angio-TC (ATC), l'Angio-RM (ARM) e l'Angiografia Sottrattiva Digitale (DSA) per cateterismo convenzione¹. Tutte variabili ad alta complessità anatomica, didattico-scientifica, assistenziale e, nello specifico, strumentale radiologica. Nell'ambito strettamente radiologico la letteratura medica, ed anche le Società Scientifiche di riferimento nazionali ed internazionali, hanno alla fine, convenuto nell'individuare una Specializzazione, denominata Imaging Testa-Collo, nell'ambito delle Discipline madri della Radiologia, della Neuroradiologia e, più di recente, anche della Medicina Nucleare con la Tomografia ad Emissione di Positroni correlata alla TC (PET-TC)². Le VADS si collocano, a tutto spessore, nella specializzazione dell'Imaging Testa-Collo che si estende topograficamente dalla base cranica allo stretto toracico superiore. Come si avrà modo di leggere ripetutamente

in questa monografia, la gran maggioranza delle lesioni espansive delle VADS sono di origine epiteliale, mentre quelle di origine mesenchimale sono una stretta minoranza¹. La stessa natura del tessuto connettivo, classicamente con caratteristiche riempitive, e non solo, tra mucose, strutture ghiandolari, nervose, muscolari e vascolari, rende, sotto il profilo strettamente radiologico della estrazione delle immagini, ancora più complesso ogni protocollo di indagine. Si dovrà, di volta in volta, tener conto dei differenti parametri delle diverse tecniche di indagine, ma anche delle vie di avanzamento neoplastico di neoplasie che si sviluppano dalle VADS, ma nella realtà, da molteplici istotipi ed oncotipi non epiteliali in stretto rapporto di contiguità e, a volte, di continuità con esse. Senza dimenticare tutte le stazioni linfonodali e le vie linfatiche, molteplici e complesse nella regione testa-collo che possono essere coinvolte sia da neoplasie primitive di questi tessuti, ma essere anche sede di diffusione metastatica.

Nel presente capitolo, considerando anche i destinatari clinici piuttosto che radiologici, si procederà in una trattazione che eviti i dettagli strettamente tecnici della diagnostica per immagine, perseguendo maggiormente i diversi iter diagnostici partendo dal tentativo di illustrare le più appropriate indicazioni alle diverse indagini, i principali modelli interpretativi delle immagini nelle differenti tecniche, i fondamentali criteri di diagnostica differenziale e, laddove perseguibile, i principali ambiti della radiologia interventistica endo ed extra-vascolare.

Principali tecniche di imaging

RADIOLOGIA CONVENZIONALE

L'uso delle comuni radiografie, per quanto eseguite con le più recenti apparecchiature digitali, è andato sempre più perdendo di peso negli ultimi decenni, soppiantato da più sofisticate ed elaborate tecniche di estrazione delle immagini come quelle di seguito discusse (Fig. 6). Tuttavia non si può prescindere da alcune riflessioni di carattere generale che possono presentare ancora un certo valore speculativo. L'esempio è il ruolo, anche se marginale, dalla Radiologia Convenzionale nelle calcificazioni che sicuramente sotto un profilo isto-patologico rientrano più frequentemente nei tumori non epiteliali delle VADS. Questa asserzione verrebbe tuttavia immediatamente confutata dal lettore accorto il quale obietterà che anche, e con maggior dettaglio, la TC sarebbe in grado di analizzare le concrezioni calcifiche. Osservazione corretta, ma che non tiene conto di un'altra variante fondamentale dove la Radiologia Convenzionale, può ancora essere utile. Il riferimento è al ricorso il più delle

volte ingiustificato, inutile anzi dannoso sotto il profilo dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti, delle radiografie del cranio e della colonna cervicale nel trauma minore. L'occhio esperto del radiologo in queste circostanze potrà sicuramente negare la presenza di lesioni traumatiche. Non dovrebbe, e non deve però ignorare reperti incidentali, come certe calcificazioni non fisiologiche o certe distorsioni, anche lievi, della colonna aerea delle VADS. Questi reperti infatti potrebbero anche sottendere a processi espansivi in fase ancora sub-clinica e asintomatica proprio dei tumori non epiteliali. Al contrario la richiesta di una valutazione radiologica convenzionale nel paziente sintomatico o con una tumefazione palpabile della regione testa-collo non è oggi giustificata.

ULTRASUONI

Gli US sono sicuramente la tecnica di estrazione delle immagini di primo impatto nella patologia espansiva della regione testa-collo per la sua estrema disponibilità, per il breve tempo di esecuzione e per il basso costo³. Pertanto nel sospetto di qualsiasi forma patologica delle VADS il primo esame richiesto ed eseguito è sicuramente l'ecografia supportata dalle sue applicazioni complementari costituite dalle valutazioni Doppler e Color Doppler⁴ (Figg. 4, 5) e, più di recente, dai mezzi di contrasto ultrasonografici che hanno sicuramente amplificato le possibilità diagnostiche della metodica US⁵. Il maggior limite delle tecniche US, universalmente riconosciuto, risiede dall'essere una metodologia di indagine fortemente dipendente dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore così come dal livello tecnico dell'apparecchiatura ecografica utilizzata. Infatti, in generale, per la complessità anatomica delle VADS bisognerebbe diffidare dai risultati di indagini US eseguite in ambiti non sufficientemente esperti nel settore testa-collo come quelli, ad esempio, delle apparecchiature ecografiche utilizzate nel Pronto Soccorso in esami di urgenza, e quindi con le caratteristiche delle esplorazioni orientative e di massima (cosiddetta Eco Fast). Simile accortezza va riservata agli specialisti non radiologi che si avvalgono delle tecniche US con una applicazione ristretta e finalizzata ad un singolo organo, come avviene, ad esempio, nel caso degli internisti o chirurghi che abbiano sviluppato una esperienza, anche raffinata ed elevata, nell'imaging ecografico della tiroide e delle tecniche biottiche o di ago-aspirazione di questo organo. Tale superspecializzazione tuttavia quasi sempre risente della mancanza del background necessario ad affrontare compiutamente la diagnostica ecografica delle patologie originanti da strutture limitrofe alla tiroide, occasionalmente riscontrate. Questa necessità di un approccio esperto nell'uso degli US nella regione testa-collo diviene particolarmente cruciale quando lo studio deve essere concentrato nella regione più craniale del collo o nella regione sottoman-

dibolare dove la presenza delle barriere acustiche, determinate dalle strutture ossee, rende inderogabili le conoscenze tecniche delle metodiche ad US⁶. In simili evenienze diviene essenziale la scelta corretta delle sonde ecografiche, la loro geometria e la corretta frequenza ultrasonora, più o meno elevata, a seconda della profondità dei piani anatomici da esplorare. Ugualmente la padronanza delle tecniche US complementari come l'Eco Color Doppler, il Power Color, l'uso di sonde endorali⁷ e, come prima si accennava, dei mezzi di contrasto ultrasonografici possono essere dirimenti nella definizione delle masse ipervascolari, sulla velocità del flusso arterioso e venoso, come pure sulla più corretta interpretazione dell'ecostruttura delle lesioni (Fig. 5). È intuitivo che tale bagaglio culturale e specialistico dell'esaminatore ecografista diviene imprescindibile quando la patologia da esaminare si riferisce a processi espansivi di più raro riscontro come avviene proprio nei tumori non epiteliali delle VADS. Né, infine, va dimenticato il ruolo sempre più determinante che gli US svolgono come ausilio per tutte le procedure interventistiche eco-guidate come le biopsie e le punture evacuative o di ago-aspirazione sempre di più frequente utilizzo a livello della regione testa-collo⁸. Sotto questo profilo va rimarcata la massima prudenza quando la struttura da sottoporre a biopsia, possiede quelle caratteristiche di ipervascolarità cui prima si accennava, come spesso può avvenire in certi tumori adiacenti alle VADS per esempio nei paragangliomi intercarotidei, gli emangiopericitomi parafaringei e, soprattutto, negli angiofibromi naso-faringei giovanili, a volte questi ultimi anche a sede ectopica²⁵ (Fig. 7). Una curva di apprendimento incompleta o lacunosa dell'operatore ecografista in tali tecniche interventistiche eco-guidate, potrebbe portare a conseguenze anche disastrose.

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

A partire dagli anni 2000 la TC ha subito una enorme rivalutazione grazie all'invenzione della tecnica spirale e all'introduzione di un numero sempre più elevato di corone di detettori (attualmente da 64 a diverse centinaia). La TCMD ha permesso di aumentare in modo esponenziale le informazioni densitometriche dei differenti tessuti ai canali analogico-digitali. L'incredibile innovazione è stata quella di ridurre il tempo esame nell'ordine dei secondi, dato a tutti noto, ma il risvolto più importante sotto il profilo della acquisizione e della elaborazione delle immagini è l'ottenimento del cosiddetto voxel isotropico. Senza entrare in dettagli, ben lontani dagli scopi del presente capitolo, si tratta semplicemente di una rappresentazione tomodensitometrica dell'attenuazione del fascio radiante nel suo "viaggio" attraverso il segmento anatomico in esame, su ogni faccia del volume elementare della matrice dell'immagine, una sorta

di microscopico cubo (voxel è una parola che nasce per l'appunto dalla contrazione delle due parole volume element)¹. La conseguenza immediata, nel post-processing, alla consolle diagnostica della TC, è la possibilità di passare dalla visione classicamente assiale della TC a quella sagittale e coronale senza alcuna perdita in termini di risoluzione di contrasto e spaziale, viene definita ricostruzione multi planare isotropica (MPR) (Figg. 1, 3). Questo rende ragione anche della annotazione semantica che l'espressione comune, inveterata nell'uso, dell'acronimo TAC (Tomografia Assiale Computerizzata) andrebbe eliminato. La principale differenza tra TC e RM, all'esordio di quest'ultima metodica, era la multiplanarietà insita nell'RM rispetto alla TC, prerogativa però persa, per quanto appena ricordato, con l'avvento della TCMD⁹. Un'ulteriore novità della TCMD correlata all'estrema velocità di scansione, è stata quella di poter *inseguire* il bolo di mezzo di contrasto organo iodato (MDC) all'interno dei vasi sanguigni. Ripetendo più volte la scansione del volume d'esame si ottengono immagini assiali con l'effetto contrastografico iperdenso all'interno delle arterie e, subito dopo, delle vene Fig. 3). Alla consolle diagnostica, in pochi attimi, dopo le scansioni, i veloci processori dei softwares permettono ricostruzioni nei vari piani, anche più sofisticate delle semplici ricostruzioni MPR. Sfruttando il principio di selezionare i pixel a massima intensità (quelli con il MDC nei vasi) e ricostruirli nei piani sagittale e coronale si ottengono vere e proprie rappresentazioni angiografiche definite MIP (Maximum Intensity Projection). Con un medesimo principio, ma selezionando solo i pixel di superficie, si ottengono rappresentazioni angiografiche tridimensionali isotropiche (VR, Volume Rendering) che è possibile ruotare in ogni direzione dello spazio⁹. Quello che si paga in tale sorprendente avanzamento tecnologico è un altrettanto sorprendente incremento della dose radiante, a livelli spesso preoccupanti, soprattutto nella popolazione pediatrica^{10,11}. Fortunatamente di recente sono stati introdotti nuovi softwares applicativi che permettono di ridurre fino al 50% la dose radiante nella TCMD senza alcuna perdita nella qualità delle immagini¹². Le frontiere più avanzate della TC, ai giorni nostri, si devono infine alla cosiddetta Flash TC che avrà sicuro sviluppo nel prossimo futuro grazie ad un'ulteriore riduzione della dose e del tempo d'esame e grazie alla Dual-energy TC con le sue possibilità della rimozione dei piani ossei e di eccellenti ricostruzioni tridimensionali¹³. Ma tornando alla regione testa-collo nello studio delle VADS sono necessarie alcune precisazioni metodologiche legate alle particolarità anatomiche della regione e alle peculiarità delle entità patologiche nosografiche. Viene, in generale, selezionato un volume d'esame che include l'intero splancnocranio dal planum etmoido-sfenoidale fino allo stretto toracico superiore con spessore di ricostruzione dello strato variabile ma sempre

nell'ordine di pochi millimetri. L'esame "in bianco", prima della somministrazione del MDC è necessario e fondamentale per lo studio dei piani ossei, delle calcificazioni e delle cartilagini laringee e tracheali e per una rappresentazione densitometrica di base dei differenti parenchimi (Fig. 3). È sempre consigliabile somministrare il mezzo di contrasto endovena con l'uso di un iniettore automatico iniziando la prima scansione assiale per la fase arteriografia sotto la guida di metodi che permettono di captare l'arrivo del MDC secondo il tempo di circolo di ogni singolo paziente (bolus test e bolus tracking)¹⁴. L'allergia a farmaci o l'insufficienza renale non rappresentano mai una reale controindicazione alla somministrazione del MDC che, quando l'esecuzione dell'indagine sia necessaria, possono essere facilmente bilanciate da adeguate preparazioni farmacologiche, dall'idratazione pre e post somministrazione del MDC o, in casi estremi, con sedute emodialitiche concordate con i nefrologi. Immediatamente dopo l'acquisizione arteriografica del primo volume, la scansione viene ripetuta, ottenendo la visualizzazione del MDC nelle vene. Dopo alcuni minuti si può ripetere una terza acquisizione del volume, definita tardiva, con la rappresentazione parenchimografica e delle fasce del collo, superficiale, media e profonda. In tale tecnica trifasica si ottiene un'eccellente anatomia dinamica della regione testa-collo. Gli assi vascolari carotidei, le arterie vertebrali e le complesse diramazioni dell'arteria carotide risultano rappresentati in modo paragonabile alla DSA, anche se, nella letteratura medica quest'ultima metodica conserva ancora il ruolo di tecnica gold standard. La successiva fase venosa coglie nel dettaglio il ritorno venoso giugulare, sia nel fascio vascolo nervoso del collo che nel tragitto intraparotideo. L'impregnazione tardiva è di importanza cruciale soprattutto per i diversi parenchimi ghiandolari, dalle ghiandole salivari maggiori, minori e la tiroide. Ma anche le mucose oro-rino-faringee e laringee così come le diverse stazioni linfoghiandolari e le tonsille palatine si giovano dell'impregnazione fisiologica dopo MDC. Tuttavia il limite maggiore della TC nel settore testa collo rimane proprio quello di una caratterizzazione dei tessuti molli ritenuta ancora insufficiente nelle acquisizioni di base, migliorata, ma solo in parte, con le fasi contrastografiche. Un secondo svantaggio della TC, sui tessuti molli, è legato agli artefatti generati dai piani ossei della mandibola, dell'osso ioide, del complesso mascellare-palatino, della base cranica, delle orbite e delle ossa etmoido-nasali, a causa del cosiddetto indurimento del fascio radiante, cioè alle radiazioni diffuse dovute all'impatto delle radiazioni con l'alto numero atomico dei costituenti ossei. Di converso l'uso di speciali filtri di convoluzione rendono la TC la metodica ideale per lo studio dei piani ossei, delle lesioni ossee elementari in senso osteolitico ed osteo-addensante. Similmente anche i piani delle cartilagini laringee offrono una eccellente rappresen-

tazione TC. Ne deriva che se i più comuni tumori epiteliali delle VADS vengono, in generale facilmente riconosciuti, classificati e stadiati con la TCMD, la delineaazione delle più rare neoplasie mesenchimali, linfatiche, per l'insita scarsa differenziazione dei tessuti molli alla TC, rimane aspecifica e si rende necessario il ricorso alla RM e per l'aspetto metabolico alla PET-TC².

RISONANZA MAGNETICA

Un'affermazione largamente diffusa è che la RM debba essere considerata sempre un'indagine di secondo livello dopo gli US e la TC. In molte circostanze è un'asserzione condivisibile ma nello studio della regione testa-collo, ed in particolare delle VADS¹, e nel dettaglio quando si sospetti una neoplasia non epiteliale, il percorso può subire delle variazioni e, alla consueta ecografia di prima indagine, potrebbe non essere del tutto illogico far seguire direttamente una RM. Il ricorso alla TC per una più dettagliata valutazione delle cartilagini, dei piani ossei e delle eventuali calcificazioni potrebbe essere successivo, sulla base dei rilievi di alcune particolari sequenze di RM¹⁴. Le indagini RM sono più complesse ed articolate rispetto alla TC per le caratteristiche multiparametriche della metodica e questo è particolarmente vero nello studio della regione testa-collo a causa della disomogeneità e della molteplicità delle strutture presenti. Esiste però un problema di carattere assistenziale che ha portato ad un minor ricorso alla RM, legato alla difficoltà di accesso per il numero non elevato di apparecchiature disponibili, all'alto costo e alla capacità di collaborazione dei pazienti non sempre adeguata⁹. Di conseguenza gli esperti radiologi nello studio RM della regione testa-collo non si sono formati nel numero necessario che invece la complessità anatomica e patologica della regione avrebbe richiesto. Un altro problema è legato alla compliance dei pazienti dal momento che il tempo di esame permane lungo. Infatti alle consuete sequenze morfologiche in T1, T2 e Densità Protonica sui tre piani con differenti tecniche di acquisizione (Turbo Spin Echo, Turbo Gradient Echo ecc.) sulle quali non è possibile dissertare in questo ambito, è sempre necessario ricorrere a sequenze aggiuntive in sottrazione del grasso prima e dopo MDC paramagnetico (Figg. 2, 5, 6). Questo permettere di abbattere la naturale elevata intensità di segnale di base del tessuto adiposo, sempre presente fra le strutture del collo, dell'orofaringe e del rinofaringe, e di svelare le eventuali impregnazioni patologiche dopo MDC paramagnetico che, contrariamente, verrebbero oscurate. Questa applicazione con sottrazione del grasso è cruciale nelle neoplasie non epiteliali delle VADS che originano da tessuti classicamente indovati al di sotto delle mucose e in recessi anatomici delimitati quasi

sempre dal tessuto adiposo. Anche le sequenze angiografiche sono in generale necessarie per la frequente natura ipervascolare di queste neoplasie e non sempre sono sufficienti le comuni tecniche di ARM senza MDC come quelle denominate a Tempo di Volo (TOF Time of Flight)¹⁵ o a Contrasto di Fase (PC Phase Contrast), dovendo sempre più spesso ricorrere a tecniche angiografiche che prevedono l'uso del MDC paramagnetico¹⁶ (Fig. 4). Meno utilizzate, ma non del tutto prive di interesse sono le cosiddette sequenze funzionali di RM. Il riferimento è alle tecniche in Diffusione, Perfusion e di Spettroscopia RM¹⁷. Si tratta di applicazioni RM avanzate che trovano la massima applicazione nel distretto endocranico ma che si stanno gradatamente allargando anche alle neoplasie del distretto testa collo, nel tentativo di una maggiore caratterizzazione cellulare, perfusionale e molecolare, necessità questa più stringente nei tumori mesenchimali e linfatici rispetto a quelli epiteliali dove, in generale, la caratterizzazione morfologica RM è sufficiente per un corretto inquadramento patologico delle lesioni¹⁸. Il fronte più avanzato della RM infine è quello della cosiddetta PET-MRI. Si tratta di un complesso campo di applicazione che si muove in differenti direzioni. Quello più semplice si riferisce a particolari sequenze in Diffusione RM che permettono di ottenere immagini simil PET che ha suscitato un certo interesse soprattutto nello studio delle stazioni linfonodali, accompagnato però anche da critiche negative, nella letteratura medica^{9,19} (Fig. 4). Più interessante è invece l'ambito di ricerca che vede l'uso dei traccianti usati comunemente nella PET, in fusione con le immagini RM immediatamente successiva alle scansioni PET-TC (sequential approach). Una ulteriore applicazione prevede un detettore PET rimovibile direttamente inserito all'interno dell'apparecchiatura RM (insert construct system) e, ancora in fase sperimentale nell'uomo, una coregistrazione RM e PET (integrated system simultaneous whole-body PET-RM). Quest'ultima metodica sembra particolarmente promettente proprio nel settore delle neoplasie della regione testa collo²⁰.

ANGIOGRAFIA SOTTRATTIVA DIGITALE PER CATETERISMO CONVENZIONALE

Sebbene la DSA sia tuttora considerata la tecnica gold standard per l'imaging vascolare, avviene ormai assai di rado che si ricorra ad essa per mere valutazioni diagnostiche, grazie alle eccellenti valutazioni angiografiche dell'ATC e dell'ARM. Il ricorso al cateterismo convenzionale dei tronchi sovraortici è quindi, quasi sempre riservato all'accesso delle procedure interventistiche endovascolari, in maggioranza del territorio endocranico per le malformazioni vascolari aneurismatiche ed artero-venose sia angiomatose (MAV, malformazione artero-venose) che fistole

artero-venose meningo-durali (FAVMD). Nel distretto testa-collo il ruolo dell'angiografia interventistica, al contrario, è raramente rivolto alle malformazioni vascolari mentre occupa un ruolo determinante l'embolizzazione nelle epistassi non controllate dal comune tamponamento nasale e l'embolizzazione preoperatoria dei tumori ipervascolari²¹ (Fig. 7). Fra questi quello che più frequentemente richiede l'intervento preoperatorio del radiologo interventista è l'angiofibroma giovanile faringeo, nasale ed anche a sede ectopica²⁵. In ordine di frequenza seguono i paragangliomi o chemodectomi intercarotidei e timpano-giugulari, altra neoplasia non epiteliale adiacente alle VADS caratterizzata da una estrema vascolarizzazione. La tecnica è semplice ma richiede una grande esperienza di navigazione endovascolare. Infatti le neoplasie in questione sono, in grande misura, vascolarizzate da rami provenienti dall'arteria carotide esterna che presenta diramazioni complesse, ricche di varianti anatomiche e soprattutto, spesso in anastomosi con territori endocranici, per la cui ragione prendono il nome di anastomosi pericolose. Le più caratteristiche sono le anastomosi tra arteria occipitale, ramo dell'arteria carotide esterna e arteria vertebrale che, come è noto, è a destinazione del tronco basilare per le strutture nervose della fossa cranica posteriore. Un'altra anastomosi pericolosa è l'arco vascolare che mette in comunicazione l'arteria carotide esterna con il sifone carotideo omolaterale, tramite un flusso invertito nell'arteria oftalmica. Dal momento che l'embolizzazione preoperatoria dei tumori non epiteliali della regione testa-collo si effettua tramite microcateterismo dei peduncoli vascolari arteriosi afferenti alla neoplasia e con secondaria iniezione di vario materiale embolizzante riassorbibile e non (particelle di Poli-Vinil-Alcool, embo sfere, spongostan, polimeri di acido poliglicolico e polilattico, colle di N-isobutil-cianoacrilato), qualora si attivassero tali anastomosi pericolose, le conseguenze sarebbero pericolose anche per la stessa sopravvivenza del paziente²².

Anatomia radiologica e principali neoplasie non epiteliali delle VADS

NASO E SENI PARANASALI

L'anatomia radiologica delle vie aeree più craniali comprendenti le cavità nasali ed i seni paranasali viene esaminata in massima parte con la TCMD che grazie alle elevate capacità di ricostruzione multiplanare isotropica permette una eccellente visualizzazione nei tre piani di queste strutture. Il ricorso alla RM è infrequente ma si procede con questa metodica quando l'avanzamento neoplastico di alcuni tumori è particolarmente aggressivo e si renda necessaria una stadiazione

loco-regionale più accurata ai fini delle scelte chemio-radioterapiche e chirurgiche. In generale l'interpretazione delle immagini non è difficoltosa ma vanno ricordati alcuni distretti e recessi di più complessa interpretazione nelle immagini e frequente sede di oncotipi di tumori non epiteliali¹:

Unità Ostiomeatale: regione anatomica che mette in comunicazione il drenaggio muco-ciliare del seno frontale, del seno etmoidale anteriore e i seni mascellari. In questa regione sono compresi l'infundibulo, i processi uncinati, la bulla etmoidale (celletta etmoidale media costante che protrude inferiormente nell'infundibulo) e lo iato semilunare (regione semilunare tra apice del processo uncinato e bulla etmoidale)

Recesso Sfeno-Etmoidale: regione della cavità nasale posteriore al turbinato superiore che riceve il drenaggio dal seno sfenoidale e dalle cellette etmoidali posteriori, quindi via di fuga e di avanzamento di tumori, non solo epiteliali.

Fossa Pterigopalatina: incrocio anatomico tra cavità nasale, spazio masticatorio (vedi oltre), le cavità orbitarie e la fossa cranica media. Contiene l'arteria mascellare interna, il nervo mascellare ed il ganglio pterigopalatino. Può pertanto essere sede di tumori di origine nervosa come gli schwannomi.

Fra i tumori benigni non epiteliali vanno ricordati gli osteomi dei seni paranasali, l'angiofibroma giovanile, i papillomi invertiti e l'eccondroma. Fra i maligni, escludendo sempre i carcinomi, il linfoma non Hodgkin, i tumori delle ghiandole salivari minori^{23,24} l'estesioneuroblastoma, il melanoma nasale e le metastasi.

L'angiofibroma giovanile è il tumore non epiteliale della regione nasosinusale di maggiore impatto nella diagnostica per immagini²⁵. Le principali raccomandazioni in senso radiologico prevedono la TC di base con algoritmo per l'osso sul piano assiale e coronale diretta o anche in ricostruzione multiplanare disponendo di una TCMD ad elevato numero di detettori. La RM in T1 e saturazione del grasso dopo mdc paramagnetico sui tre piani dello spazio²⁶. La biopsia va decisamente sconsigliata in assenza dell'embolizzazione preoperatoria (Fig. 7). La diagnosi differenziale va posta con l'encefalocoele e l'emangioma che però non presentano significativa impregnazione dopo MDC. Può essere difficoltosa la diagnosi differenziale con il rabomiosarcoma²⁷ che però difficilmente origina dalla superficie postero-laterale della cavità nasale e non supera il forame sfeno-palatino nella fossa pterigo-palatina.

L'osteoma dei seni paranasali è una neoformazione ossea asintomatica ma di frequente riscontro incidentale alla TC, la sede più comune è a livello dei seni frontali mentre la sede etmoidale e sfenoidale è rara. L'ingrandimento è riportato all'incirca di 0.4-0.6 mm per anno. Il decorso

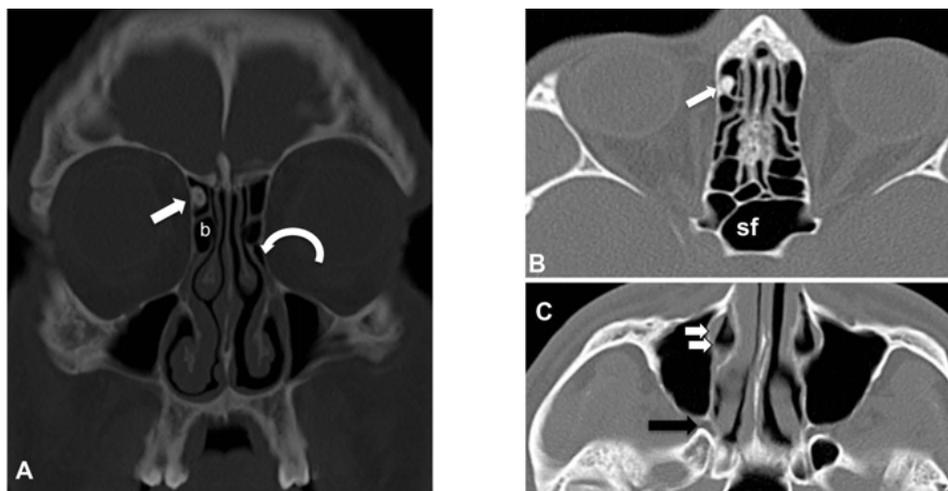


Fig. 1: TCMD per studio regione naso-sinusale in ipertrofia dei turbinati di destra. Reperto occasionale di osteoma del seno etmoidale. La piccola neoformazione, innocente, occupa una celletta etmoidale antero-superiore (fraccia bianca in A e B). A: ricostruzione MPR in sezione coronale passante per i turbinati medi ed inferiori. Ben evidente la bulla etmoidale (b) e l'infundibulo con il processo uncinato (freccia curva). B-C sezioni assiali. In B è rappresentato anteriormente il seno etmoidale e posteriormente il seno sfenoidale(sf), in C il dotto naso-lacrimale (doppia freccia) e la fessura pterigo-mascellare (freccia nera)

è sempre favorevole e quasi sempre non è richiesto alcun trattamento. Dovrebbe rientrare nei compiti del radiologo che segnala il reperto di osteoma dei seni paranasali, tranquillizzare il paziente sullo scarso rilievo patologico della lesione (Fig. 1).

L'estesioneuroblastoma è un tumore neuroendocrino maligno che origina da reliquati della cresta neurale a livello dell'epitelio olfattorio della cavità nasale superiore. Le raccomandazioni radiologiche suggeriscono un'analisi attenta delle immagini T2 che consentono la migliore differenziazione tra tumore e secreti sinusali. Le sequenze T1 di base mostrano un segnale lievemente più basso rispetto alla sostanza nervosa con possibili foci emorragici iperintensi. L'impregnazione dopo MDC paramagnetico è intensa ed omogenea meno che in eventuali aree necrotiche. La TCMD mostra una precisa estensione della distruzione ossea e permette una esata definizione del planing chirurgico (Fig. 2). Lo studio RM deve sempre comprendere l'encefalo per l'invasione loco regionale ed il collo dal momento che nel 20% dei casi è presente una disseminazione linfonodale cervicale. La diagnosi differenziale va posta soprattutto con il meningioma extracranico nasale che produce però più frequentemente iperostosi di appoggio, con il linfoma non Hodgkin che presenta una maggiore densità di base e minore impregnazione alla TCMD dopo MDC organo iodato. A

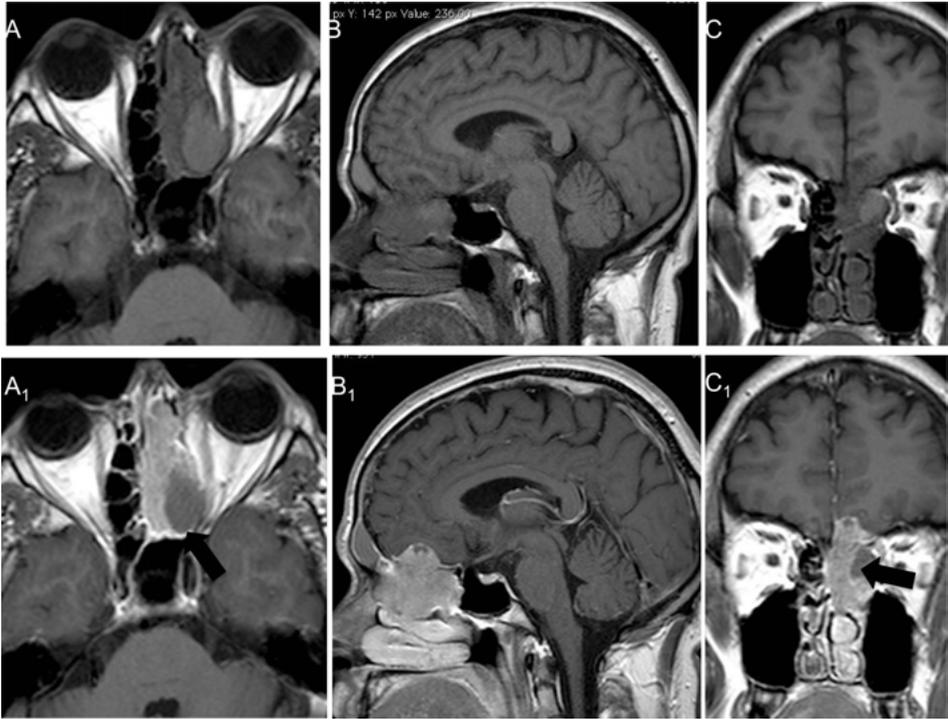


Fig. 2: RM sequenze T1 dipendenti assiale (A), sagittale (B) e coronale (C) prima e dopo MDC paramagnetico nelle medesime sezioni (A₁, B₁, C₁). Voluminosa neoformazione del seno etmoidale di sinistra estesa caudalmente alla cavità nasale ed alla regione endocranica fronto-basale omolaterali. Intensa impregnazione dopo MDC paramagnetico con circoscrizione di un'area necrotico-cistica laterale (freccia nera in A₁ e C₁). Estesa erosione dei piani ossei indicante la natura maligna della lesione. L'interpretazione in senso carcinomatoso venne smentita dalla valutazione isto-patologica che mostrò un tumore originante dalla mucosa sensoriale della cavità nasale di sinistra, estesioneuroblastoma.

volte difficoltosa la diagnosi differenziale con il carcinoma a cellule squamose quando la neoplasia si impianta sulla volta della cavità nasale. I linfomi non Hodgkin originano nelle cavità nasali e meno frequentemente nei seni paranasali. Difficoltosa la distinzione TC o RM da altre neoplasie, le sinusite croniche e le malattie granulomatoze tipo Wegener e la sarcoidosi.

SPAZIO SOPRAIOIDEO

Comprende lo spazio perifaringeo, lo spazio della mucosa faringea, lo spazio masticatorio, lo spazio parotideo, lo spazio carotideo, lo spazio buccale, lo spazio retrofaringeo, il cosiddetto spazio pericoloso, lo spazio perivertebrale.

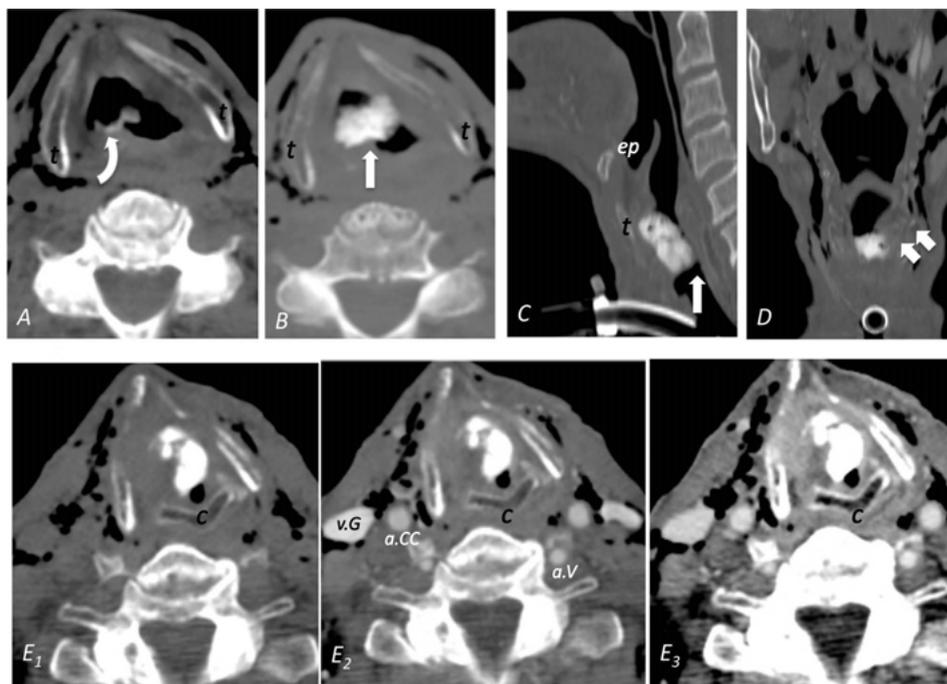


Fig. 3: TCMD in condrosarcoma laringeo. La neoformazione è intensamente calcifica, ostruisce integralmente la cavità laringea (freccia bianca in B e C) e sembrerebbe impiantarsi sulla cartilagine aritenoidea di destra (fraccia curva in A), mentre appare maggiormente infiltrato lo spazio parafaringeo di sinistra (doppia freccia in D). Rispettate le superfici epiglottica e sub-epiglottica. C e D ricostruzioni MPR sagittale mediana e coronale passante per il vestibolo laringeo. E₁-E₂-E₃ stessa sezione assiale passante per il margine cricoideo superiore e attraverso le cartilagini tiroidee dopo MDC organo-iodato in fase arteriosa, venosa e tardiva. In quest'ultima fase appare più intensa l'impregnazione dopo mdc paramagnetico. Nota l'esteso enfisema delle parti molli secondario alla tracheostomia c:cricoido, t: cartilagini tiroidee, ep: epiglottide, a.CC: arteria carotide comune, a.V: arteria vertebrale, v.G.:vena giugulare

SPAZIO INFRAIODEO

Comprende l'estensione sottoioidea di alcuni spazi sopraioidei, lo spazio viscerale, lo spazio cervicale posteriore, lo spazio cervicale anteriore, lo spazio carotideo, lo spazio retrofaringeo e lo spazio perivertebrale
Verranno analizzate brevemente gli spazi adiacenti alle VADS

SPAZIO DELLA MUCOSA FARINGEA

Comprende la mucosa nasofaringea, orofaringea, dalla base cranica all'ipofaringe. Posteriormente risiede lo spazio retro faringeo, lateralmente lo spazio parafaringeo. La fascia cervicale media e profonda rappresentano il margine profondo dello spazio della mucosa farin-

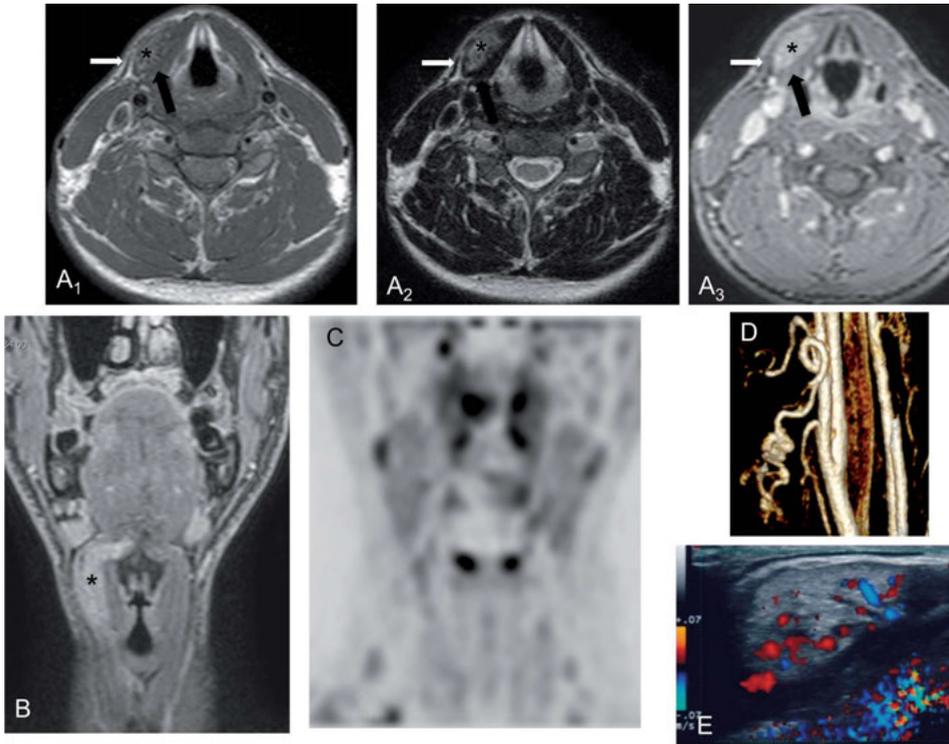


Fig. 4: neof ormazione ipervascolare latero-laringea dx. (*) A₁-A₃: stessa sezione assiale rispettivamente T1, T2, T1 in soppressione del grasso dopo MDC paramagnetico. La neof ormazione è indovata nello spazio compreso tra il muscolo platisma (frecche bianche) ed i muscoli sotto ioidi (tiroioideo e mioioideo)(frecche nere), ed è intensamente impregnata dopo MDC. B: sezione coronale T1 in sottrazione del grasso dopo MDC paramagnetico. La neoplasia mostra maggiore rapporto di contiguità con lo spazio para-laringeo dx . C: la sequenza in imaging di Diffusione, b1000 simil PET per le catene linfonodali del collo e dello splancnocranio non evidenzia linfonodi sospetti. D: sequenza ARM tecnica CE e ricostruzione VR, mostra l'afferenza arteriosa ipertrofica alla neoplasia da un ramo discendente ipertrofico del tronco facio-linguale dell'arteria carotide esterna di destra, mentre l'arteria tiroidea non è coinvolta. E: ECD sulla lesione. Si conferma la natura ipervascolare della neoplasia interpretata come emangiopericiitoma o paraganglioma ectopico. Caso in attesa di valutazione istologica. Per gentile concessione del Dr. N. Maggioletti. Ricerche Radiologiche. Molfetta (BT).

gea. Nello spazio oltre alla mucosa sono contenuti i tessuti linfatici dell'anello del Waldeyer, il tessuto linfatico faringeo (adenoidi), le tonsille delle fauci, della lingua, le ghiandole salivari minori, la fascia faringobasilare (Figg. 3-6). Da tali costituenti si intuisce che i tumori che originano in questo spazio sono, oltre la maggioranza dei tumori epiteliali, linfomi non Hodgkin, tumori benigni e maligni delle ghiandole

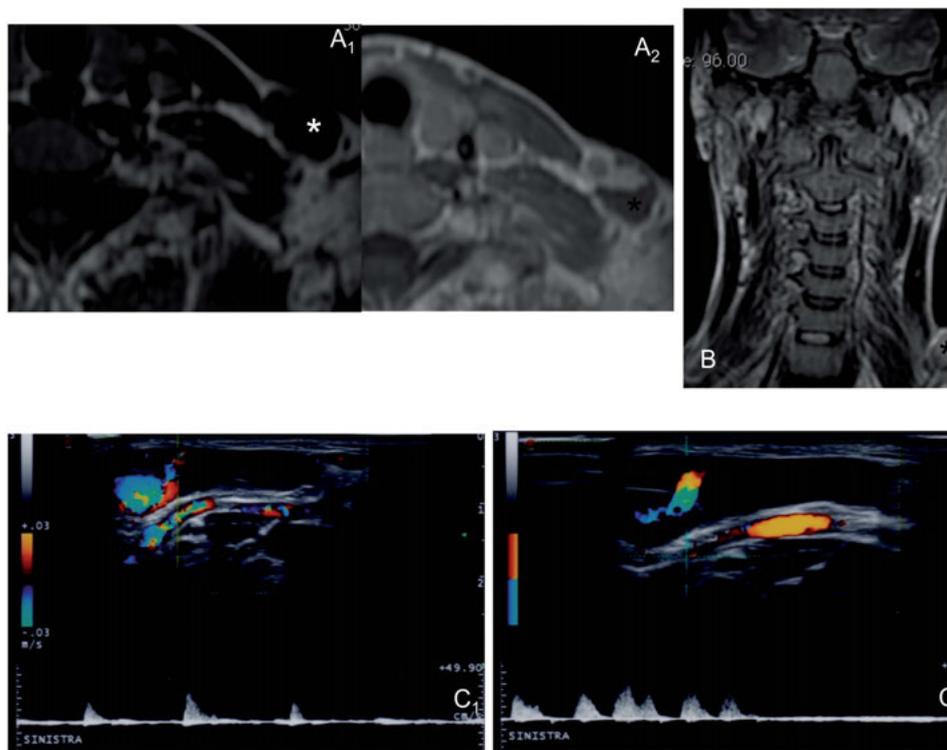


Fig. 5: neoformazione latero-cervicale sinistra, spazio peri-giugulare esterno sinistro (*). A₁-A₂: RM T1 dipendente prima e dopo MDC paramagnetico. La neoformazione è subito laterale al muscolo sternocleido mastoideo, adiacente alla vena giugulare esterna di sinistra, è isointensa ai piani muscolari e, dopo MDC, mostra un'impregnazione eccentrica. B: RM T1 dipendente dopo MDC paramagnetico in sezione coronale che mostra i rapporti della neoformazione con il muscolo sternocleidomastoideo, lateralmente ai muscoli scaleni. C₁-C₂: ECD, unica metodica in grado di svelare la natura non neoplastica ma mal formativa vascolare venosa a basso flusso del reperto

salivari minori, raiomiosarcomi²⁷ e cordomi. I tumori delle ghiandole salivari minori sono tumori misti spesso a sede del palato molle, sottomucosi, a volte peduncolati, isodensi ai piani muscolari alla TC con minima impregnazione dopo MDC, possono presentare calcificazioni o cisti. Alla RM non presentano caratteristiche peculiari, isointensi al muscolo in T1, iperintensi in T2 con impregnazione omogenea dopo MDC paramagnetico. Le forme maligne presentano margini indistinti come i carcinomi, rara la disseminazione linfonodale. La diagnosi differenziale va posta con i linfomi che però presentano i segni della malattia sistemica e prediligono il tessuto adenoideo e la tonsilla linguale²⁸.

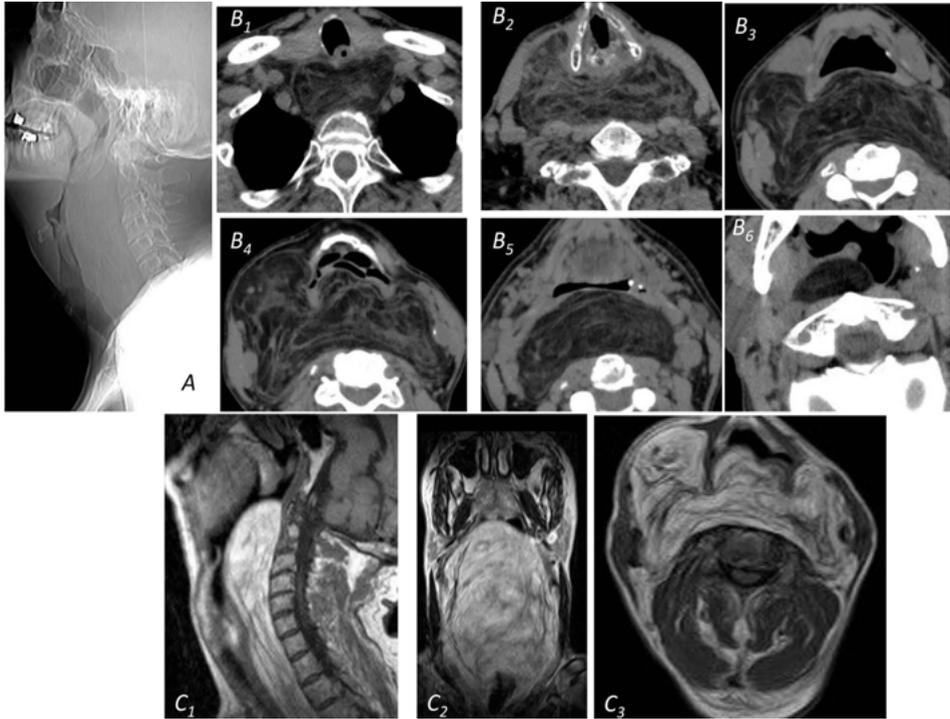


Fig. 6: Estesa lipomatosi del collo. A: RX convenzionale, la colonna aerea faringo-laringo-tracheale è visibilmente dislocata anteriormente da una neoformazione tenuemente radiopaca. B₁-B₆: TCMD la neoformazione mostra la tipica ipodensità del tessuto adiposo, ha una distribuzione trans-spaziale interessando a destra anche lo spazio masticatorio e, cranialmente, lo spazio retrofaringeo e il cosiddetto “spazio pericoloso” subito anteriormente al complesso atlo-odontoideo. C₁-C₃: RM sequenze T1 dipendenti sui piani sagittale, coronale e assiale con il caratteristico ipersegnale del tessuto adiposo. Le sequenze in sottrazione del grasso prima e dopo MDC paramagnetico, non riportate in figura, permisero di escludere la diagnosi differenziale con il liposarcoma. *Gentile concessione Dr. A. Procaccini, Dr. F. Carducci Ospedale San G. Moscati Taranto.*

CATENE LINFONODALI

Si individuano un gruppo linfonodale latero-cervicale profondo con tre sottogruppi, la catena giugulare interna, la catena spinale accessoria e la catena cervicale trasversaria; un gruppo cervicale anteriore con tre sottogruppi, la catena prelarinacea, la catena pretracheale, la catena paratracheale; un gruppo sottomentoniero e sottomandibolare con due sottogruppi, i linfonodi sottomentonieri e i linfonodi sottomandibolari; gruppo parotideo con un gruppo intraghiandolare ed un gruppo extraghiandolare; gruppo retrofaringeo con un sottogruppo mediale ed uno laterale; infine un gruppo facciale con linfonodi mandibolari,

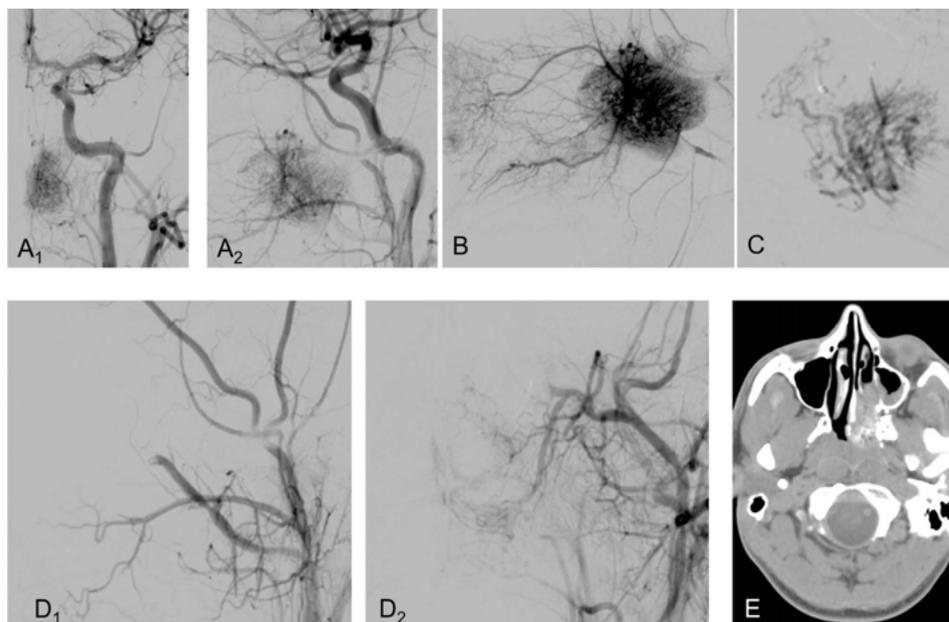


Fig. 7: Angiofibroma giovanile nasofaringeo: DSA arteria Carotide Comune sinistra in proiezione antero-posteriore (A₁) e latero-laterale (A₂). Chiaro ed intenso circolo patologico nella regione naso-faringea di sinistra. B: DSA selettiva arteria Mascellare Interna sinistra: la neoformazione appare vascolarizzata in maniera prevalentemente dai rami faringei dell'arteria sfeno-palatina C: microcat. superselet. dei rami faringei dell'arteria sfeno-palatina. D: DSA Arteria Carotide Esterna in proiezione latero-laterale (D₁) e antero-posteriore (D₂) dopo la procedura di embolizzazione con particelle di PVA (Poli-Vinil-Alcool). La neoformazione appare del tutto avascolare. E: TC dopo procedura di embolizzazione. La neoformazione naso-faringea presenta al suo interno il materiale di embolizzazione e risulta ampiamente devascularizzata.

buccinatori, infra-orbitari, zigomatici e retro zigomatici. È evidente che questa complessa rete deve essere ben conosciuta dall'ecografista e dal radiologo che si interessi prevalentemente di TCMD e RM della regione testa collo (Fig. 4). Le principali neoplasie che interessano le catene linfonodali del collo sono i linfomi e le metastasi. Il maggior limite dell'imaging dei linfonodi è di natura volumetrica. Infatti mentre i linfonodi superiori al centimetro sono in generale sospetti, quelli sub-centimetrici sono generalmente reattivi di significato flogistico. Ma questo dato non è sempre rassicurante e si sono diffuse tecniche RM in diffusione simil PET i cui risultati però non sono universalmente condivisi, come si è in precedenza accennato. Oltre alle valutazioni PET-TC si attendono interessanti rilievi dalle tecniche di fusione PET-RM¹⁹.

IPOFARINGE

Si intende per ipofaringe la continuazione caudale dello spazio della mucosa faringea, tra orofaringe ed esofago. Comprende tre regioni, il seno piriforme, la parete posteriore e la regione post-cricoidea. Si estende dall'osso ioide al muscolo crico-faringeo. Contiene le branche faringee del nervo glosso-faringeo e del vago ed i linfonodi paratracheali e retro faringei. I tumori sono sostanzialmente epiteliali, linfomi e metastasi^{28,29}.

LARINGE

L'anatomia delle cartilagini laringee è notoriamente complessa e la sua descrizione esula di conseguenza, dagli scopi del presente capitolo. Dal punto di vista topografico lo spazio laringeo si divide nel tratto sopraglottico dall'apice dell'epiglottide al ventricolo laringeo, nel tratto glottico con le corde vocali vere e le commessure anteriori e posteriori ed infine nel tratto sottoglottico, dalla superficie inferiore delle corde vocali vere alla superficie inferiore della cartilagine cricoide. Più genericamente il laringe si estende da un margine craniale a livello del solco glosso-epiglottico e faringo-epiglottico ad un margine caudale corrispondente al profilo inferiore della cricoide, superiormente si colloca l'orofaringe, inferiormente la trachea. La TCMD offre una rappresentazione eccellente dei costituenti lo spazio laringeo e paralaringeo con le cartilagini, lo spazio pre-epiglottico, para-epiglottico, il seno piriforme, la tasca ari-epiglottica, le corde vocali vere e false, il processo aritenoideo superiore, il muscolo tiro-aritenoideo, il ligamento vocale, sia in rappresentazione assiale che coronale e sagittale. Fra i tumori non epiteliali il più frequente è il condrosarcoma (Fig. 3) che si presenta alla TC come un espanso con calcificazioni ad anello o a "pop corn" originante principalmente dalla cartilagine tiroidea e cricoidea. Le calcificazioni tuttavia non sono obbligatorie, spesso si determina ostruzione della via aerea. Moderata impregnazione dopo MDC. La RM di solito non aggiunge dati significativi. La diagnosi differenziale deve essere posta con alcuni processi flogistici come la policondrite ricorrente, la condrometaplasia nodulare, la tracheopatia osteocondroplastica che però è raramente a sede laringea^{28,29}.

CAVITÀ ORALE

È anteriore all'orofaringe, separata da questa dal palato molle e dai pilastri tonsillari. La lingua orale occupa una posizione centrale. Ai fini radiologici è utile considerare 4 distinte regioni: la regione della mucosa orale, lo spazio sub-linguale, lo spazio sottomandibolare e la radice della lingua¹⁴. Fra i tumori non epiteliali sono da ricordare il dermoide e l'epidermoide, il linfangioma, i tumori benigni e maligni delle ghiandole salivari minori, i

linfomi e le metastasi linfonodali²⁴. Ma sono state descritte anche neoplasie di più raro riscontro come il rhabdomyosarcoma²⁷. La diagnostica per immagini non presenta caratteristiche di rilievo ad eccezione della possibilità, in centri esperti, dell'uso in ecografia di sonde endorali con notevole miglioramento delle capacità degli US in una regione difficoltosa da esplorare a causa delle barriere acustiche dei piani ossei⁷.

SPAZIO MASTICATORIO

È uno spazio che si estende cranialmente dal basicranio (con il forame ovale ed il foro spinoso) e caudalmente corrisponde alla superficie posteriore del corpo mandibolare, anteriormente comunica con lo spazio buccale, postero-lateralmente con lo spazio parotideo, postero medialmente con lo spazio parafaringeo, medialmente con lo spazio della mucosa faringea. Contiene i muscoli della masticazione, massetere, temporale, pterigoideo mediale e laterale. La branca mandibolare del trigemino, arteria e vena alveolare inferiore, plesso venoso pterigoideo (Fig. 6). I tumori non epiteliali benigni sono di origine nervosa, schwannomi e neuro fibromi, i maligni dipendono dagli istotipi presenti quindi osteosarcomi, condrosarcomi, rhabdomyosarcomi²⁷ e linfomi. Le principali raccomandazioni radiologiche includono la TC a strato sottile, combinata con la RM con MDC paramagnetico per la valutazione dei tessuti molli per l'eventuale invasione mandibolare e la diffusione dei tumori lungo la terza branca del nervo trigemino. Le principali diagnosi differenziali si devono porre con le malformazioni vascolari venose, le cisti odontogene, gli ascessi dello spazio masticatorio, l'osteomielite e le metastasi mandibolari.

SPAZIO CAROTIDEO

Comprende il decorso dell'asse carotideo dal canale carotico della rocca petrosa e dal forame giugulare cranialmente fino all'arco aortico, caudalmente attraverso i segmenti naso-faringeo, oro-faringeo, cervicale e mediastinico. Più dettagliatamente lo spazio carotideo nella regione sopraioidea confina con lo spazio retro-faringeo medialmente, con lo spazio perivertebrale posteriormente, con lo spazio parotideo lateralmente e con lo spazio parafaringeo anteriormente. Nella regione sottoioidea confina con lo spazio viscerale e lo spazio retro faringeo medialmente, con lo spazio perivertebrale posteriormente, con lo spazio cervicale anteriore anteriormente, con lo spazio cervicale posteriore lateralmente. Pertanto lo spazio carotideo interessa le VADS prevalentemente nella regione sottoioidea (Fig. 4). Comprende il fascio vascolo nervoso del collo con la vena giugulare i nervi cranici dal IX al XII. I tumori benigni sono i paragangliomi del nervo vago, del corpuscolo carotideo e gli schwannomi dei nervi misti. I tumori maligni riguardano le diffusionsi perifasciali dei tumori

epiteliali e i linfomi. Il maggior rilievo radiologico è verso i paragangliomi classicamente ipervascolari dove l'operato del radiologo si allarga alla sfera interventistica con l'embolizzazione pre-operatoria^{22,15}

SPAZIO RETROFARINGEO

Si estende dalla base cranica fino al terzo metamero dorsale, anteriormente si trova la mucosa faringea, posteriormente il cosiddetto spazio pericoloso verso le strutture nervose del rachide. Nel tratto sopraioideo è presente tessuto adiposo e linfonodi, nello spazio sottoioideo, solo tessuto adiposo (Fig. 6). I tumori benigni sono caratterizzati dai lipomi, i maligni prevedono la diffusione posteriore dei carcinomi e fra i tumori non epiteliali, i linfomi e le metastasi linfonodali. L'imaging si concretizza nella TCMD ma possono esserci difficoltà a reperire gli espansi linfonodali di piccole dimensioni. Moderata impregnazione dopo MDC, infrequente la necrosi centrale. Possibili le calcificazioni nel post-trattamento. La RM è più sensibile e mostra tumefazioni isointense ai piani muscolari in T1, iperintense in T2 e STIR, diffuso moderato enhancement dopo MDC paramagnetico²⁸.

SPAZIO VISCERALE

Contiene la ghiandola tiroide con le paratiroidi, la trachea, l'esofago cervicale ed il nervo ricorrente. Lateralmente è in rapporto con entrambi gli spazi cervicali anteriori, postero-lateralmente con gli spazi carotidei, posteriormente con lo spazio retro faringeo. I tumori non epiteliali e non ghiandolari della tiroide e delle paratiroidi comprendono lo schwannoma del nervo laringeo, i leiomiomi e leiomiosarcomi esofagei ed i condrosarcomi rari tracheali e i linfomi. La diagnostica per immagini non presenta caratteristiche particolari e si riferisce alla TCMD e alla RM.

ALTRE LESIONI COMUNI AI DIVERSI SPAZI

Si tratta di processi espansivi mal delimitati originanti dai differenti tessuti di ogni spazio della regione testa-collo spesso anche in multipli spazi contigui (trans-spatial enhancing mass). Le patologie più frequenti sono la fibromatosi aggressiva, i lipomi, e i liposarcomi. I lipomi sono masse omogenee composte interamente da grasso. Le sedi preferenziali sono lo spazio cervicale posteriore e lo spazio sottomandibolare, lo spazio cervicale anteriore e quello parotideo, ma ogni sede è possibile. Possono raggiungere dimensioni considerevoli, la morfologia è variabile a margini convessi, la dislocazione delle strutture limitrofe è la regola. L'aspetto TC è caratteristico con la classica ipodensità delle strutture adipose, nessuna impregnazione dopo MDC organo-iodato, contrariamente va posto il dubbio rispetto al liposarcoma. Altrettanto caratteristica l'RM

con il tipico ipersegnale in T1 del grasso e l'abbattimento di segnale in T2, identica assenza di impregnazione dopo MDC paramagnetico, a differenza del liposarcoma. Le sequenze in saturazione del grasso confermano i segnali di base e sono indispensabili per la semeiotica RM post-contrasto³⁰. La diagnosi differenziale si deve porre con il dermoide che presenta un sottile cerchione che si impregna dopo MDC e contenuto eterogeneo, con il teratoma cranio-facciale il cui contenuto può includere il grasso ma è eterogeneo e multiloculato³¹. Infine la più importante diagnosi differenziale è con il liposarcoma soprattutto in una bassa percentuale di lipomi (circa l'8%) in cui il contenuto non è costituito da grasso. In questi casi l'unico elemento distintivo è il comportamento alla TC dopo MDC organo-iodato e alla RM dopo MDC paramagnetico. Anche una minima presa di contrasto deve indurre il dubbio del liposarcoma³². Un ultimo criterio differenziale, ma infrequente sono le calcificazioni, presenti nel liposarcoma solo nel 12% dei casi (Fig. 6).

Bibliografia

1. Hoeffner EG, Mukherji SK, Srinivasan A, Quint DJ. Neuroradiology back to the future: head and neck imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Dec;33(11):2026-32.
2. Nakamura S, Okochi K, Murata Y, Shibuya H, Kurabayashi T. [18F]Fluorodeoxyglucose-PET/CT differentiation between physiological and pathological accumulations in head and neck. *Nucl Med Commun.* 2009;30:498-503.
3. Xia CX, Zhu Q, Zhao HX, Yan F, Li SL, Zhang SM. Usefulness of ultrasonography in assessment of laryngeal carcinoma. *Br J Radiol.* 2013 Oct;86(1030):20130343.
4. Jayachandran S, Sachdeva SK. Diagnostic accuracy of color doppler ultrasonography in evaluation of cervical lymph nodes in oral cancer patients. *Indian J Dent Res.* 2012 Jul-Aug;23(4):557-8.
5. Antypa E, Cokkinos DD, Kalogeropoulos I, Tomais D, Piperopoulos PN. Ultrasound contrast agent delivered per os first diagnoses pharyngoesophageal tumour. *JBR-BTR.* 2013 Mar-Apr;96(2):69-71.
6. Pan D, Zhu SY, Xu YB, Wu YF, Lun HM, Wei YY. Sonographic findings of nasopharyngeal carcinoma and its involvement in the parapharyngeal space. *J Ultrasound Med.* 2013 Jun;32(6):1041-7.
7. Riskalla A, Arora A, Vaz F, O'Flynn P. Novel use of ultrasound-guided endo-cavitary probe to evaluate an impalpable parapharyngeal mass. *J Laryngol Otol.* 2010 Mar;124(3):328-9.
8. Kim DW. Ultrasound-guided fine-needle aspiration for retrojugular lymph nodes in the neck. *World J Surg Oncol.* 2013 May 30;11:121.
9. Vogl TJ, Harth M, Siebenhandl P World J. Different imaging techniques in the head and neck: Assets and drawbacks. *Radiol.* 2010 Jun 28;2(6):224-9.
10. Callahan MJ. CT dose reduction in practice. *Pediatr Radiol* 2011;41Suppl. 2:488-92.
11. Tack D, Gevenois PA. Radiation dose from adult and paediatric multidetector computed tomography. 1st edn. Berlin, Germany; Springer; 2007.
12. Lewis MA, Edyvean S. Patient dose reduction in CT. *Br J Radiol* 2005;78:880-3.
13. Lell MM, Hinkmann F, Nkenke E, Schmidt B, Seidensticker P, Kalender WA, Uder M, Achenbach S. Dual energy CTA of the supraaortic arteries: Technical improvements with a novel dual source CT system. *E. ur J Radiol.* 2009.
14. Law CP, Chandra RV, Hoang JK, Phal PM. Imaging the oral cavity: key concepts for the radiologist. *Br J Radiol.* 2011 Oct;84(1006):944-57.
15. Ferré JC, Brunet JF, Carsin-Nicol B, Larralde A, Godey B, Gauvrit JY. Optimized time-resolved 3D contrast-enhanced MRA at 3T: appreciating the feasibility of assessing cervical paragangliomas. *J Neuroradiol.* 2010;37:104-108.
16. Lohan DG, Barkhordarian F, Saleh R, Krishnam M, Salamon N, Ruehm SG, Finn JP. MR angiography at 3 T for assessment of the external carotid artery system. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;189:1088-1094.
17. Sumi M, Nakamura T. Head and neck tumors: assessment of perfusion-related parameters and diffusion coefficients based on the intravoxel incoherent motion model. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Feb;34(2):410-6.

18. Akter M, Hirai T, Minoda R, Murakami R, Saiki S, Okuaki T, Kitajima M, Fukuoka H, Sasao A, Nishimura S, et al. Diffusion tensor tractography in the head-and-neck region using a clinical 3-T MR scanner. *Acad Radiol.* 2009;16:858–865.
19. King AD, Ahuja AT, Yeung DK, et al. Malignant cervical lymphadenopathy: diagnostic accuracy of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2007;245:806–13.
20. Castelijns JA PET-MRI in the head and neck area: challenges and new directions. *Eur Radiol.* 2011; 21(11): 2425-26
21. Ito H, Mataga I, et al. Clinical anatomy in the neck region; The position of external and internal carotid arteries may be reversed. *Okajimas Folia Anat Jpn* 2006; 82(4):157–168.
22. Gandhi D, Kathuria S, Ansari SA, Shah G, Gemmete JJ. State of the art head and neck imaging for the endovascular specialist. *Neuroimaging Clin N Am.* 2009;19:133–147.
23. Papadogeorgakis N, Parara E, Alexandridis K. Retrospective Review of Malignant Minor Salivary Gland Tumors and a Proposed Protocol for Future Care Craniomaxillofac Trauma Reconstruct. 2011;4(1):7-10.
24. Toida M, Shimokawa K, Makita H, et al. Intraoral minor salivary gland tumors: a clinicopathological study of 82 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34:528–532.
25. Szymańska A, Szymański M, Morshed K, Czekajska-Chehab E, Szczerbo-Trojanowska M. Extranasopharyngeal angiofibroma: clinical and radiological presentation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Feb;270(2):655-60.
26. Lerra S, Nazir T, Khan N, Qadri MS, Dar NH. A case of extranasopharyngeal angiofibroma of the ethmoid sinus: a distinct clinical entity at an unusual site. *Ear Nose Throat J.* 2012;91.
27. Bhutoria S, Oneil C Embryonal rhabdomyosarcoma of the adult soft palate. *Indian J Pathol Microbiol.* 2011 Jan-Mar;54(1):136-7.
28. Ruffing S, Struffert T, Grgic A, Reith W. Imaging diagnostics of the pharynx and larynx. *Radiologe.* 2005;45:828–836.
29. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol.* 2008;66:460–479.
30. Rogers J, Patil Y, Strickland-Marmol L. et al. Lipomatous tumors of the parapharyngeal space: case series and literature review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:621–624
31. de Carvalho AD, Abrahão-Machado LF, Viana CR, de Castro Capuzzo R, Mamere AE. Malignant fat-forming solitary fibrous tumor (lipomatous hemangiopericytoma) in the neck: Imaging and histopathological findings of a case. *J Radiol Case Rep.* 2013 Mar 1;7(3):1-7.
32. Li H, Zhou X, Ran Q, Wang L. Parapharyngeal liposarcoma: a case report. *Diagn Pathol.* 2013 Mar 7;8:42.

LA DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA NELLE NEOPLASIE NON EPITELIALI DELLE VADS

A. Fulcheri, G. Succo, A. Caracciolo, V. Monticone, E. Crosetti

Introduzione

La valutazione endoscopica nella diagnosi e stadiazione dei tumori epiteliali delle vie aereo-digestive superiori (VADS) ha un ruolo fondamentale e può oggi avvalersi di sistemi di enhancement ottico (Narrow Band Imaging, Autofluorescenza) di grande potenzialità¹ soprattutto nel caso di carcinomi squamosi, che rappresentano il tipo istologico più frequente.

Più rari sono invece i tumori di derivazione non epiteliale del distretto cervico-cefalico, che sono un gruppo eterogeneo di neoplasie benigne e maligne che originano virtualmente da ogni tessuto non-epiteliale di questo distretto, e includono i tumori del tessuto adiposo, del tessuto muscolare liscio e striato, dei tendini, delle cartilagini, dei vasi sanguigni e linfatici e i tumori emopioetici²⁻³.

Alcune di queste neoplasie si localizzano elettivamente ai tessuti molli del collo e si presentano clinicamente come masse cervicali, senza o con minima crescita verso il lume delle VADS, e di conseguenza l'utilità diagnostica dell'endoscopia è limitata a escludere, nella valutazione iniziale, la possibilità di una metastasi laterocervicale di un carcinoma delle VADS.

Altre neoplasie dei tessuti molli invece originano e si estrinsecano prevalentemente all'interno delle vie aeree e risultano quindi apprezzabili alla indagine endoscopica.

I fattori di rischio, l'età di comparsa, la storia clinica, il trattamento e la prognosi di questi tumori sono in alcuni casi profondamente differenti da quelli dei carcinomi squamosi.

Nella tabella seguente viene riportata in forma sinottica la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) dei tumori dei tessuti molli del collo, sulla base del tipo istologico e delle caratteristiche biologiche della malattia² (Tab. 1).

È opportuno ricordare che l'endoscopia si colloca all'interno di un *work-up* diagnostico che prevede l'attenta valutazione dei dati anamnestici e demografici (età del paziente, rapidità d'insorgenza e durata dei sintomi, presenza di dolore, storia di trauma o precedente radioterapia) che possono orientare sull'istologia e sull'aggressività della malattia. Inoltre il fatto che la maggior parte di queste neoplasie originino e si svi-

Differenziazione	Benigno	Intermedie, localmente aggressive ma non metastatizzanti	Intermedie, con tasso di metastatizzazione < 2%	Maligne
Adipocitaria	Lipoma e sue varianti (lipoblastoma, ibernoma, lipomatosi)	Tumore lipomatoso atipico/liposarcoma ben differenziato	...	Liposarcoma
Fibroblastica/ Miofibroblastica	Fibromatosi del collo, miofibroma, angiofibroma a cellule giganti	Fibromatosi desmoide	Tumore fibroso solitario, emangiopericitoma tumore miofibroblastico infiammatorio	Fibrosarcoma
“Fibroistiocitaria”	Istiocitoma fibroso benigno, tumore a cellule giganti diffuso	...	Tumore a cellule giganti delle parti molli	Sarcoma pleomorfo indifferenziato ad alto grado (ex-istiocitoma fibroso maligno)
Muscolare striata	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Muscolare liscia	Leiomioma/ angioleiomioma	Leiomiomasarcoma
Vascolare	Emangioma/ linfangioma	Emangiendoteloma kaposiforme	Sarcoma di Kaposi	Angiosarcoma
Perivascolare	Tumore glomico, miopericitoma	Tumore glomico maligno
Condro-ossea	Condroma dei tessuti molli	Condrosarcoma mesenchimale, osteosarcoma extrascheletrico
Incerta differenziazione	Mixoma	...	Tumore fibromixoide ossificante	Sarcoma sinoviale, sarcoma alveolare delle parti molli, tumore neuroectodermico primitivo, sarcoma di Ewing

Tab. 1: Classificazione WHO dei tumori dei tessuti molli del collo (Fonte: Fletcher 2002).

luppino al di fuori del piano mucoso, e quindi si presentino come neoplasie ricoperte da mucosa integra, rende imprescindibile la valutazione endoscopica da quella radiologica con TC e/o RM con mezzo di contrasto.

Durante l'endoscopia è possibile anche effettuare la biopsia della lesione, che è fondamentale per programmare il successivo trattamento; tuttavia essa può non essere conclusiva, data la localizzazione extra-mucosa di queste neoplasie.

La presentazione clinica delle neoplasie non epiteliali delle VADS è nella maggior parte dei casi simile a quella delle forme di origine epiteliale.

In questo capitolo vengono approfondite le metodiche di valutazione endoscopica e il quadro di presentazione dei più comuni tipi istologici di tumori non epiteliali che insorgono in ciascuna sede delle VADS.

Naso e seni paranasali

STRUMENTAZIONE

Lo strumentario per l'endoscopia, collocato preferibilmente su un carrello mobile, deve comprendere una fonte di luce fredda, un cavo a fibre ottiche, una serie di ottiche endoscopiche rigide di diverso calibro (4 mm e 2,7 mm) e con diversa angolatura (0°, 30°, 45°), videocamera, monitor a colori, videoregistratore o altro sistema di documentazione e di archiviazione, meglio se digitale.

L'esame delle fosse nasali può essere condotto anche con ottiche flessibili, dal diametro di 3,5 mm. L'endoscopia diagnostica delle fosse nasali riconosce classicamente diversi momenti per permettere l'esplorazione sistematica delle stesse, a partire dalla loro porzione inferiore, introducendo l'ottica lungo il pavimento della fossa nasale valutando dall'area valvolare fino al rinofaringe; quindi si passa alla valutazione delle strutture poste superiormente (aggr. nasi, fessura olfattoria, turbinato medio, recesso sfeno-etmoidale, turbinato superiore) e del meato medio.

PRESENTAZIONE CLINICA

Linfomi

I linfomi maligni naso-sinusali sono tumori relativamente rari. L'incidenza stimata per il linfoma diffuso a grandi cellule B, che è l'istotipo più comune, è stata recentemente stimata in 0,06-0,1 casi/100.000 abitanti/anno⁴. A livello nasale le sedi d'insorgenza e di sviluppo più frequenti sono il turbinato medio, il setto, e la parete intersinusalare, mentre a livello sinusale sono il seno mascellare con frequente estensione all'etmoide e al seno frontale. I sintomi d'esordio sono aspecifici e, almeno nelle forme iniziali,

indistinguibili da quelli delle patologie infiammatorie naso-sinusali; in certi casi si associano sintomi sistemici (febbre, calo ponderale).

All'endoscopia nasale queste neoplasie si presentano come neoformazioni monolaterali, a volte multiple, di dimensioni e consistenza variabili con aspetti polipoidi e colorito grigio-violaceo, facilmente sanguinanti, anche se in genere ricoperti da mucosa integra⁵.

Più rare sono le localizzazioni naso-sinusali di altri istotipi, come i plasmocitomi extra-midollari, i linfomi extranodali NK/cellule T o i linfomi derivati dal tessuto linfatico associato alla mucosa (MALT) naso-sinusale⁶; questi ultimi sono spesso associati a rinosinusite cronica e possono avere un'obiettività endoscopica indistinguibile da essa⁷.

Emangiopericitoma

Classificato tra le forme di derivazione fibroblastica/miofibroblastica, endoscopicamente si presenta come una massa indolente, spesso polipoidi, di consistenza variabile e colore grigio-rossastro⁸.

Neuroblastoma olfattorio

È una rara neoplasia maligna nasale (1.200 casi descritti⁹) che origina dall'epitelio olfattorio. Di conseguenza la localizzazione iniziale è a livello della mucosa olfattoria, cioè del terzo superiore del setto, della porzione mediale del turbinato superiore e della lamina cribrosa.

Obiettivamente, il quadro più comune è rappresentato da una neoformazione carnosa, di consistenza molle, colorito rosso-grigiastro, facilmente sanguinante alla manipolazione e a volte con aspetto polipoidi¹⁰.

Meningiomi extracranici

Sono di riscontro assai raro nelle cavità nasali e paranasali e nel rinofaringe. Originerebbe da tessuto ectopico meningeo dislocato lungo la linea di chiusura delle strutture della linea mediana durante la vita fetale. Obiettivamente non è infrequente il rilievo di una massa nasale che può simulare all'osservazione una poliposi nasale o un papilloma invertito¹¹.

Melanoma maligno mucoso

L'incidenza complessiva a livello naso-sinusale è stata stimata in 0,5 casi/milione di abitanti/anno¹², seguita dal cavo orale (0,2 casi/milione di abitanti/anno).

Alla valutazione endoscopica si presentano come neoformazioni polipoidi, di consistenza carnosa o friabile, spesso ulcerata, facilmente sanguinante al contatto, di colorito generalmente scuro per la presenza di pigmento o di aree emorragiche¹³ (Fig. 1), anche se esiste una variante amelanotica.



Fig. 1: Aspetto endoscopico di voluminoso melanoma maligno mucoso della fossa nasale sinistra

Di riscontro più infrequente sono i carcinomi a piccole cellule delle cavità naso-sinusal¹⁴, i tumori a differenziazione muscolare (rabbdomiosarcomi, leiomiomasarcomi) (Fig. 2), il tumore glomico maligno, il sarcoma di Ewing³ e l'istiocitoma fibroso maligno¹⁵. Per quanto riguarda i tumori delle ghiandole salivari minori si rimanda al paragrafo del cavo orale/orofaringe.

Rinofaringe

STRUMENTAZIONE

Per quanto riguarda la strumentazione, vale quanto detto per naso e seni paranasali, anche se le ottiche rigide più adeguate per la valutazione del rinofaringe sono quelle a 0° e 30°¹⁶.

PRESENTAZIONE CLINICA

Le neoplasie che insorgono a livello rinofaringeo tendono a rimanere asintomatiche a lungo e ad avere una diagnosi tardiva, soprattutto se

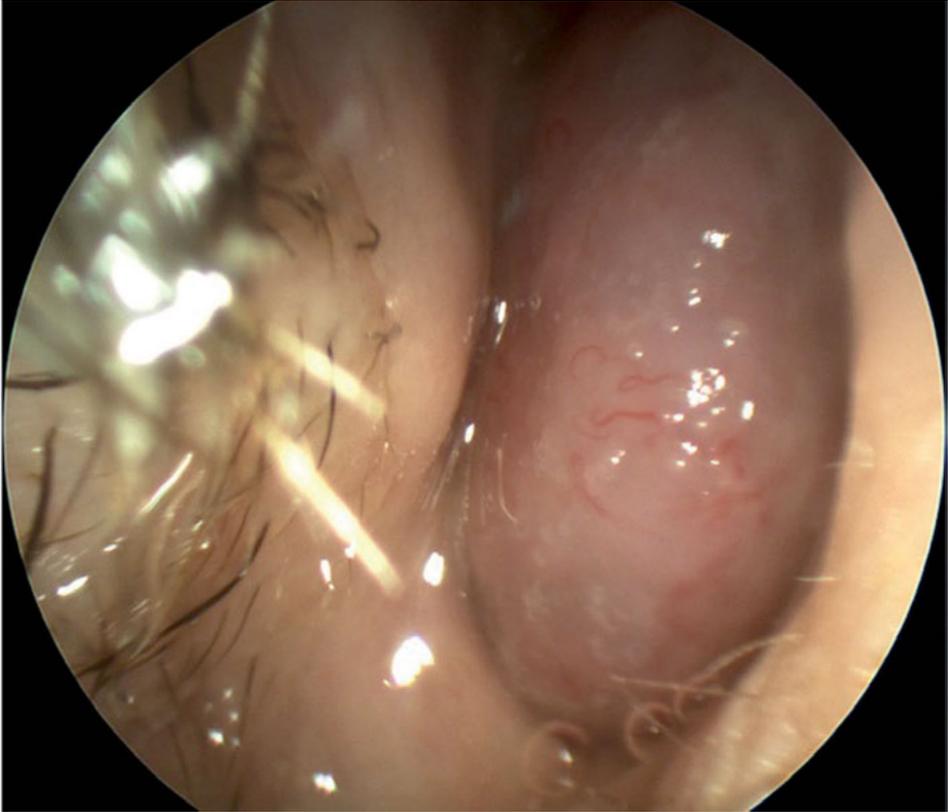


Fig. 2: Aspetto endoscopico di raddomiosarcoma alveolare della fossa nasale destra

non è interessato l'ostio tubarico. Possono manifestarsi inizialmente con perdita di udito e ostruzione nasale.

Angiofibroma giovanile

È la più comune tra le neoplasie benigne non epiteliali. Si manifesta con la triade sintomatologica di ostruzione nasale monolaterale, epistassi e massa rinofaringea. La maggior parte degli angiofibromi giovanili originano in sede sottomucosa, attorno o all'interno del forame sfeno-palatino, alla giunzione tra il processo pterigoideo dello sfenoide e il processo sfenoideo del palatino¹⁷. Il tumore si presenta endoscopicamente come una massa rossastra, liscia, lobulata, turgida e pulsante, che occupa il settore posteriore della fossa nasale o della rinofaringe. La consistenza è semirigida e possono essere presenti aree di ulcerazione e segni di sanguinamento recente¹⁸. La biopsia è controindicata per il rischio di una grave emorragia.

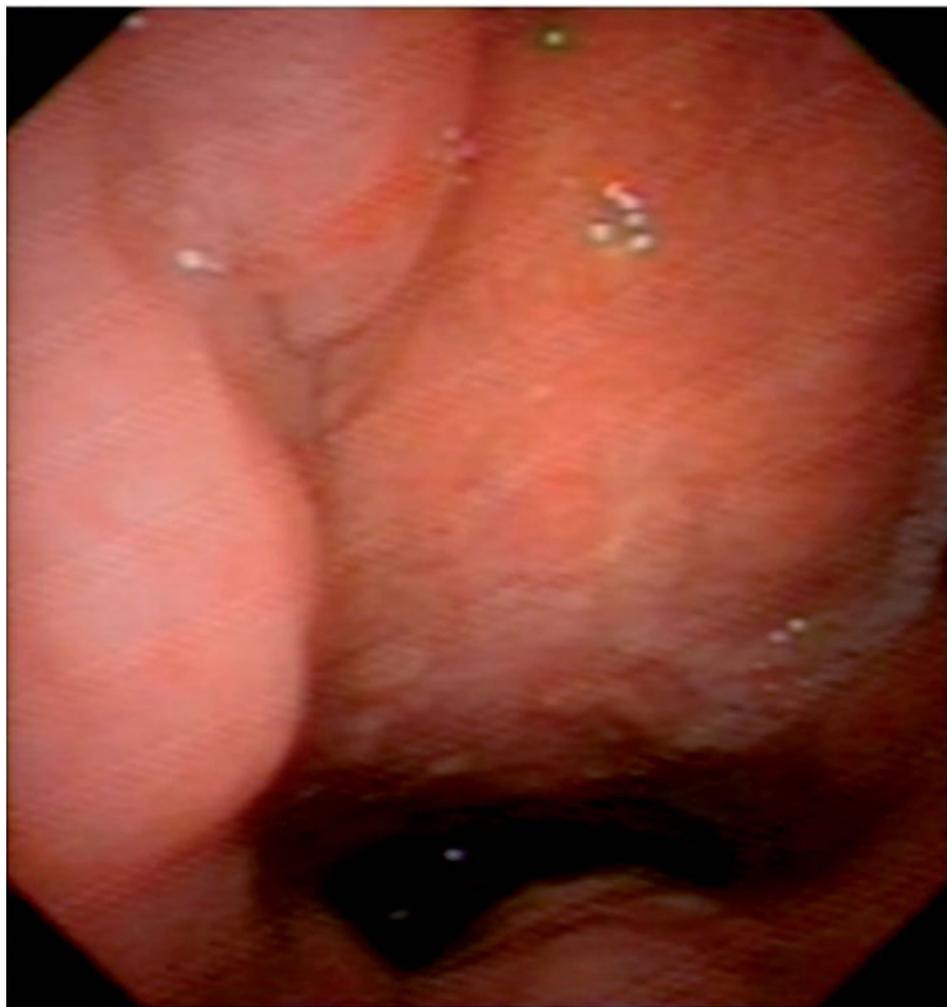


Fig. 3: Aspetto endoscopico di linfoma rinofaringeo

Linfomi

Per le generalità si veda la trattazione più estesa dei linfomi di cavo orale/orofaringeo, dove più comunemente si localizzano i linfomi dell'anello linfatico di Waldeyer. L'aspetto endoscopico è quello di una massa uniforme che può colmare la coana ed estendersi alle fosse nasali e all'etmoide (Fig. 3). Si associano comunemente secrezioni nasali e comuni sono le epistassi⁶.

Altre tumori non epiteliali che possono localizzarsi al rinofaringe sono gli emangiomi, i cordomi e i craniofaringiomi.

Cavo orale e orofaringe

STRUMENTAZIONE

La maggior parte delle sedi e sottosedì del cavo orale e orofaringe sono agevolmente esplorabili senza l'utilizzo di dotazioni endoscopiche. In anni recenti, nella valutazione di neoplasie di origine epiteliale dell'orofaringe, è stata estesa l'esperienza maturata nello studio endoscopico della laringe, con anche l'impiego di vari *tools* endoscopici, portando all'introduzione di una valutazione endoscopica sequenziale anche per questo distretto (*multistep endoscopy*)¹⁹. Le ottiche da 30° o 70° (3 o 5 mm) accoppiano una buona visione d'insieme assieme a un'elevata definizione del particolare, soprattutto se associate a telecamera ad alta definizione e permettono una adeguata valutazione di tutte le sottosedì dell'orofaringe^{1,20}.

PRESENTAZIONE CLINICA

Linfomi

I linfomi primitivi della cavità orale sono relativamente rari. La sintomatologia è in rapporto con la sede d'insorgenza, ed è in genere rappresentata dalla comparsa di tumefazioni indolenti, di consistenza dure, ricoperte da mucosa normale, a volte ulcerate^{2,21}. Un tipo particolare di linfoma che origina tipicamente nel cavo orale è il linfoma plasmablastico, che si presenta in genere nei pazienti con AIDS. Si tratta di una neoplasia aggressiva che origina dalla mucosa della cavità orale, interessa spesso la gengiva e può infiltrare l'osso⁶.

Sarcoma di Kaposi

Nella maggior parte delle localizzazioni testa-collo, si tratta della forma AIDS-correlata. È un tumore vascolare maligno multicentrico e nel 56% dei casi la malattia ha un interessamento mucoso e può interessare cavo orale, faringe, laringe, cavità nasali²³. Il cavo orale può essere sede del tumore a cellule granulose, dei carcinomi a piccole cellule, lipomi e liposarcomi, miofibromi, angiofibromi a cellule giganti e melanomi maligni mucosi^{24,3,25,13}.

Linfomi primitivi orofaringe

Le strutture dell'anello linfatico di Waldeyer (tonsille palatine, rinofaringee e linguali, cellule linfoidi della sottomucosa faringea) sono la sede di localizzazione di linfomi non Hodgkin in circa il 5-10% dei pazienti con questa malattia. Nel caso della tonsilla che è la sede più interessata, l'incidenza è stata stimata in 0,14 casi/100.000 abitanti/anno²⁶. Altre sedi sono in

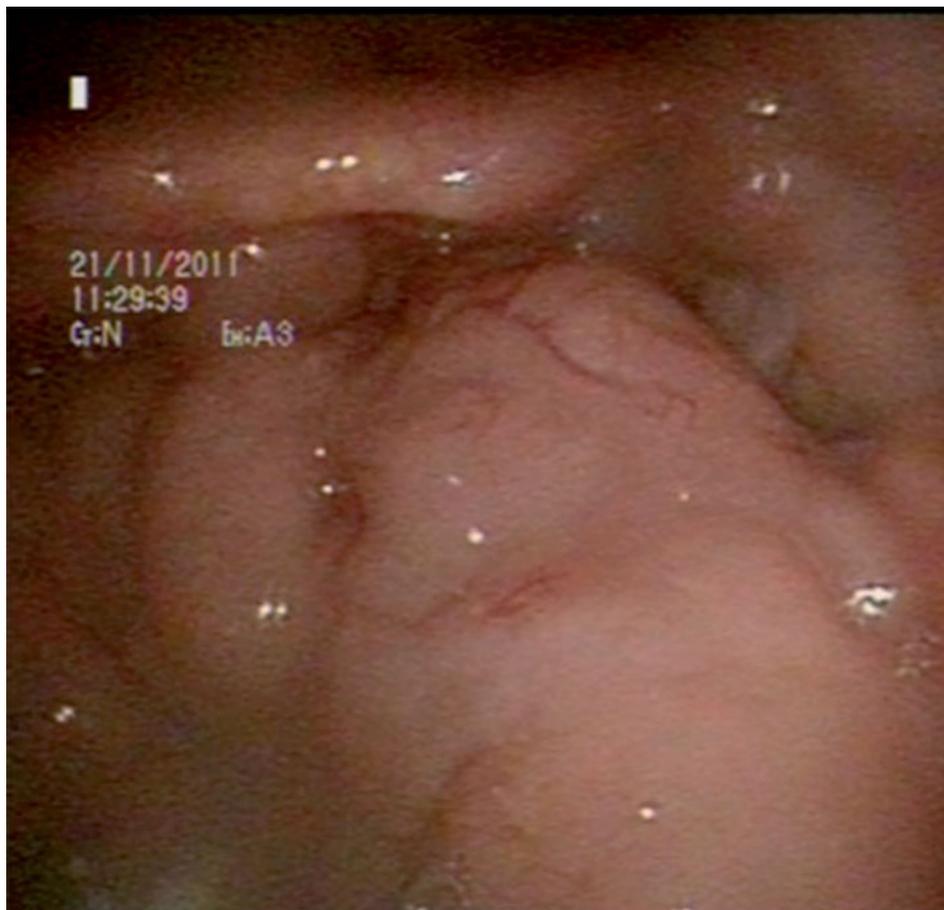


Fig. 4: Aspetto endoscopico di linfoma dell'orofaringe (vallecula glosso-epiglottica sinistra)

ordine di frequenza il rinofaringe e la base della lingua²⁷. (Fig. 4) L'istotipo più comune è il linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B²⁸.

La presentazione clinica di un linfoma tonsillare è variabile ed è associata a sintomi aspecifici, come sensazione di corpo estraneo. Obiettivamente può essere presente ipertrofia tonsillare mono- o bilaterale, con mucosa sovrastante rosea o lievemente arrossata e cripte appianate; in alternativa la tonsilla si può presentare molto voluminosa con cripte lisce e mucosa rosso-violaceo, senza ulcerazioni e con possibile interessamento del palato molle e della parete faringea, oppure la neoformazione può avere francamente neoplastico, con contorni mammellonati, consistenza morbida e superficie ulcerata²⁹.

La biopsia deve essere profonda e ampia, e se negativa va ripetuta in presenza di un forte sospetto clinico.

Tumori delle ghiandole salivari minori

I tumori delle ghiandole salivari minori si localizzano prevalentemente al cavo orale e orofaringe, seguiti dalle cavità nasosinusali e nel 50% dei casi sono neoplasie maligne³⁰, anche se teoricamente possono originare in qualunque sede delle VADS. In realtà la possibilità che sia una forma maligna dipende anche dalla sede e questo va tenuto in considerazione nella valutazione clinica, e varia dal 40-60% a livello del palato, al 90% della lingua e pavimento orale³¹. Le localizzazioni a livello del cavo orale/orofaringe si manifestano come tumefazione sottomucosa non dolente, anche se la mucosa può essere aderente e ulcerata³⁰. Le localizzazioni naso-sinusali si associano invece ad ostruzione nasale, dolore facciale o epistassi. Dal punto di vista istopatologico le forme benigne più comuni sono l'adenoma pleomorfo, l'adenoma monomorfo e l'adenoma a cellule basali, tra quelle maligne prevalgono il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma adenoido-cistico e l'adenocarcinoma polimorfo di basso grado³².

Ipfaringe e laringe

STRUMENTAZIONE

La strumentazione per la valutazione endoscopica della laringe è stata implementata negli ultimi anni, grazie all'introduzione di due sistemi di enhancement ottico dalle grandi potenzialità.

Classicamente prevede l'impiego di fibroscopi flessibili transnasali e/o telescopi rigidi.

I videoendoscopi flessibili transnasali permettono una buona valutazione delle vie aereo-digestive e hanno il vantaggio di potere essere impiegati in condizioni 'difficili', come nel caso di pazienti allettati o comatosi, con intenso gag reflex (previa premedicazione), pazienti molto piccoli, o condizioni anatomiche sfavorevoli, anche se la qualità delle immagini prodotte è inferiore a quella dei telescopi rigidi¹⁹.

I telescopi rigidi più utili per la valutazione della regione ipofaringo-esofagea sono quelli con ottiche angolate a 70°-90°. Forniscono immagini di qualità e definizione ottime, e rappresentano lo strumento ideale per l'esecuzione della stroboscopia.

I sistemi di enhancement ottico che stanno trovando spazio nello studio delle VADS sono l'NBI (Narrow Band Imaging) e l'endoscopia ad autofluorescenza (AF). Esse sono state oggetto di una dettagliata disamina in due recenti pubblicazioni AOOI^{19,33}, cui si rimanda per un approfondimento.

L'organizzazione razionale e sequenziale di questi strumenti ci ha portato a definire un'endoscopia 'multistep' (*multistep endoscopy*) prima per la laringe¹, quindi per l'orofaringe¹⁹. Schematicamente prevede i seguenti passaggi: laringoscopia indiretta HDTV con telescopi rigidi 5 mm, 70° o 90° in luce bianca e stroboscopica (in alternativa videoendoscopia flessibile se questa non eseguibile); laringoscopia indiretta con AF utilizzando ottiche rigide 5 mm 70° o 90°; endoscopia in HDTV con telescopi rigidi da 5 mm, ottiche da 0° e 70° in luce bianca durante microlaringoscopia diretta; AF diretta con telescopi rigidi da 5 mm, ottiche da 0° e 70°¹.

Tali strumenti di enhancement ottico, ottimali per la valutazione di neoplasie superficiali delle VADS, come quelle epiteliali, trovano tuttavia uno spazio per ora limitato, anche a causa dell'origine e della crescita tendenzialmente sottomucosa delle neoplasie non epiteliali delle VADS.

PRESENTAZIONE CLINICA

I sintomi legati alla presenza di una neoplasia a livello della laringe o l'ipofaringe non presentano caratteristiche peculiari e non differiscono sostanzialmente da quelli dei carcinomi squamosi (disfagia, disfonia, dispnea, senso di corpo estraneo o altri sintomi compressivi), a seconda anche della sottosede di origine^{34,35}.

Data la localizzazione sottomucosa di tali neoformazioni, la biopsia andrebbe preferibilmente eseguita in microlaringoscopia diretta, per limitare la possibilità falsi negativi.

Sarcomi

I sarcomi si localizzano al distretto cervico-cefalico più comunemente che gli altri istotipi non epiteliali. È riportato in letteratura che circa il 15% dei sarcomi negli adulti e il 35% nei bambini originano nel distretto testa-collo³ (Fig. 5).

Il liposarcoma è abbastanza comune. Circa il 4% dei liposarcomi sono localizzati a livello cervico-cefalico, e interessano in ordine di frequenza il collo (28%), la laringe (20%), la faringe (18%)³⁶, anche se possono essere interessate tutte le sedi. L'aspetto endoscopico di queste lesioni è di una massa ovoidale sottomucosa rotondeggiante, in genere pedunculata, di dimensioni anche considerevoli, senza adenopatie, ricoperta di mucosa di aspetto regolare. In genere sono mobili e non comprimibili^{35,37,38}. Nelle forme indifferenziate l'aspetto è più irregolare e la mucosa può essere ulcerata³⁵.

Condrosarcomi

Il condrosarcoma della laringe è il più comune tumore non-epiteliale della laringe (0,07-2% di tutti i tumori maligni), e solitamente interessa la cricoide e origina dalla superficie anteriore della lamina posteriore³⁹⁻⁴⁰.



Fig. 5: Aspetto endoscopico di carcinosarcoma laringeo

La laringe è anche la sede più comune dove si localizzano i condrosarcomi a livello cervico-cefalico. Estremamente infrequente è invece la localizzazione tracheale, di cui fino a pochi anni fa erano riportati solo 10 casi⁴¹.

Clinicamente ha una crescita lenta e indolore, e il primo sintomo è spesso rappresentato da una disfonia lentamente progressiva, eventualmente associato a stridore e dispnea o disfagia.

L'esame laringoscopico mette in evidenza una tumefazione laringea di consistenza dura, rivestita da mucosa integra e liscia (Fig. 6). In genere la localizzazione è sottoglottica e si associa paralisi cordale, per interessamento dei muscoli cricoaritenoidi posteriori, coinvolgimento del nervo ricorrente o fissazione della cartilagine crico-aritenoidea⁴¹.

Linfomi

La localizzazione primitiva laringea di linfomi non-Hodgkin è abbastanza rara e rappresenta meno dell'1% dei tumori maligni della laringe⁴². Alla valutazione endoscopica si presentano come tumefazioni lisce, a superficie regolare, di consistenza aumentata, ricoperte di mucosa integra, di



Fig. 6: Aspetto endoscopico di condrosarcoma della laringea

colore grigiastro o rosa pallido⁴². Il plasmocitoma della laringe si presenta di solito come una massa polipoide, unilaterale, liscia e senza ulcerazioni, e di solito interessa l'epiglottide⁶.

Lipomi

I lipomi dell'ipofaringe e della laringe (e le loro varianti istologiche – fibrolipoma, mixolipoma, a cellule fusate, angiomiolipoma, lipoma pleomorfo) sono rari (0,6% di tutti i tumori benigni⁴⁴), anche se più comuni della loro forma maligna, (liposarcoma) ed endoscopicamente si presentano con superficie liscia, di aspetto pseudocistico, possono essere sessili o peduncolati⁴⁵⁻⁷ e sono ricoperti di mucosa normale di colore rosa giallastro, e possono essere confusi con cisti da ritenzione o laringoceli⁴⁸.

Altri tumori non epiteliali sono stati descritti a livello laringeo e ipofaringeo.

- **Sinoviolsarcoma** → rappresenta il 7-10% di tutti i sarcomi e il 3% si questi originano nella regione della testa-collo. La faringe (ipofaringe) è la sede più interessata, seguita dalla regione nasosinusale.

- **Rabdomioma** → nella sua forma extra-cardiaca, il 70-90% sono localizzati al distretto testa-collo a livello della laringe, faringe e cavità orale³.
- **Plasmocitoma extramidollare solitario** → si manifesta con un quadro di amiloidosi secondaria, ed endoscopicamente si presentano come una tumefazione sottomucosa⁴⁹⁻⁵⁰.

La laringe sovraglottica e la base linguale possono presentare un coinvolgimento 'intrinseco' da parte di linfangiomi cavernosi della testa e collo, oltre che poter essere oggetto di compressione estrinseca⁵¹. Sono descritte localizzazioni laringee di carcinomi a piccole cellule, che rappresentano localizzazioni extra-polmonari abbastanza frequenti, con una incidenza riportata fino allo 0,3% tra tutte le neoplasie della laringe⁵².

Infine sono stati riportati casi di rari angiosarcomi che si presentano endoscopicamente come neoformazioni coperte da mucosa integra leggermente eritematosa⁵³, osteosarcomi⁵⁴ o, tra le neoplasie benigne, mixomi della laringe⁵⁵.

Conclusioni

I tumori non epiteliali delle VADS rappresentano un gruppo di neoplasie relativamente rare e molto eterogeneo. Essi originano virtualmente da ogni tessuto non epiteliale del distretto cervico-cefalico, sebbene poi alcuni istotipi si localizzino preferenzialmente in alcune sedi rispetto ad altre. In genere si accompagnano ad una sintomatologia aspecifica ed endoscopicamente si manifestano come neoformazione sottomucose, a lenta crescita. È quindi fondamentale la valutazione radiologica per capire l'estensione e le caratteristiche della neoplasia, che non è 'direttamente' apprezzabile alla valutazione endoscopica. TC e RM con mezzo di contrasto permettono di definire con esattezza l'estensione della neoplasia, di valutarne la densità e la intensità e di porre un sospetto diagnostico, guidato anche dalla età e dalla storia clinica del paziente. Comunque è opportuno ricordare come sia la RM che la PET-FDG permettono in genere la differenziazione tra una neoplasia benigna e una maligna, ma non la diagnosi tessuto-specifica. La valutazione radiologica è inoltre utile per la pianificazione terapeutica³.

Inoltre la diagnosi istologica pre-operatoria è mediamente più indaginosa da ottenere rispetto alle neoplasie epiteliali e prevede differenti possibilità (citologia su FNA, biopsia percutanea con ago a scatto, biopsia chirurgica incisionale o escissionale). La biopsia chirurgica può non raggiungere

la neoplasia e limitarsi al piano mucoso, e questo esita in una biopsia inconclusiva. Inoltre nella fase diagnostica è importante che venga prelevata una quantità adeguata di materiale, soprattutto nel caso di malattia linfoproliferativa, e nel caso di lesioni voluminose è consigliabile eseguire biopsie multiple.

È consigliabile eseguire la biopsia solo dopo la valutazione radiologica, che abbia anche permesso di escludere l'origine vascolare della neoplasia, che ne controindica l'esecuzione.

Analogamente, la localizzazione sottomucosa spiega perché non appare utile l'impiego dei tools endoscopici (AF, NBI), che hanno invece guadagnato negli ultimi anni un ruolo importante nella valutazione delle neoplasie epiteliali delle VADS.

Bibliografia

1. Crosetti E, Pilolli F, Succo G. *A new strategy for endoscopic staging of laryngeal carcinoma: multistep endoscopy*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32:175-81.
2. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. *Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone*. In: Kleihues P, Sobin LH, eds. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC, 2002.
3. Razek AA, Huang BY. *Soft tissue tumors of the head and neck: imaging-based review of the WHO classification*. Radiographics. 2011;31(7):1923-54.
4. Kanumuri VV, Khan MN, Vazquez A, Govindaraj S, Baredes S, Eloy JA. *Diffuse large B-cell lymphoma of the sinonasal tract: analysis of survival in 852 cases*. Am J Otolaryngol-Head and Neck Med and Surg 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.09.003>.
5. Quraishi MS, Bessell EM, Clark D, Jones NS, Bradley PJ. *Non-Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract*. Laryngoscope. 2000;110(9):1489-92.
6. Vega F, Lin P, Medeiros LJ. *Extranodal lymphomas of the head and neck*. Ann Diagn Pathol. 2005;9(6):340-50.
7. Babb MJ, Cruz RM, Puligandla B. *Sinonasal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999 May;125(5):585-8.
8. Catalano PJ, Brandwein M, Shah DK, Urken ML, Lawson W, Biller HF. *Sinonasal hemangiopericytomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of seven cases*. Head Neck. 1996;18(1):42-53.
9. Kremp O, Marpillat N, Roux H. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Orphanet Report Series, Rare Diseases collection , November 2013, Number 2 : Listed in order of decreasing prevalence or number of published cases, http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_decreasing_prevalence_or_cases.pdf*
10. Bak M, Wein RO. *Esthesioneuroblastoma: a contemporary review of diagnosis and management*. Hematol Oncol Clin North Am. 2012;26(6):1185-207.
11. Possanzini P, Pipolo C, Romagnoli S, Falleni M, Moneghini L, Braidotti P, Salvatori P, Paradisi S, Felisati G. *Primary extra-cranial meningioma of head and neck: clinical, histopathological and immunohistochemical study of three cases*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2012;32(5):336-8.
12. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. *Incidence of noncutaneous melanoma in the U.S.* Cancer. 2005;103(5):1000-1007.
13. Lourenco SV, Fernandes JD, Hsieh R, Coutinho-Camillo CM, Bologna S, Sanguenza M, Nico MM. *Head and neck mucosal melanoma: a review*. Am J Dermatopathol. 2014 Jan 13. [Epub ahead of print].
14. Renner G. *Small cell carcinoma of the head and neck: a review*. Semin Oncol. 2007;34:3-14.
15. Hardison SA, Davis PL III, Browne JD. *Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck: a case series*. Am J Otolaryngol. 2013;34(1):10-15.
16. Grimaldi M, La Rosa R. *Semeiotica endoscopica rinofaringea*. In Laudadio P. "La

- diagnostica endoscopica in Otorinolaringoiatria oggi” XVII Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI,1993.
17. Enepekides DJ. *Recent advances in the treatment of juvenile angiofibroma*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2004;12(6):495-9.
 18. Stamm AC, Watashi CH, Malheiros PF, Harker LA, Pignatari SSN. *Micro-endoscopic surgery of benign sino-nasal tumors*. In: Stamm AC, Draf W. *Micro-endoscopic surgery of the paranasal sinuses and the skull base*. Berlin: Springer Verlag;2000:489-514.
 19. Crosetti E, Fulcheri A, Fadda GL, Monticone V, Fantini M, Succo G. *Clinica: la multistep endoscopy*. In Barzan L, Miani C “Carcinomi orofaringei, update 2013”. Relazione del XXXVII Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI. 2013;59-82.
 20. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, Bolzoni Villaret A, Peretti G. *Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study*. Oral Oncol. 2010;46(4):307-10.
 21. Gusenbauer AW, Katsikeris NF, Brown A. *Primary lymphoma of the mandible: report of a case*. J Oral Maxillofac Surg. 1990;48(4):409-15.
 22. Boulaadas M, Benazzou S, Sefiani S, Nazih N, Essakalli L, Kzadri M. *Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity*. J Craniofac Surg. 2008;19(4):1183-5.
 23. Restrepo CS, Martínez S, Lemos JA, et al. *Imaging manifestations of Kaposi sarcoma*. RadioGraphics. 2006;26(4):1169–1185.
 24. Gritli S, Khamassi K, Lachkhem A, Touati S, Chorfa A, Ben Makhlof T, El May A, Gammoudi A. *Head and neck liposarcomas: a 32 years experience*. Auris Nasus Larynx. 2010;37(3):347-51.
 25. Joyce EA, Kavanagh J, Sheehy N, Beddy P, O’Keeffe SA. *Imaging features of extrapulmonary small cell carcinoma*. Clin Radiol. 2013;68(9):953-61.
 26. Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa SS. *The epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites*. Int J Cancer. 1997;72(6):923-30.
 27. Yuen A, Jacobs C. *Lymphomas of the head and neck*. Semin Oncol. 1999;26(3):338-45.
 28. Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, AlJurf M, Martin JM, Ajarim DS, Bazarbashi SN, Stuart RK, Zucca E. *Localized non-Hodgkin’s lymphoma of Waldeyer’s ring: clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients*. Head Neck. 2001;23(7):547-58.
 29. Molinari R, Tondini C. *Anello di Waldeyer*. In Sperati G. “Manifestazioni otorinolaringologiche dei linfomi”. Relazione Ufficiale del LXXXI Congresso Nazionale SIO, 1994:109-118.
 30. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, Schornagel JH, Bruzzi P, Molinari R. *Major and minor salivary glands tumours*. Crit Rev Oncol Hematol. 2003;45(2):215-225.
 31. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, Gatta G, McGurk M, Licitra L. *Major and minor salivary glands tumours*. Crit Rev Oncol Hematol. 2010;74:134-148.
 32. Turk TA, Wenig BM. *Pitfalls in the biopsy diagnosis of intraoral minor salivary gland*

- neoplasms: diagnostic considerations and recommended approach.* Adv Anat Pathol. 2014;21:1-11.
33. Crosetti E, Caracciolo A, Arrigoni G, Succo G. *Il ruolo dell'endoscopia nel follow-up delle neoplasie cervico-cefaliche.* In Piemonte M, Rugiu MG "Il follow-up dei tumori maligni della testa e del collo". XXXI Quaderno monografico di aggiornamento AOOI. Galatina (Lecce): Torgraf 2013:39-51.
 34. Wenig BM, Weiss SW, Gnepp DR. *Laryngeal and hypopharyngeal liposarcoma. A clinicopathologic study of 10 cases with a comparison to soft-tissue counterparts.* Am J Surg Pathol. 1990;14(2):134-41.
 35. Sanz Gonzalo JJ, Martínez Molina P, Ribalta Farres MT, Sabater Matadelabarata F. *[Liposarcoma of the hypopharynx].* Acta Otorrinolaringol Esp. 2002;53(1):60-3.
 36. Golledge J, Fisher C, Rhys-Evans PH. *Head and neck liposarcoma.* Cancer. 1995;76:1051-8.
 37. Ozawa H, Soma K, Ito M, Ogawa K. *Liposarcoma of the retropharyngeal space: report of a case and review of literature.* Auris Nasus Larynx. 2007;34:417-21.
 38. Luna-Ortiz K, Campos-Ramos E, Carmona-Luna T, Mohar-Betancourt A, Ferrari-Carballo T. *Laser resection of liposarcoma of the hypopharynx.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2009;14(5):E252-6.
 39. Damiani V, Crosetti E, Rizzotto G, Camaioni A, Succo G. *Well and intermediate differentiated laryngeal chondrosarcoma: toward conservative surgery?* Eur Arch Otolaryngol. 2013; Aug.23 [Epub ahead of print].
 40. Thompson LDR, Gannon FH. *Chondrosarcoma of the larynx. A clinicopathologic study of 111 cases with a review of the literature.* Am J Surg Pathol. 2002;26(7):836-851.
 41. Rinaldo A, Howard DJ, Ferlito A. *Laryngeal chondrosarcoma: a 24-year experience at the Royal National Throat, Nose and Ear Hospital.* Acta Otolaryngol. 2000;120(6):680-8.
 42. Horny HP, Kaiserling E. *Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms. An investigation of autopsy cases and review of the literature.* Pathol Res Pract. 1995;191(2):130-8.
 43. Sperati G, Scotto di Santillo L, Scasso F. *Altre localizzazioni.* In Sperati G. "Manifestazioni otorinolaringologiche dei linfomi". Relazione Ufficiale LXXXI Congresso Nazionale SIO. 1994;109-118.
 44. Barnes I, Ferlito A. Soft tissue neoplasms. in: Ferlito A, editor. Neoplasms of the larynx. First edition. London: Churchill-livingstone; 1993. p. 265-304.
 45. De Vincentiis M, Greco A, Mascelli A, Soldo P, Zambetti G. *Lipoma of the larynx: a case report.* Acta Otorhinolaryngol Ital. 2010;30(1):58-63.
 46. Yoskovitch A, Cambronero E, Said S, Whiteman M, Goodwin WJ. *Giant lipoma of the larynx: a case report and literature review.* Ear Nose Throat J. 1999;78(2):122-5.
 47. Wenig BM, Heffner DK. *Liposarcomas of the larynx and hypopharynx: a clinicopathologic study of eight new cases and a review of the literature.* Laryngoscope. 1995;105:747-56.
 48. Murty DK, Murty PS, George S, et al. *Lipoma of the larynx.* Am J Otolaryngol. 1994;15:149-51.

49. Fernández-Aceñero MJ, Larach F, Ortega-Fernández C. *Non-epithelial lesions of the larynx: review of the 10-year experience in a tertiary Spanish hospital*. Acta Otolaryngol. 2009;129(1):108-12.
50. Loyo M, Baras A, Akst LM. *Plasmacytoma of the larynx*. Am J Otolaryngol. 2013;34(2):172-5.
51. Hartl DM, Roger G, Denoyelle F, Nicollas R, Triglia JM, Garabedian EN. *Extensive lymphangioma presenting with upper airway obstruction*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;126(11):1378-82.
52. Ferlito A, Caruso G, Nicolai P, Recher G, Silvestri F. *Primary Small Cell ("Oat Cell") carcinoma of the larynx and hypopharynx*. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1981;43(4):204-22.
53. Sorrentino R, Vitiello R, Castelli ML. *Angiosarcoma of the larynx. Case report and review of the literature*. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2003;23(3):191-3.
54. Athré RS, Vories A, Mudrovich S, Ducic Y. *Osteosarcomas of the larynx*. Laryngoscope. 2005;115(1):74-7.
55. Nakamura A, Iguchi H, Kusuki M, Yamane H, Matsuda M, Osako S. *Laryngeal myxoma*. Acta Otolaryngol. 2008;128(1):110-2.

**LE NEOPLASIE MALIGNHE NON EPITELIALI
DEL NASO E DEI SENI PARANASALI**

*A. Maselli del Giudice, M. Cassano, F. Barbara,
F. Inchingolo, L. Presutti, P. Cassano, M. Barbara*

Sebbene le fosse nasali e i seni paranasali occupino uno spazio anatomico relativamente piccolo rispetto ad altri distretti del corpo umano, sono la sede di origine di molteplici gruppi istologici di tumori che comprendono oltre ai carcinomi anche sarcomi, melanomi, estensioneuroblastomi, e linfomi. Alcuni di questi tumori sono simili agli istotipi che si riscontrano negli altri distretti anatomici, altri, come il neuroblastoma olfattorio sono specifici del distretto rino-sinusale. Sono neoplasie estremamente rare rappresentando meno del 3% di tutte le forme maligne del distretto aereodigestivo superiore.¹

Possono originare dagli epitelii di rivestimento, dalle ghiandole annesse, dai tessuti molli, dall'osso, dalla cartilagine, dal tessuto neuronale, dalle cellule del sistema emolinfoide e dall'apparato odontogeno.

Secondo la classificazione istologica della WHO (World Health Organization) i tumori maligni del naso e dei seni paranasali possono essere classificati in due grossi capitoli: le forme epiteliali e quelle non epiteliali. Mentre le prime rappresentano la maggior parte delle neoplasie maligne di questo distretto e sono le forme più studiate, nell'ambito delle forme non epiteliali vengono inserite una congerie di altre neoplasie che possono essere suddivise in diversi sottogruppi a seconda della loro origine e in base alle caratteristiche istologiche e immunostochimiche.

Le neoplasie maligne non epiteliali del naso e dei seni paranasali sono state classificate secondo i canoni forniti dalla WHO (Tabella 1), e rappresentano il 10-20% di tutte le neoplasie primitive maligne che insorgono nelle cavità nasali e nei seni paranasali.²

La maggior parte delle forme non epiteliali è rappresentata dai sarcomi dei tessuti molli che costituiscono un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne derivanti istologicamente dalle cellule mesenchimali primordiali che andranno a costituire il tessuto muscolare striato, cartilagineo fibroso e osseo. Sebbene possano avere diversa genesi, dai vari tessuti che caratterizzano il distretto naso-sinusale (fibro, angio, leio, osteo, condro ecc), essi sono accomunati da alcune caratteristiche: infiltrazione diffusa dei tessuti circostanti (più o meno precoce a seconda dei diversi istotipi), la tendenza alla recidiva locale, piuttosto che a quella a distanza (anche

<u>TUMORI MALIGNI DEI TESSUTI MOLLI</u>	<u>TUMORI MALIGNI NEUROECTODERMICI</u>
Fibrosarcoma Istiocitoma fibroso maligno Leiomiosarcoma Rbdomiosarcoma Angiosarcoma Sarcoma alveolare dei tessuti molli	Sarcoma Ewing Tumore primitivo neuroectodermico Neuroblastoma Olfattorio Tumore melanotico neuroectodermico dell'infanzia Melanoma mucosale maligno
<i>Tumori a basso potenziale di malignità o a malignità borderline</i>	<u>TUMORI MALIGNI DELLE CELLULE GERMINALI</u>
Fibromatosi di tipo desmoide Tumore miofibroblastico infiammatorio Glomangiopericitoma (Emangiopericitoma sinonasal-type) Tumore solitario fibroso extrapleurico Tumori maligni delle guaine dei nervi periferici	Teratoma immaturo Teratoma con trasformazione maligna Tumore del seno endotermico (Sinonasal yolk sac tumor) Teratocarcinosarcoma nasosinusale
<u>TUMORI MALIGNI DELL'OSSO E CARTILAGINI</u>	<u>TUMORI MALIGNI EMATOLINFATICI</u>
Condrosarcoma Condrosarcoma Mesenchimale Osteosarcoma Cordoma	Linfoma extranodale delle cellule NK/T Plasnocitoma e sarcoma mieloidi extramidollare Sarcoma istiocitico Istiocitosi a cellule di Langherans
	<u>TUMORI SECONDARI</u>

Tab.1: Classificazione WHO dei tumori maligni non epiteliali del naso e seni paranasali

quando la chirurgia appare radicale), frequente disseminazione per via ematogena, rara per via linfatica.³

La loro rara frequenza (circa l'1% di tutti i tumori della testa collo) spiega la difficoltà nello stabilire la loro specificità e le diverse possibilità terapeutiche. A differenza della maggior parte delle patologie tumorali, per i sarcomi dei tessuti molli le dimensioni sono tanto importanti quanto l'aspetto delle cellule neoplastiche al microscopio: quanto più queste si differenziano dalle cellule normali, tanto più avanzato sarà il loro stadio.⁴ Anche per i sarcoma dei tessuti molli esiste una classificazione TNM (Tabella 2).⁵

La stadiazione TNM del 1997 attribuiva all'invasione dell'orbita da parte di tutti i tumori dei seni paranasali un valore prognostico negativo, classificandoli come T3. Nelle successive revisioni del TNM (si è arrivati alla VII nel 2009), si sono suddivisi i tumori del distretto mascellare da quelli dell'etmoide attribuendo un T diverso per i tumori che invadono solo le pareti ossee dell'orbita (T3), dai tumori che invadono il contenuto orbi-

TNM PER I SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI		
T dimensioni	TX	Il tumore primitivo non può essere accertato
	T0	Non evidenze del tumore primitivo
	I a	il tumore nel suo diametro maggiore misura meno di 5 cm ed è superficiale (non invade la fascia superficiale)
	I b	il tumore misura meno di 5 cm, ma è profondo (invade la fascia superficiale)
	II a	Tumore maggiore di 5 cm, superficiale
	II b	Tumore maggiore di 5 cm; profondo
N Interessamento dei linfonodi regionali	NX	l'interessamento dei linfonodi regionali non può essere accertato
	N0	Nessun segno clinico o radiologico di metastasi dei linfonodi regionali
	N1	Presenza di metastasi in un linfonodo regionale ipsilaterale < a 3cm di diametro
	N2a	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale che supera i 3 cm nel suo maggiore diametro ,ma è <6 cm
	N2b	Metastasi multiple nei linfonodi ipsilaterali che non superano i 6 cm
	N2c	Metastasi ai linfonodi controlaterali o bilaterali anche multiple che non superano i 6 cm
	N3	Metastasi che hanno dimensione maggiori ai 6 cm di diametro
M metastasi a distanza	M0	Nessuna metastasi a distanza
	M1	Presenza di metastasi a distanza

Tab. 2: TNM per i sarcoma dei tessuti molli

tario nei suoi 2/3 anteriori (T4a), e quelli estesi all'apice orbitario (T4b). (Tabella 3) ⁶

Per assegnare una stadiazione ai sarcomi dei tessuti molli si considerano i tre parametri della TNM che vengono combinati per l'elaborazione di un raggruppamento in stadi descritto con i numeri romani dall'I al IV e con le lettere A o B (tabella 4).⁷ La stadiazione ci fornisce un protocollo comune per poter scegliere il trattamento di questi tumori, ma sono importanti anche altre caratteristiche del tumore come per esempio la localizzazione del sarcoma o l'invasione di strutture adiacenti ai seni paranasali.⁸

UICC/TNM Classification of Malignant tumor (6th, 2002)		
Tumore del seno mascellare		Tumore Etmoidale
T1	Tumore limitato alla mucosa che non erode e non distrugge l'osso	T limitato a un solo sottotipo delle fosse nasali, del seno etmoidale con o senza invasione dell'osso
T2	Tumore che erode o distrugge l'osso con estensione anche al palato duro o del meato medio, ma che non invade la parete posteriore del seno mascellare o i pilastri pterigoidei	T limitato ad un solo sottotipo in una sola sede o che si estende a coinvolgere una sede vicina senza coinvolgimento del complesso nasosinusale con o senza coinvolgimento dell'osso
T3	T. che invade la parete posteriore ossea del seno mascellare, il tessuto sottocutaneo, il pavimento o la parete mediale dell'orbita, la fossa pterigoidea o l'etmoide	T che si estende alla parete mediale o al pavimento dell'orbita, o del seno mascellare o del palato o della lamina cribra
T4a	T che invade: il tessuto orbitale anteriore, lo scheletro del massiccio facciale, pilastri pterigoidei, fossa infratemporale, la lamina cribrosa dell'etmoide, i seni frontale e sfenoide	T che ha invaso il contenuto orbitario, il contenuto orbitario anteriore, scheletro del naso, guancia, minima invasione della fossa cranica anteriore, pilastri pterigoidei o il seno frontale o lo sfenoide
T4b	T che invade l'apice dell'orbita, la dura madre delle meningi, fossa cranica media, che si estende all'encefalo, che si estende ai nervi cranici, al nasofaringe o al clivus.	Apice dell'orbita, la dura, encefalo, fossa cranica media nervi cranici oltre il V, nasofaringe o il clivus

Tab. 3 : Classificazione della UICC dei sarcoma dei tessuti molli (6°, 2002)

Stage Grouping for Soft Tissue Sarcomas	
Stadio	
IA	T1, N0, M0, G1 or GX: The tumor is not larger than 5 cm (2 inches) across (T1). It has not spread to lymph nodes (N0) or more distant sites (M0). The cancer is grade 1 (or the grade cannot be assessed).
IB	T2, N0, M0, G1 or GX: The tumor is larger than 5 cm (2 inches) across (T2). It has not spread to lymph nodes (N0) or more distant sites (M0). The cancer is grade 1 (or the grade cannot be assessed).
IIA	T1, N0, M0, G2 or G3: The tumor is not larger than 5 cm (2 inches) across (T1). It has not spread to lymph nodes (N0) or more distant sites (M0). The cancer is grade 2 or 3.
IIB	T2, N0, M0, G2: The tumor is larger than 5 cm (2 inches) across (T2). It has not spread to lymph nodes (N0) or more distant sites (M0). The cancer is grade 2.
III	T2, N0, M0, G3: It is larger than 5 cm (2 inches) across (T2). It has not spread to lymph nodes (N0) or more distant sites (M0). The cancer is grade 3. OR: Any T, N1, M0, any G: The cancer can be any size (any T) and any grade. It has spread to nearby lymph nodes (N1). It has not spread to distant sites (M0).
IV	Any T, Any N, M1, Any G.: The cancer can be any size (any T) and grade (any G). It has spread to lymph nodes near the tumor (N1) and/or to distant sites (M1).

Tab. 4: Staging dei sarcoma dei tessuti molli.

Tumori maligni dei tessuti molli

FIBROSARCOMA

È un tumore maligno che genera dai fibroblasti o da mio-fibroblasti. Veniva denominato anche fibromiosarcoma o condromixofibrosarcoma. Rappresenta il secondo istotipo più frequente tra i tumori maligni dei tessuti molli dopo i rabdiomiosarcomi. La localizzazione a livello nasale tuttavia è notevolmente rara (inferiore al 3% di tutti i tumori maligni non epiteliali).

Dal punto di vista etiopatogenetico possono essere radioindotti. In letteratura vengono riportati alcuni casi di angiofibromi giovanili che, successivamente a radioterapia hanno dato origine a fibrosarcomi.⁹

Hanno una età di insorgenza più elevata rispetto agli osteosarcomi e ai condrosarcomi (intorno ai 50 anni). Sembra esserci una prevalenza maggiore nel sesso femminile con rapporto 3:2 rispetto a quello maschile. Maggiormente colpito sembra essere il seno mascellare, ma possono essere coinvolti anche gli altri seni paranasali, mentre la localizzazione alla fossa nasale sembra essere secondaria al suo accrescimento dai seni. Meno frequente è l'origine primitiva dalla fossa.

La sintomatologia clinica è legata alle dimensioni della massa ed è rappresentata da ostruzione nasale, spesso monolaterale, e epistassi, mentre il dolore, la comparsa di sinusiti, rinorrea, anosmia o proptosi è rara.

Macroscopicamente si presentano come masse polipoidi peduncolate o ulcerate di colore chiaro o giallastro che possono presentare una consistenza fibrosa, con aree emorragiche o di necrosi (soprattutto nelle forme ad alto grado di differenziazione) ma non appaiono mai capsulati. La diagnosi differenziale è con il papilloma invertito, l'istiocitoma fibroso maligno, il carcinoma, il melanoma e con i tumori maligni delle guaine dei nervi.

La prognosi è legata al quadro di differenziazione e le recidive locali sono molto frequenti (60%) poichè il trattamento chirurgico, che ne prevede un'ampia resezione, non sempre è completo per le difficoltà anatomiche della sede.¹⁰ L'approccio chirurgico può essere classicamente per via esterna o combinata (tecnica endoscopica combinata con incisione esterna di Lynch)¹¹. In rari casi più limitati è stata descritta la resezione esclusivamente endoscopica¹². Spesso si può associare radioterapia mentre meno frequente è il ricorso alla chemioterapia.

La sopravvivenza a 5 anni è del 20%. Le metastasi di solito successive a recidive sono possibili soprattutto ai polmoni e all'osso, mentre le localizzazioni linfonodali sono rarissime.

LEIOMIOSARCOMA

Il leiomioma è una neoplasia maligna che prende origine dalle cellule muscolari lisce. Sono maggiormente riscontrati a livello gastro-intestinale.

Negli anni '80, studi ultrastrutturali ed immunoistochimici dimostrarono, nella maggioranza dei casi, un fenotipo non riconducibile alla cellula muscolare liscia e stabilirono l'eterogeneità di questo gruppo di neoplasie. Mazur e Clark, valutando con l'immunoistochimica e la microscopia elettronica una casistica di tumori gastrici, stabilirono una istogenesi muscolare liscia solo per alcuni casi, suggerendo per altri una possibile derivazione neurale, proponendo quindi la designazione generica di 'Tumori Stromali', dalla quale deriva la sigla: GIST (Gastrointestinal stromal tumors)¹³.

Successive osservazioni confermarono l'ipotesi istogenetica neurale dalle cellule nervose del plesso autonomo-mioenterico per questo gruppo di tumori e venne così proposta la denominazione di Gastrointestinal autonomic nerve tumor – GANT.¹⁴

Con le tecniche di immunoistochimica si è evidenziato che i leiomiomi non sono positivi per il CD34 (come all'inizio si pensava per i GIST), ma risultano positivi per actina, desmina e il fattore h-caldesmon, inoltre sono c-KIT negativi.

I leiomiomi possono originare ovunque nel tratto gastroenterico dall'esofago al retto, e sono possibili anche localizzazioni extragastrointestinali nel mesentere, omento, retroperitoneo, uterine e in particolare le forme a localizzazione extra gastrointestinale sono inferiori al 5%.

Sono rari i casi di leiomioma del naso e dei seni paranasali. In letteratura sono state descritte soprattutto localizzazioni a livello del meato inferiore e della fossa nasale, rarissime le localizzazioni nei seni paranasali. Si presentano come masse che possono ostruire la fossa nasale e dare all'inizio una sintomatologia aspecifica con epistassi, ostruzione nasale, rinorrea mucopurulenta per processi infettivi dovuti a zone di necrosi che possono svilupparsi nel loro contesto.

Queste neoplasie hanno un alto grado di aggressività locale con elevata tendenza alla recidiva. Per tale motivi è necessaria una ampia resezione chirurgica seguita o meno dalla radioterapia.¹⁵ L'approccio chirurgico è normalmente per via esterna. Sono rari i report di resezione totalmente endoscopica.¹⁶ Sono tumori sensibili alla radioterapia mentre la chemioterapia non sembra essere particolarmente efficace sebbene alcuni autori riportano buoni risultati con la sua associazione nel post-operatorio. La prognosi delle forme a localizzazione intranasale è più favorevole di quelle a localizzazione nei seni paranasali.¹⁷

Il **Rabdiomioma** è più frequentemente riscontrato in fasce di età più giovani rispetto al leiomioma, e anche se la loro insorgenza è

possibile a qualunque età, sono più frequenti nei bambini. Tale tumore verrà tuttavia trattato specificatamente nel capitolo 22.

LIPOSARCOMA

Descritti per la prima volta nel 1856 da Virchow. Successivamente sino al 1992 non sono mai stati più descritti liposarcomi delle cavità naso-sinusalì. Nella classificazione WHO vengono classificati istopatologicamente nei tipi pleomorfo, ben differenziato, dedifferenziato e mixoide. Le sedi preferenziali di insorgenza sono il retroperitoneo e tessuti molli profondi degli organi del tronco e delle estremità.

Per quanto riguarda il distretto testa-collo, sono maggiormente descritti a livello del collo e in rari casi possono essere coinvolti anche i seni paranasali. In letteratura sono descritti alcuni casi di liposarcoma dei seni paranasali in particolare del seno mascellare che erroneamente interpretati come lesioni benigne granulomatose e asportate, hanno successivamente dato recidive e l'exitus del paziente in breve tempo.¹⁸

La localizzazione nasale presenta una sintomatologia comune a tutte le forme di tumori endonasali con ostruzione nasale resistente alle svariate terapie topiche e sistemiche. La diagnosi risulta difficile soprattutto quando, come succede spesso a livello dei seni paranasali si associa la presenza di una ricca componente infiammatoria che devia la diagnosi su lesioni di tipo granulomatoso. Le tecniche di imaging mostrano spesso lesioni a margini ben definiti: la TC permette di sospettare la natura lipomatosa identificandone i limiti ben demarcabili rispetto alle strutture osse adiacenti e bassa intensità di segnale con materiale isodenso all'interno come anche accade nei lipomi, mentre la RMN mostra l'omogenea captazione del contrasto. La massa ha macroscopicamente un aspetto lardaceo di colore giallastro o biancastro. I prelievi biotici al congelatore non ne forniscono mai una diagnosi definitiva. È necessario la diagnosi istologica su preparato in formalina per evidenziarne la matrice mixomatosa dove è presente un alto numero di lipoblasti in vari stadi di differenziazione e fenomeni di angiogenesi o mitosi atipiche come accade nel pleomorfo.

La diagnosi differenziale è con gli altri tipi di sarcomi quali il rabdiomiosarcoma, osteosarcoma e fibrosarcoma. Importante è la diagnostica istogenetica: frequenti anomalie cromosomiche sono tipiche di questi istotipo poiché risultano positivi alla proteina S-100 all'immunoistochimica e alla vimentina, come tutti i sarcomi.

La terapia è chirurgica con ampia resezione associata eventualmente a radioterapia supplementare. Non sono stati descritti casi di resezione endoscopica di questo istotipo.

La rimozione chirurgica non garantisce sulla possibilità di recidive locali anche a distanza di oltre i 10 anni. Scarsa la tendenza a dare metastasi

per via ematogena, fatta eccezione per la forma pleomorfa che ha un prognosi più infausta.¹⁹

MIXOFIBROSARCOMA

Denominato in passato anche come Istiocitoma fibroso maligno (IFM) mixoide, oppure come fibroxantosarcoma, xantoma fibroso maligno, viene sec. WHO classification nomenclato come mixofibrosarcoma dal 2013. Possiede una componente istiofibrocitaria amorfa immersa in una matrice mesenchimale indifferenziata. Recentemente distinto dai vari tipi di sarcomi grazie alle tecniche immunoistochimiche, è ritenuto un sarcoma pleomorfo ad alto grado di indifferenziazione. La sua è una diagnosi di esclusione dal fibrosarcoma da cui si distingue solo grazie alle tecniche immunoistochimiche. Altre varianti sono IFM a cellule giganti e IFM infiammatorio.

Insorge solitamente al tronco o alle estremità, nel sottocute. Istiocitofibromi maligni hanno origine dai fibroblasti e istiociti. Richiedono un'attenta diagnosi istologica con studio immunoistochimico. Dal punto di vista istologico si riconoscono una variante a cellule giganti, una mixoide ed una di tipo angiomatico.

Molto rara è la localizzazione a livello del distretto testa-collo, con un'incidenza che varia a seconda degli autori tra il 4% e il 10% dei sarcomi delle vie aereo digestive superiori.²⁰ Nel distretto testa collo si presenta prevalentemente a livello delle fosse nasali e seni paranasali. Colpisce maggiormente l'età adulta e può insorgere conseguentemente a radioterapia loco-regionale. Rara è la metastatizzazione per via linfatica. Di solito la diagnosi è piuttosto tardiva a causa della sfumata sintomatologia che li caratterizza. Nel caso descritto da Vuity²⁰ la diagnosi è stata successiva all'invasione del palato, del seno mascellare e dell'etmoide da parte della neoplasia. L'interessamento della periobita si associa sempre a una prognosi infausta.

Il trattamento è simile a quello degli osteosarcomi.

SARCOMA ALVEOLARE DEI TESSUTI MOLLI

Appartiene ai sarcomi dei tessuti molli e si caratterizza per un aspetto microscopico che lo può far confondere con una localizzazione metastatica di un carcinoma (a partenza renale, epatica o surrenalica), di un paraganglioma o di un rabdiomiosarcoma alveolare. La sua incidenza è dello 0,5%-1% di tutti i sarcomi dei tessuti molli.²¹ L'età più colpita è l'adolescenza o l'età giovanile (20-30 anni). con una prevalenza per il sesso femminile (rapporto uomo: donna di 1:2). Si localizza principalmente a livello dei tessuti molli profondi delle estremità. Le metastasi possono essere tardive, ma si riscontrano quasi sempre e si evidenziano

in ordine di frequenza a livello del polmone, ossa, encefalo e linfonodi. Molto frequentemente si riscontrano metastasi sincrone (nel 20-25% dei casi). Si caratterizza inoltre per l'elevata incidenza di metastasi cerebrali (circa il 30% delle metastasi) che si presentano con frequenza tre volte maggiore rispetto agli altri istotipi di sarcoma. Spesso si possono riscontrare multipli tumori disseminati nei vari distretti del corpo.

L'importanza della RMN total body è indiscutibile per stadiarne l'estensione e la precoce presenza di metastasi.

Il trattamento è chirurgico e deve prevedere una exeresi la più ampia possibile. La radio-chemioterapia ha un ruolo alquanto marginale.

La prognosi a 5 anni in presenza di metastasi è alquanto infausta (meno del 20% di sopravvivenza).²² Fattori prognostici importanti sono l'età del paziente, le dimensioni del tumore, la presenza di recidive (l'incidenza delle recidive è riportata tra l'11 e il 50%) o di metastasi al momento della diagnosi.²³

ANGIOSARCOMA

Origina dalle cellule endoteliali e rappresenta l'1% di tutti i sarcomi.²⁴

La localizzazione a livello delle vie aeree digestive è rarissima: 1-4% di tutti i sarcomi che originano in tale distretto.²⁵ Hanno maggiore incidenza intorno i 60 anni con un rapporto maschio-femmina di 2:1. Le localizzazioni preferenziali a livello del distretto testa-collo sono rappresentate dallo scalpo e dallo scheletro facciale. Sono descritti rari casi a origine dalle VADS con localizzazioni alle cavità nasali (11 casi riportati in letteratura di cui 6 a livello del seno mascellare e 5 delle fosse nasali).²⁶

Dal punto di vista etiopatogenetico viene riportata la possibile associazione con una precedente radioterapia, con un traumatismo cronico, soprattutto a livello gengivale e del cavo orale, e ad asportazione di precedenti lesioni (emangiomi e linfangioma). Altri fattori causali possono essere l'esposizione all'arsenico, il torotrast ed il clorito di vinile.²⁷

Classicamente suddivisi in tre forme: cutanee, viscerali, e dei tessuti molli, viene inoltre riportata una variante "epitelioide" in cui sussiste un unico tipo di endotelio maligno esclusivamente di tipo epitelioide più frequentemente a localizzazione intramuscolare.²⁸

La sintomatologia si caratterizza per la comparsa di epistassi monolaterale e ostruzione nasale resistenti a terapie mentre più frequentemente viene segnalata una rinosinusite con rinorrea purulento-ematica e a volte otalgia riflessa e cefalea. A livello rinoscopico può presentarsi come una neoformazione di aspetto polipoide dai margini mal definiti di colorito bluastro o violaceo e associarsi alla presenza di teleangectasie, materiale necrotico di sfaldamento o ristagno di secrezioni. La diagnosi è più precoce nelle localizzazioni nasali rispetto alle sinusali.

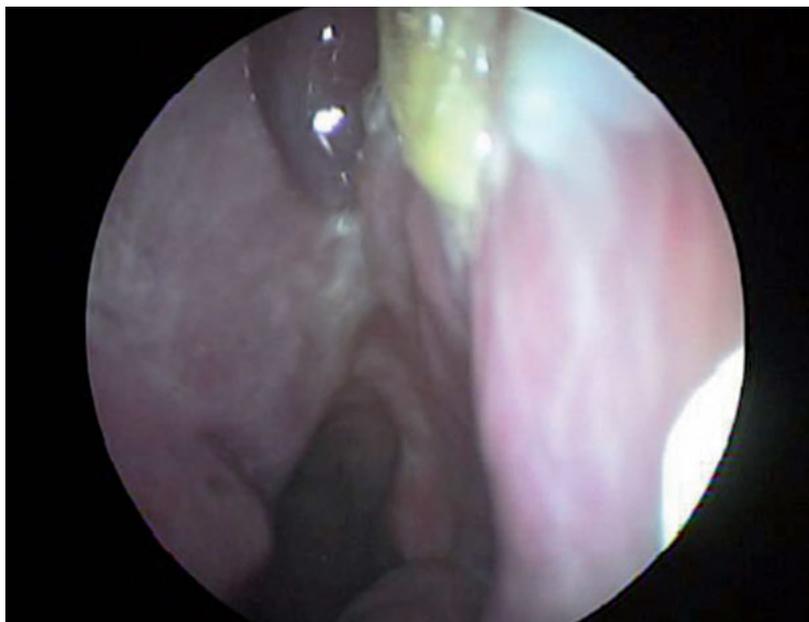


Fig. 1: Angiosarcoma della parete laterale della fossa nasale di sinistra (Immagine endoscopica)

L'indagine TC con mdc può far evidenziare una maggiore vascolarizzazione della lesione mostrando un aspetto "a sale e pepe" dopo impregnazione con mdc. La RMN e l'angio RMN permettono di differenziare la componente infiammatoria da quella neoplastica mostrando l'infiltrazione nei tessuti profondi. L'evidenza della componente vascolare prevalente espone la biopsia al pericolo di imponenti sanguinamenti per cui spesso viene consigliata direttamente l'escissione della lesione previa embolizzazione.²⁹ Quindi la diagnosi definitiva sarà possibile solo dopo l'asportazione della lesione. Tuttavia alcuni autori riportano biopsie eseguite su queste lesioni prima dell'intervento senza importanti conseguenze^{25,30} L'esame istologico consentirà non solo di fare diagnosi ma anche di discriminare la molteplicità dei quadri patologici. Il più comune è rappresentato dalla presenza di multiple anastomosi di sinusoidi vascolari con ampie lacune ematiche separate da uno stroma fibro-collagene con frequenti addensamenti di materiale ialino. L'invasione del tessuto osseo sottostante la lesione rappresenta già un indice di prognosi sfavorevole e ne indica la natura maligna e particolarmente aggressiva.

La diagnostica immunoistochimica evidenzia la positività per numerosi markers vascolari come CD31, CD34, e Il Fattore VIII, come anche per

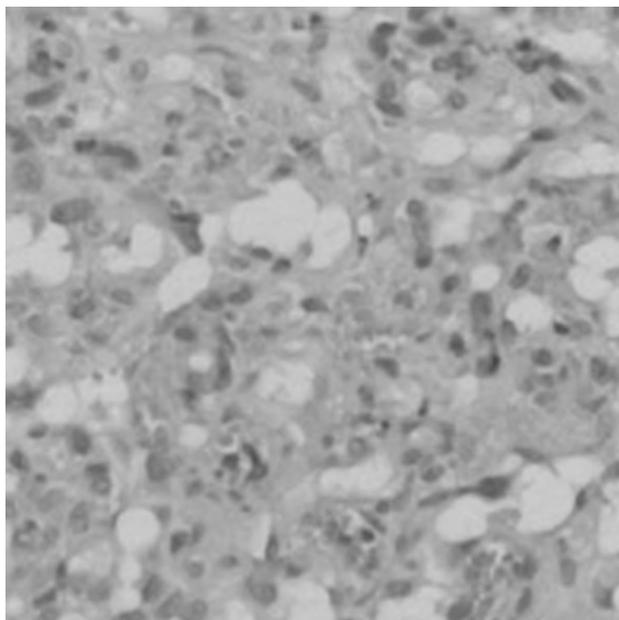


Fig. 2: La neoplasia presenta struttura vascolare con cellule con diverse mitosi atipiche. a neoplasia presenta struttura vascolare con cellule con diverse mitosi atipiche.

AE1-AE3, che permettono di stabilirne l'origine vascolare, mentre risulta negativo per la vimentina.

La terapia consigliata è rappresentata dall'escissione chirurgica (eseguita con tecnica open o endoscopica²⁹) seguita da radioterapia. Alcuni autori riportano ottimi risultati anche con la sola radioterapia³¹ o con l'utilizzo di interleuchina 2 ricombinante.³²

L'angiosarcoma è considerato una neoplasia maligna ad alto grado di aggressività con prognosi sfavorevole per l'alta incidenza di recidive e di metastasi, che intercorrono spesso entro i 2 anni dalla diagnosi e ne incrementano la mortalità. La media di sopravvivenza è di circa 15-24 mesi dal momento della diagnosi. La prognosi dipende dalle dimensioni della neoformazione al momento della diagnosi, ma anche dalla localizzazione, e dal grado di invasione dei tessuti.³³

Tumori a basso grado di malignità o a malignità borderline

FIBROMATOSI DESMOIDE

È un tumore che prende origine dai miofibroblasti con una aggressività esclusivamente locale. L'incidenza a livello delle VADS è circa del 15%.

Le sedi preferenziali sono i seni paranasali, il setto nasale e i turbinati (descritti anche alcuni casi di coinvolgimento nasale bilaterale).³⁴ Il sesso più colpito è quello maschile e vi è una maggiore incidenza in età infantile. La fibromatosi può associarsi anche ad un quadro polidistrettuale come accade nella Sindrome di Gardner, in cui coesistono poliposi del grosso intestino e osteomi del mascellare. La neoformazione appare di aspetto simil polipoide, biancastra traslucida a volte con trama vascolare visibile. Di solito ha dimensioni superiori ai 5-7 cm, e la sintomatologia associata è del tutto aspecifica. Ha un'aggressività locale e non metastatizza. Il trattamento è esclusivamente chirurgico. Le recidive a 10 anni sono circa il 20% e legate all'invasività locale che questa neoplasia possiede.³⁵

EMANGIOPERICITOMA SINO-NASAL-TYPE O TUMORE FIBROSO SOLITARIO

È un raro tumore vascolare nasosinusale che insorge dai periciti di Zimmerman che rivestono i capillari. Originariamente descritto in sede pleurica, ha una incidenza inferiore all'0,5% dei tumori naso-sinusali e possiede un fenotipo mioide perivascolare (sec. la WHO è considerato tra i sarcomi a basso grado di malignità).³⁶

Insorge a livello dei tessuti molli delle estremità o nel retroperitoneo. All'esordio può presentarsi con osteomalacia oncogenica per l'alterato assorbimento del fosforo a cui consegue un'alterazione del riassorbimento del calcio. Infatti è frequente il riscontro di ipoglicemia e ipofosfatemia, legate alla produzione da parte del tumore di agenti chelanti il fosforo. Può colpire qualunque età, ma con maggiore incidenza dopo la 5°-6° decade di vita, e senza prevalenza di sesso. La sintomatologia nasale è rappresentata da ostruzione nasale, epistassi o sintomi legati alla compromissione delle strutture nervose, oculari (diplopia, proptosi) e olfattorie viciniori. Il coinvolgimento dell'orbita è molto frequente quando sono coinvolte le fosse o seni paranasali, ma questo tumore pur non avendo una capsula, si presenta come una massa ben demarcata.³⁷

Il trattamento della lesione prevede la completa resezione del tumore, tradizionalmente effettuato con un approccio open. Recenti lavori riportano ottimi risultati anche mediante tecniche endoscopiche che consentono una resezione completa e un più agevole follow-up postchirurgico.³⁸

TUMORE MIOFIBROBLASTICO INFIAMMATORIO

Denominato anche pseudotumore infiammatorio o pseudosarcoma o miofibroblastoma, ha una eziopatogenesi incerta (forse autoimmune o infettiva), recentemente sono state individuate delle anomalie genetiche che chiarirebbero la natura tumorale a cui successivamente si sovrapporrebbe un processo infiammatorio su base autoimmune.³⁹ La WHO lo

ha classificato tra i tumori dei tessuti molli a comportamento intermedio. All'indagine istologica appare composto da cellule fusate, miofibroblasti e una ricca componente cellulare infiammatoria tra cui plasmacellule e linfociti. Sedi preferenziali sono rappresentate dal polmone, addome e peritoneo e i tessuti molli delle estremità. Altra sede spesso coinvolta è l'orbita. Equamente distribuito per età e sesso. Rarissima la localizzazione a livello rinosinusale dove si può presenta spesso come una massa polipoide a consistenza parenchimatosa, di colorito variabile dal grigio al rosa.⁴⁰ Alla Tc può apparire isodensa e mostrare una omogenea captazione del mdc con delle calcificazioni nel contesto. Mentre alla RMN può apparire isointensa in T1 e isointensa o mediamente isointensa in T2.⁴¹

Possiede una aggressività locale, ma la localizzazione a livello rinosinusale sembra associarsi ad una maggiore aggressività della neoplasia, con precoce invasione e distruzione del tessuto osseo e sconfinamento alla fossa nasale adiacente, a livello dell'orbita o della fossa infratemporale. La sintomatologia è aspecifica come per i sarcomi. Nella diagnostica differenziale rientrano le lesioni granulomatose, il fibrosarcoma, la fascite nodulare, i carcinomi. La terapia è primariamente chirurgica, anche endoscopica per quelle forme che non hanno dato precoce invasione ossea. Successivamente viene indicata la radioterapia. L'evoluzione verso un atteggiamento maligno varia dal 8% al 18% dei casi. Le recidive sono segnalate nel 20-25% dei casi a origine extrapolmonare. La metastatizzazione è segnalata nel 5% dei casi (a livello polmonare ed encefalico). La prognosi è variabile.⁴²

TUMORE SOLITARIO FIBROSO EXTRAPLEURICO

I tumori fibrosi solitari sono tumori mesenchimali sottomesoteliali, fibroblasto-simili che tipicamente si sviluppano in corrispondenza della pleura parietale o viscerale. Descritto per la prima volta da Klemperer e Rabin nel 1931 è una rara neoplasia benigna delle cellule fusate della pleura.⁴³ Tuttavia, il tumore si può presentare anche in siti extrapleurici come: peritoneo, mediastino, polmone, naso e seni paranasali, epiglottide e spazio parafaringeo, spazio intra- ed epidurale, orbita, tiroide e vie aeree superiori. L'assenza di mesotelio in queste sedi extrapleuriche è un ulteriore elemento di conferma dell'origine mesenchimale di questo tumore. L'età media di insorgenza è intorno alla 5°-6° decade il rapporto uomo-donna è di 4:5. I sintomi sono generalmente aspecifici o correlati alla massa occupante spazio nel 90% dei casi. Occasionalmente può presentarsi l'ipoglicemia refrattaria che si risolve in seguito alla resezione del tumore. Alla RMN si evidenzia un segnale ipodenso in T1. Le immagini T2 pesate sono caratteristicamente molto utili nell'identificare

il contenuto fibroso della lesioni che dà un segnale ipodenso. Il C.E. è eterogeneo (con un aspetto a carta geografica) nella maggior parte dei casi. La diagnosi avviene tramite i test immunohistochimici: l'espressione citoplasmatica di CD34 è una caratteristica comune a questa neoplasia. Nei tumori fibrosi solitari della testa e del collo la recidiva appare più legata alla escissione incompleta della neoplasia rispetto al grado microscopico di atipie o alle dimensioni del tumore o alla tendenza all'invasione locale del tumore. Il fattore prognostico più importante è la reseccabilità della lesione. Margini positivi rappresentano un fattore prognostico negativo e si riscontrano nel 40% delle recidive locali e nel 75% delle metastasi.⁴⁴ Quindi il fattore che più influenza l'outcome clinico è la completa escissione delle lesioni con margini di resezione indenni. Circa il 10%–15% di queste forme hanno un comportamento aggressivo; in letteratura sono segnalati rari casi in cui tumori fibrosi solitari si sono trasformati in sarcomi di alto grado.⁴⁵

TUMORI MALIGNI DELLE GUAINI DEI NERVI PERIFERICI

Sotto questa dicitura vengono compresi diversi tumori che originano dalle cellule di sostegno che costituiscono le guaine nervose dai nervi periferici, come dalle cellule di Schwann, o dai fibroblasti perineuriali. Appartengono a questa categoria lo Schwannoma maligno, il neurofibrosarcoma, chiamato anche sarcoma neurogenico. Essi rappresentano meno del 5% dei sarcomi dei tessuti molli⁴⁶. Non è semplice stabilirne la reale incidenza poiché risulta molto raro il suo riscontro e in passato è stato indicato in letteratura con nomi molto diversi quali: neurofibroma maligno, neurofibrosarcoma, neurosarcoma, sarcoma neurogenico, neurilemmoma maligno, ed infine tumore maligno delle guaine dei nervi.

Raramente insorgono a seguito di terapia radiante. Si localizzano frequentemente al tronco e alle estremità degli arti mentre raramente interessano il distretto delle VADS o cervico cefalico, dove sono più frequenti le forme benigne (gli schwannomi). A livello del distretto rinosinusale possono originare dalle fibre nervose del vago, ma anche dal trigemino o del nervo olfattorio o di altri nervi periferici⁴⁷

Solitamente queste neoformazioni si presentano con dolore facciale, spesso riferito come bruciore di un distretto ben definito di innervazione dal facciale. Si può associare anche a disturbi motori dei muscoli (anche di quelli masticatori), parestesie sensoriali, o può interessare anche altri nervi cranici. Le neoformazioni hanno macroscopicamente l'aspetto di voluminose masse polipoidi che occupano il seno paranasale, la fossa nasale o la base cranica. La diagnosi radiologica è difficoltosa poiché la forma maligna può simulare le forme benigne di schwannomi. Segni

di malignità si possono sospettare in caso di coinvolgimento di strutture nobili quali l'orbita o dalle dimensioni della massa. Inoltre, a differenza degli schwannomi benigni dei nervi cranici, la forma maligna si associa più frequentemente ad una erosione delle strutture ossee craniche, quali pareti ossee dei seni paranasali e della base cranica. L'indagine istologica accerterà con perizia la natura maligna della lesione per la presenza di cellule rotondeggianti o fusate e poliedriche con nuclei polimorfi ipercromatici ad alto indice mitotico. La necrosi del tessuto perineurale, l'invasione perineurale e l'estensione alle strutture adiacenti confermano la natura maligna. Gli schwannomi maligni inoltre risultano positivi per la proteina S-100 α , negativi per la proteina S-100 β ; l'opposto accade per gli schwannomi benigni.⁴⁸

La metastatizzazione avviene più frequentemente per via linfatica. Spesso al momento della diagnosi concomita linfadenopatia laterocervicale omolaterale. La sopravvivenza a lungo termine è notevolmente ridotta se concomitano già metastasi linfonodali o recidive di tali lesioni.

Poiché si tratta di tumori veramente rari e estremamente aggressivi non esistono delle linee guida standardizzate e collettivamente condivise nell'ambito chirurgico. La resezione chirurgica quanto più estesa possibile del tumore non è quasi mai praticabile poiché al momento della diagnosi vi è già un interessamento di importanti strutture craniche o nervose.⁴⁹ In letteratura viene segnalata la possibilità di ridurre la lesione o le sue recidive con trattamenti chemioterapici preoperatori, ma sono scarsi i successi riportati. Lo svuotamento linfonodale dopo trattamento chirurgico principale della lesione non viene indicata come procedura standard.

Tumori maligni a origine dalle cellule germinali

Rappresentano un gruppo di tumori alquanto eterogenei che prendono origine dalle cellule staminali totipotenti e che quindi possono avere evoluzioni diversificate nei tre foglietti germinativi (ectoderma, mesoderma ed endoderma).

Le forme maligne che possono interessare il naso e i seni paranasali sono rappresentate dal teratoma a trasformazione maligna e dal teratocarcinosarcoma.

TERATOMA A TRASFORMAZIONE MALIGNA

Il teratoma maligno è una neoplasia a genesi da cellule neoplastiche che derivano dai tre citotipi di cellule germinali che possono ripercorrere tutta l'organogenesi differenziandosi nei vari tessuti. Si distinguono

in maturi (forme benigne) e immaturi (forme maligne). Il teratoma maligno è una neoplasia molto rara (circa 1 caso su 4000 nati) che si riscontra più frequentemente in età pediatrica (forme congenite) o dopo i 60 anni.⁵⁰ Può insorgere in tutti i distretti dell'organismo, ma più frequentemente si localizza a livello dell'area sacrococcigea (ovaio e testicolo). La sede nasale è infrequente, ma sono segnalati in letteratura teratomi maligni a partenza dal vestibolo nasale, dal setto, dal nasofaringe, o fronto etmoidali.⁵¹

Ha la possibilità di trasformarsi in una forma maligna sia epiteliale che mesenchimale o contenere al suo interno entrambe le forme (teratocarcinoma).⁵² È formato da cellule totipotenti che degenerando possono evolvere nei diversi istotipi e dare origine alle diverse strutture che formano l'organismo: molto frequentemente al suo interno possono riscontrarsi peli, denti o parti di osso, di cervello, di muscoli o di polmoni. Macroscopicamente si presentano come neoformazioni solide (distinguibili anche alla TC da neoformazioni polipoidi semplici), facilmente sanguinanti e caratterizzati da una rapida crescita. La prognosi è infausta soprattutto per quelle forme che hanno un'evoluzione in forme neurogene o nel rabdiomiosarcoma. La metastatizzazione è molto precoce e può iniziare con interessamento dei linfonodi laterocervicali, ma può riguardare anche e contemporaneamente fegato, polmoni, osso ed encefalo. Le recidive sono molto frequenti sia a livello loco-regionale che linfonodale. Nell'ambito della terapia chirurgica sono descritti anche approcci per via endoscopica endonasale o con metodica combinata a seconda della sede ²⁹. Il trattamento si avvale anche della RT.⁵³

TERATOCARCINOSARCOMA

Il teratocarcinoma del distretto rinosinusale è un tumore altamente maligno con caratteristiche istologiche polimorfe comuni al carcinosarcoma e al teratoma maligno. Tipico del tratto naso-sinusale, sembra originare dalle cellule totipotenti dell'epitelio olfattorio. Colpisce pazienti di diverse fasce di età (in una casistica su 20 pazienti l'età variava dai 18 ai 79 anni) ma è più frequente dopo i 50 anni e sembra prediligere il sesso maschile.⁵⁵

È caratterizzato sia da una componente epiteliale che mesenchimale, e può possedere all'interno anche tessuti di derivazione neuroectodermica. Proprio per questa sua doppia componente di carcinosarcoma e teratoma spesso nella letteratura viene descritto come carcinoma teratoide, teratoma maligno, tumore blastomatoso o blastoma.⁵⁶

Può presentarsi con episodi di epistassi, ostruzione nasale e cefalea frontale a seconda della localizzazione. Le indagini radiologiche, in pri-

mis la TC, evidenziano già precocemente la distruzione ossea e spesso l'estensione cerebrale. Frequenti sono le metastasi polmonari, linfonodali e cerebrali. Importante quindi al momento della diagnosi è l'esecuzione di una TC totalbody e di un esame PET per stadiarne la malattia³⁰. La diagnosi differenziale è con il carcinoma, l'adenocarcinoma e il linfoma maligno. Microscopicamente il tumore mostra una struttura variegata costituita da componenti epiteliali e mesenchimali benigne e maligne. Inoltre nel suo contesto si ritrovano anche componenti epiteliali squamose benigne e maligne, ghiandolari e cellule neuroectodermiche o blastomatose.⁵⁸

Il trattamento deve essere aggressivo e prevedere una escissione chirurgica (con resezioni craniofacciali ampie) combinata alla radioterapia. La chemioterapia (cicli con cisplatino e adriamicina) sembra avere un ruolo importante nel determinare la maturazione della componente neuroectodermica immatura. Nonostante le ampie resezioni di tessuto è frequente la recidiva nella sede principale, anche a breve distanza di tempo.⁵⁹

Sino al 2009 in letteratura sono stati riportati meno di 50 casi di teratocarcinosarcoma, tutti con evoluzione infausta. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi si aggira tra il 30%-50% con il 60% di mortalità entro i tre anni.⁶⁰

TUMORE DEL SENO ENDODERMICO (YOLK SAC TUMOR)

Anche questo istotipo di tumore maligno prende origine dalle cellule germinali ed è anch'esso molto raro. Origina dalle gonadi ed è indistinguibile dal tumore del seno endodermico che prende origine in questa sede, ma nel 20% dei casi può avere un'origine extragonadica.⁶¹ Tipico dell'età adulta, ne sono stati descritti solamente 3 casi a localizzazione nel distretto rinosinusale insorti in età media (intorno ai 40 anni). Il comportamento è molto aggressivo, il trattamento è combinato, chirurgico e radioterapico.

Tumori delle cartilagini e del tessuto osseo

OSTEOSARCOMA

L'osteosarcoma è un tumore maligno che origina dalle cellule mesenchimali primitive deputate alla formazione dell'osso ed è caratterizzato dalla formazione di osteoide.

L'Osteosarcoma del distretto testa collo rappresenta meno del 10% di tutti gli osteosarcomi del corpo umano. Rappresenta il tumore più frequente nell'adolescenza (colpisce soprattutto le ossa lunghe nelle vici-

nanze delle metafasi di accrescimento) ma nella sua localizzazione al distretto testa collo compare tra i 26 e i 40 anni.⁶² In tale distretto la sede maggiormente colpita è rappresentata dalla mandibola, mentre il seno mascellare e gli altri seni vengono interessati con frequenza di gran lunga inferiore.

La causa di tale tumore rimane sconosciuta ma tra i fattori di rischio sono stati individuati la rapida crescita staturale e l'esposizione a radiazioni oltre ad una predisposizione genetica (l'associazione tra la mutazione costituzionale del gene RB e la terapia radiante sembrerebbe aumentare il rischio di sviluppare tale tumore). Anche alcune forme di displasia ossea (Malattia di Paget, displasia fibrosa, encondromatosi e multiple esostosi ereditaria) sono state associate ad un maggior rischio di sviluppare osteosarcoma.⁶³

La sintomatologia delle forme del distretto testa-collo all'inizio è molto sfumata e può manifestarsi con sindromi da compressione di strutture importanti e dolenzia facciale.

Radiologicamente si presentano come masse già voluminose al momento della diagnosi. Hanno una scarsa tendenza alle metastasi a distanza, mentre tendono a recidivare frequentemente dopo l'asportazione. Tale fenomeno è legato allo scarso controllo locale della lesione in quanto anche nelle ampie resezioni cranio-facciali è impossibile ottenere ampi margini di resezioni data la vicinanza con strutture neurovascolari critiche.⁶⁴

Il trattamento consiste essenzialmente nella rimozione chirurgica della lesione. L'associazione di un trattamento chemioterapico è raccomandato nel sospetto di micrometastasi che spesso non sono diagnosticabili al momento della diagnosi. Nel distretto testa-collo tuttavia il suo ruolo rimane dubbio e alcuni lavori riportano un tasso di sopravvivenza maggiore con la sola resezione chirurgica rispetto all'associazione con la terapia adiuvante. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 37% ma nelle localizzazioni extramandibolari scende nettamente.⁶⁵ Il trattamento chemioterapico preintervento nel tentativo di ridurre le dimensioni delle masse invece è sempre consigliato e utilizza soprattutto doxorubicina, cisplatino e alte dosi di metotrexate.

La radioterapia è invece consigliata nel post-operatorio nel caso in cui i margini di resezione siano positivi o dubbi.⁶⁶

Il trattamento chirurgico può essere effettuato con chirurgia open, con chirurgia endoscopica endonasale o combinando le due metodiche. La scelta della tecnica dipende essenzialmente dalla possibilità di ottenere un'ampia resezione compatibilmente con l'estensione del tumore. Quando è coinvolta anche la base cranica, la sua resezione migliora nettamente la prognosi di questi pazienti.⁶⁷

CONDROSARCOMA

I condrosarcomi del massiccio facciale e del tratto naso-sinusale sono tumori estremamente rari, rappresentando appena il 16% dei sarcomi delle cavità nasali e seni paranasali e circa il 10% di tutti i condrosarcomi.⁶⁸ Colpiscono più frequentemente i soggetti di sesso maschile tra i 30-40 anni e le sedi preferenziali sono il seno mascellare, il setto nasale, il clivus e la porzione alveolare del mascellare.⁶⁹⁻⁷⁰

Il condrosarcomi possono insorgere sia dalle strutture cartilaginee (come il setto nasale), sia da quelle ossee del distretto rinosinusale.

In base al grado di cellularità, al volume, all'atipia nucleare e all'attività mitotica a si distinguono tre gradi di differenziazione:

- Grado I: ad alto grado di differenziazione
- Grado II: a medio grado
- Grado III: indifferenziati o a basso grado di differenziazione (detti ad alto grado) che hanno una prognosi peggiore.

Un sottotipo a maggiore aggressività biologica e tendenza a metastatizzare è il “**condrosarcoma mesenchimale**”, caratterizzato da piccole cellule rotondeggianti con differenziazione locale e un pattern vascolare pericitomatoso. Colpisce giovani adulti specie di sesso femminile e si localizza in eguale misura alla mandibola e al mascellare.

La sintomatologia è sfumata come per gli osteosarcomi. Hanno evoluzione molto lenta, mentre a differenza degli osteosarcomi, più frequentemente danno metastasi e invadono le strutture nervose. Spesso alla diagnosi hanno già invaso la base cranica. L'imaging e l'aspetto clinico è simile a quello del cordoma da cui si possono differenziare per il pattern di diffusione e la mancanza di markers epiteliali e antigeni oncofetali. Il trattamento è essenzialmente chirurgico anche se per i gradi II e III può essere difficilmente radicale vista la vicinanza di importanti nervi cranici e dei seni cavernosi. Il trattamento endoscopico permette una buona prognosi con minori recidive solo nella localizzazioni mediane (setto nasale, sfenoide e clivus).⁷¹

I condrosarcomi sono relativamente radioresistenti. Con dosi > 60 Gy è possibile ottenere un buon controllo locale dopo resezioni chirurgiche incomplete specie con l'utilizzo della proton beam therapy che consente di aumentare la dose rilasciata sul tumore salvaguardando le strutture limitrofe normali. La chemioterapia ha mostrato buoni risultati nei condrosarcomi mesenchimali ma il suo valore è incerto nelle forme indifferenziate.

Sono tumori che danno spesso recidive, ma la prognosi di vita è direttamente correlata al grado di differenziazione e varia dall'87% a 5 anni per le forme a basso grado al 40% per i condrosarcomi ad alto grado.⁷²

I **CORDOMI** non verranno trattati in questa sede in quanto di stretta pertinenza del basicranio.

Tumori neuroectodermici

MELANOMA MUCOSALE MALIGNO

Il melanoma della mucosa nasosinusale è un tumore raro rappresentando appena lo 0.3-2% di tutti i melanomi e il 4% dei melanomi del distretto testa collo. Ha uguale incidenza negli uomini e nelle donne ed è più frequente nella popolazione nera con picco di incidenza nella sesta decade di vita⁴⁶. La localizzazione sinusale è meno frequente di quella nasale e tende a crescere senza dar segno di sé fino alle sue fasi più tardive quando ha già presentato metastasi latero-cervicali^{73,74}. In percentuale i melanomi dei seni rappresentano circa il 20% rispetto all'80% che compaiono nelle fosse nasali.

Le cause di queste forme di melanoma vanno ricercate soprattutto nell'esposizione professionale alla formaldeide.

Istologicamente il tumore si presenta con grandi cellule epitelioidi con abbondante citoplasma eosinofilo, nuclei rotondi con nucleoli eosinofili e nella maggior parte dei casi con pigmenti citoplasmatici. Sarà tuttavia necessario confermare la diagnosi con l'immunoistochimica (sono positive all'S-100, HMB-45, melan-A, tirosinasi, vimentina e citocheratine). La stadiazione di questi tumori avviene in base al grado di invasione della mucosa e questo fattore è strettamente correlato con la prognosi⁷⁵:

- Stadio I: melanoma in situ senza invasione o con microinvasione
- Stadio II: Invasione della lamina propria
- Stadio III: Invasione dei tessuti profondi

Il sito di origine è spesso la parete laterale delle fosse nasali (specie dal turbinato medio ed inferiore) e secondariamente dal setto nasale anche se spesso l'estensione del tumore al momento della diagnosi non permette di identificare chiaramente il sito di origine. Bisogna considerare che i melanociti sono ampiamente presenti a livello della mucosa nasale, delle ghiandole secretorie e dello stroma superficiale e profondo del setto e dei turbinati oltre ad essere ampiamente rappresentato a livello dell'epitelio olfattorio.

Il melanoma nasale si presenta classicamente con ostruzione nasale, epistassi, rinorrea sierosa ematica, dolore e tumefazione. Ovviamente la comparsa di questi sintomi avviene quando il tumore ha già raggiunto dimensioni ragguardevoli quindi la diagnosi sarà più tardiva rispetto ai melanomi cutanei. Sintomi di maggiore gravità e a comparsa ancora più ritardata saranno la diplopia, la proptosi e l'epifora.

L'esame endoscopico naso-sinusale evidenzierà una lesione di colorito nerastro tranne nei melanomi non pigmentati. L'esame TC rivelerà una massa uniforme della densità dei tessuti molli con erosione dei tessuti ossei circostanti mentre la RMN evidenzierà sempre una massa di tessuto molle con secrezioni rapprese nei seni paranasali ostruiti. Ovviamente una volta accertata la diagnosi istologica sarà necessario indagare radiologicamente a livello del collo, torace e fegato alla ricerca di eventuali metastasi avvalendosi eventualmente della PET, che presenta maggiore sensibilità.

Il trattamento di scelta è chirurgico con ampi margini di resezione.⁷⁶ La resezione endoscopica è stata spesso utilizzata con percentuali di recidiva comunque superiori al 60%.⁷⁷ Alcuni studi suggeriscono un ruolo della radioterapia nel controllo locale della patologia ma senza migliorare l'aspettativa di vita di questi pazienti. Il suo uso è sicuramente raccomandato nel post-operatorio di tumori avanzati anche se mancano evidenze sulla sua capacità di aumentare il tasso di sopravvivenza. La chemioterapia è limitata ai casi di tumori disseminati e a scopo palliativo in quanto i suoi benefici sono dubbi⁷⁸.

Le recidive locali sono spesso frequenti con una comparsa in media a 5 mesi mentre le recidive loco-regionali si presentano in media dopo 7.45 mesi⁵⁰. La sopravvivenza a 5 anni raggiunge il 22.1% anche se risulta essere molto più elevata nelle localizzazioni settali rispetto a quelle sinusali o delle parete laterale.⁷⁹

NEUROBLASTOMA OLFATTIVO

Il neuroblastoma olfattivo è una neoplasia maligna a partenza dall'epitelio olfattorio. Si tratta di un tumore non rarissimo (rappresentando oltre il 5% dei tumori maligni nasali) che può colpire qualsiasi fascia di età (dai 3 ai 90 anni) con un picco d'incidenza nella seconda e nella sesta decade di vita⁵³.

L'origine istologica di queste cellule tumorali sembrerebbe essere le cellule basali e le cellule staminali olfattive che danno origine alle cellule neuronali e alle cellule di sostegno del neuroepitelio olfattivo.⁸⁰

Non si conoscono le possibili cause di questo tumore come pure non sembrerebbe esserci una trasmissione ereditaria o una prevalenza razziale.

La neoplasia si presenta clinicamente con ostruzione nasale unilaterale ed epistassi mentre sono rare le alterazioni olfattive per la possibile azione vicariante della fossa nasale controlaterale. Pur avendo spesso un'estensione intracranica, i sintomi neurologici legati all'invasione del lobo frontale si verificano solo in caso di coinvolgimento massivo. Solo in caso di invasione orbitaria compariranno sintomi oculari.

Una volta valutata endoscopicamente la presenza di una neoformazione unilaterale di aspetto regolare, la diagnostica deve proseguire con le indagini radiologiche (TC e RMN) per valutare l'estensione del tumore sia a livello del sito primario e sia a livello del collo. La TAC a strato sottile nelle tre proiezioni è l'indagine di scelta. Anche se il neuroblastoma non presenta un aspetto radiologico tipico, la sua localizzazione a livello della fessura olfattoria ci consentirà una diagnosi precoce. L'aspetto radiologico è di una massa della densità dei tessuti molli, omogenea con moderato e uniforme impregnazione contrastografica e in alcuni casi iperostosi dell'osso adiacente. Il suo ruolo è fondamentale anche per valutare la possibile invasione intracranica o intraorbitaria con lesione delle limitanti ossee. La RMN ha invece un ruolo nel definire la diffusione del tumore ai tessuti molli circostanti e ci da informazioni circa il coinvolgimento e il superamento dei piani meningei, anche se generalmente sovrastima l'estensione della lesione.⁸¹

La stadiazione del neuroblastoma è stata definita da Kadish⁸² e successivamente integrata da Morita⁸³ con le seguenti categorizzazioni:

- Tipo A: tumore limitato alla fossa nasale
- Tipo B: tumore coinvolgente naso e seni paranasali
- Tipo C: tumore esteso oltre naso e seni paranasali e coinvolgente la base cranica, la lamina cribriforme, l'orbita e la cavità intracranica.
- Tipo D: tumore con metastasi ai linfonodi cervicali o a sedi distanti

Anche classificazioni basate sulla TNM sono comunque spesso utilizzate.

La diagnosi istologica del tumore è abbastanza semplice nel caso di lesioni ben differenziate ma le forme indifferenziate pongono dei dubbi di diagnosi differenziale con altri tumori maligni a piccole cellule tanto da indurre Ogura e Schenek a definire il neuroblastoma olfattorio come il "grande impostore".⁸⁴ Si impone pertanto in tali casi un'integrazione con indagini immunoistochimiche e ultrastrutturali per giungere ad una diagnosi di certezza.

Metastasi laterocervicali sono presenti nel 5% dei pazienti all'esordio mentre il 23.4% possono svilupparle successivamente.⁸⁵ Le metastasi cerebrali invece sono più rare (generalmente compaiono nei tumori allo stadio C alla diagnosi) ma riducono la sopravvivenza a meno di 2 anni.⁸⁶

La terapia più frequentemente utilizzata consiste nella combinazione di chirurgia e radioterapia con risultati significativamente migliori rispetto all'utilizzo di una singola terapia con una sopravvivenza a 5 anni variabile dal 52 al 90%.⁸⁷

In caso di invasione intracranica o stretta vicinanza con il tetto etmoidale e la lamina cribriforme la terapia chirurgica più utilizzata consiste nella

resezione cranio-faciale (eventualmente associata all'approccio neurochirurgico) con resezione en-block del tumore insieme alla lamina cribriforme e la crista galli. Spesso viene associata la resezione del bulbo olfattorio e della dura adiacente anche se non esistono evidenze scientifiche circa la sua effettiva utilità.⁸⁸

Negli ultimi anni è stata data grande enfasi al trattamento endoscopico endonasale del neuroblastoma olfattivo che ha dimostrato risultati paragonabili all'approccio cranio-facciale ma con un tasso di sopravvivenza superiore specie nei tumori di tipo A e B sec. Kadish⁶². L'associazione del trattamento endoscopico con radioterapia postoperatoria ha dato ottimi risultati in studi anche su tumori di maggiore estensione. Interessante è che l'associazione della chirurgia endoscopica con la radiochirurgia stereotassica con gamma-knife.⁸⁹

Il neuroestesioblastoma è un tumore chemiosensibile quindi la chemioterapia neoadiuvante può in molti casi essere curativa o consentire una riduzione significativa della massa nelle lesioni più avanzate.⁹⁰ Tuttavia alcuni casi possono essere non responsivi.

In caso di linfonodi positivi è indicato lo svuotamento laterocervicale o la radioterapia. Si è anche ipotizzato uno svuotamento elettivo su colli negativi ma potrebbe essere inutile vista la tendenza dei linfonodi laterocervicali a non presentare metastasi per 2 anni o più.⁹¹ La presenza di metastasi cerebrali invece rende necessaria la loro asportazione chirurgica associata a trattamento radio e/o chemioterapico.⁹²

Il trattamento del neuroblastoma deve tuttavia essere commisurato allo stadio della patologia secondo Kadish per cui:

- Stadio A richiede l'asportazione chirurgica, associata a radioterapia in casi selezionati.
- Stadio B prevede un trattamento chirurgico preceduto o seguito da radioterapia sia sul tumore primario e sia sul collo (anche in caso di linfonodi sub-clinici). La chemioterapia adiuvante può essere aggiunta in caso di lesioni a basso grado di differenziazione.
- Stadio C/D è necessario far precedere la chirurgia ad un trattamento chemioterapico e/o radioterapico. Tali trattamenti potranno anche essere utilizzati dopo il tempo chirurgico.

TUMORE NEUROECTODERMICO PRIMITIVO

Il tumore neuroectodermico primitivo è un tumore altamente maligno dei tessuti molli che metastatizza rapidamente e ampiamente. È un tumore a piccole cellule di origine neuro-ectodermica che generalmente colpisce il periodo infantile o i giovani adulti con lieve prevalenza nel sesso maschile.⁹³

Il tumore deriverebbe da una specifica traslocazione cromosomica che codifica per una proteina che causa la trasformazione maligna delle cellule della cresta neurale.⁹⁴

La parete toracica rappresenta la localizzazione più frequente ma alcuni casi sono stati descritti anche a carico della cavità nasale e seni paranasali (specie il seno mascellare). In tali localizzazioni appare endoscopicamente come una formazione polipoide di aspetto carnoso con aree emorragiche e ulcerate associata frequentemente ad erosioni ossee. Le metastasi tendono a verificarsi a carico dell'osso o dei polmoni.⁹⁵

Da un punto di vista sintomatologico può presentarsi con dolore e ostruzione nasale.

L'esame TAC metterà in evidenza una massa della densità dei tessuti molli spesso estesa a livello dei seni paranasali con invasione endorbitaria ed endocranica.

Ovviamente l'esame biptico consentirà di giungere alla diagnosi evidenziando foglietti o lobuli di piccole cellule rotondeggianti con rosette di Homer-Wright. Le caratteristiche ultrastrutturali distintive sono la presenza di interdigitazioni citoplasmatiche contenenti filamenti gliali con differenziazione e granuli densi e microtubuli con differenziazione neuronale⁶⁹. All'immunoistochimica sarà evidente la presenza della proteina S100, l'enolasi la sinaptofisina, la vimentina e le cheratine.

Il trattamento prevede un approccio multimodale che includa la resezione chirurgica, la chemioterapia e la radioterapia adiuvante. Ad ogni modo, nonostante questa associazione, la prognosi è scarsa con un tasso di sopravvivenza a tre anni inferiore al 50% e oltre il 31% di metastasi a distanza al momento della diagnosi.⁹⁶

SARCOMA DI EWING

Il sarcoma di Ewing è un tumore a piccole cellule altamente maligno. Compare in soggetti giovani al di sotto dei 20 anni di età con un picco nella seconda decade di vita con predilezione per il sesso maschile.⁹⁷

Le forme primarie a partenza dalla regione testa-collo sono rare e rappresentano l'1-4% dei casi. In tali casi la sede più comune è l'osso temporale seguito dalle ossa parietali, frontali e occipitali. Sono rare a livello dello sfenoide o dell'etmoide.⁹⁸

Presenta caratteristiche istologiche molto simili al tumore neuroectodermico primitivo dal quale se ne differenzia per la mancanza di differenziazione neuroectodermica alla microscopia ottica, elettronica e all'immunoistochimica.

La sintomatologia di presentazione delle forme naso-sinusali è rappresentata da dolore, tumefazione nasale, cefalea ed epistassi mentre il segno più frequente è l'edema della papilla.

Endoscopicamente si presenta come una massa carnosa destrutturata con assenza di calcificazioni.

All'esame TAC è caratteristica l'erosione ossea con aspetto "tarlato" e la rarefazione, che riflettono l'aggressività del tumore.⁹⁹

All'esame istologico si evidenziano piccole cellule rotondeggianti uniformi con nuclei rotondi contenenti fine cromatina e scarso citoplasma eosinofilo contenente granuli PAS positivi. Mancano, come si è detto le caratteristiche di differenziazione neuroectodermica presente nel tumore neuroectodermico primitivo.

Il trattamento prevede l'associazione di escissione chirurgica e chemio/radioterapia che insieme hanno fatto aumentare la sopravvivenza a 5 anni dal 20 al 58%. La chemioterapia deve prevedere 14 cicli di etoposide, vincristina, actinomicina D, ifosfamide e adriamicina. Il tumore è inoltre radiosensibile.

La prognosi è relativamente buona nelle forme a localizzazione testa-collo (se paragonata alle forme delle ossa lunghe e della pelvi) e nei soggetti di età inferiore a 15 anni con un tasso di sopravvivenza del 55% in assenza di metastasi e del 22% in loro presenza.¹⁰⁰

TUMORE MELANOTICO NEUROECTODERMICO DELL'INFANZIA

Il tumore melanotico neuroectodermico dell'infanzia è un tumore benigno raro dell'età infantile con aggressività locale, alta percentuale di recidive ed un tasso di trasformazione maligna del 6.6%. Nell'95% dei casi avviene nel primo anno di vita con predilezione per il sesso maschile.

È formato da popolazioni cellulari di neuroblasti e cellule epiteliali pigmentate.¹⁰¹

Nell'85% dei casi colpisce sedi cranio facciali (nel 68-80% dei casi il mascellare superiore e nel 5.8% la mandibola).

Endoscopicamente si presenta come una massa pigmentata espansiva non ulcerativa e non dolente a rapida crescita con frequente dislocazione dentaria. A volte la componente pigmentata potrebbe essere mascherata dal tessuto sovrastante. L'esame delle urine può evidenziare aumentati livelli di acido vanilil-mandelico a testimoniare l'origine del tumore dalla cresta neurale.¹⁰²

Radiologicamente la lesione appare come una larga cavità di osteolisi di forma ben delineata. Tuttavia l'immagine può variare da un semplice assottigliamento della corticale ad una effettiva distruzione ossea. La RMN evidenzia una massa ipodensa all'interno di una lesione eterogenea ben delineata nelle sequenze T1 e T2 pesate.¹⁰³

Istologicamente si evidenzia come una massa non capsulata contenente neuroblasti e cellule epiteliali pigmentate immerse in uno stroma fibroso riccamente vascolarizzato.

La terapia è esclusivamente chirurgica con ampia escissione. Non sono consigliate chemio e radioterapia nelle forme in cui non vi è stata trasformazione maligna.

Infatti, nonostante la sua rapida crescita e la tendenza a distruggere i tessuti ossei, il tumore ha nella maggior parte dei casi un andamento benigno con solo il 7% di casi con metastasi a livello osseo o epatico, linfonodi o tessuti molli. Le recidive locali sono comunque frequenti.¹⁰⁴

Tumori maligni ematolinfatici

L'evoluzione delle metodiche immunoistochimiche ha permesso di differenziare le diverse neoplasie a origine ematolinfatica e di chiarirne l'origine al fine di elaborare trattamenti più efficaci per una prognosi migliore. Negli ultimi 10 anni si è riscontrato un incremento dell'incidenza di queste neoplasie sicuramente legato ad incremento delle infezioni HIV e HPV correlate. Infatti si è passati da un'incidenza del 20-25% dei linfomi a localizzazione rinosinusale negli anni '90 ad una del 28% nel 2010.¹⁰⁵ La localizzazione nel distretto rinosinusale per i linfomi è al terzo posto dopo quella alle tonsille palatine e al distretto faringeo. I linfomi possono presentarsi come forme localizzate esclusivamente nel tessuto linfatico, e successivamente diffondersi in tessuti non linfatici, dando localizzazioni cosiddette extranodali. In altri casi possono insorgere in tessuti non linfatici e in questo caso vengono definiti linfomi maligni extranodali primitivi. Secondo la classificazione WHO i tumori maligni ematolinfatici del distretto rinosinusale comprendono:

Linfoma non-Hodgkin (LNH): in passato denominato anche reticolocitosi polimorfa, granuloma letale centofaciale. Nel distretto rinosinusale è secondo per incidenza solo al carcinoma squamoso. Con una incidenza del 14%. L'istotipo più frequente è rappresentato dal linfoma di tipo nasale a cellule T/NK extranodale (denominato nasal-type) per la peculiare localizzazione in tale sede. Più frequente nella popolazione asiatica e latina americana, l'incidenza in Europa e in Italia è incrementata negli ultimi anni. La sua correlazione con l'EBV viene ben documentata e ne potrebbe spiegare l'incremento dell'incidenza. I non-Hodgkin vengono ulteriormente suddivisi in differenti istotipi quali Linfoma Linfoblastico a cellule B, a cellule T, il Linfoma di Burkitt, e il linfoma anaplastico a grandi cellule. Tra gli istotipi più frequentemente riscontrati nel distretto rinosinusale c'è il linfoma diffuso a grandi cellule B.¹⁰⁶

Nella diagnosi differenziale di queste neoplasie del distretto rinosinusale rientrano soprattutto i carcinomi, angiofibromi, sarcomi (molto più rari) ma rientrano anche le localizzazioni tubercolari (che costituiscono circa il

4,17% delle masse non neoplastiche a sede naso sinusale). La localizzazione a livello delle fosse nasali e dei seni paranasali si associa sempre a distruzione delle strutture osse e a coinvolgimento delle cartilagini (dislocazioni o erosioni del setto nasale delle pareti dei seni paranasali, della lamina papyracea o del tetto etmoidale sino a quelle della base cranica) con sconfinamento nel palato duro, all'osso alveolare, orbita, al rinofaringe. La sintomatologia è del tutto aspecifica costituita da ostruzione nasale, rinorrea, rinosinusite sovrapposta, epistassi, rinolalia, otalgia riflessa, disturbi oculari.

LINFOMA A CELLULE NK / T EXTRANODALE: nella precedente nomenclatura a fine anni '90 veniva denominato anche "linfoma T angiocentrico". Attualmente è stato ridenominato "linfoma extranodale a cellule NK/T di tipo nasale", in quanto il carattere angiocentrico del processo non è sinonimo della sua derivazione dai linfociti T. Il termine "di tipo nasale" è più appropriato, in considerazione del fatto che nei Paesi Orientali, nei quali è piuttosto frequente, il tumore si sviluppa a livello delle strutture nasali, mentre nella popolazione occidentale può insorgere indifferentemente, sia nel distretto rinosinusale che in altre sedi extranodali.¹⁰⁷

Presenta un fenotipo NK (con pattern CD3+, CD56+, e cellule EBER+) e il 95% di queste forme si associano ad infezione da EBV.

La diagnosi differenziale è con patologie rinosinusalì infettive e infiammatorie come per esempio forme granulomatosi, come la granulomatosi di Wegener. Spesso la diagnosi è possibile solamente grazie all'esame istologico su multiple biopsie. Inoltre nella diagnosi differenziale possono rientrare il neuroblastoma olfattorio, il sarcoma di Ewing, i tumori primitivi neuroectodermici, il rabdiomiosarcoma. Le indagini immunoistochimiche permettono di differenziare queste forme.

LINFOMA A GRANDI CELLULE B DIFFUSE

Il linfoma diffuso a grandi cellule B, talora indicato con l'acronimo DLBCL, è una neoplasia linfoide che colpisce soprattutto (ma non esclusivamente) soggetti adulti o anziani, caratterizzata tipicamente dal coinvolgimento di una singola sede linfonodale o extralinfonodale e da rapida espansione della massa tumorale. Appartiene ai linfomi non Hodgkin. La classificazione WHO pone il DLBCL all'interno delle neoplasie a cellule B mature. Colpisce prevalentemente adulti-anziani, con lieve predilezione per il sesso maschile. Tuttavia può presentarsi anche nell'infanzia, costituendo circa il 6% dei linfomi d'interesse pediatrico. Il DLBCL è sovente associato a traslocazioni che riguardano il gene BCL6,^{[2][3]} come t(3;Var)(q27;Var). In altri casi, è possibile riscontrare traslocazioni che riguardano il gene BCL2^[4] o MYC. Come già indicato, questo tipo di linfoma si differenzia dagli altri per il caratteristico coinvolgimento di una

singola sede linfonodale o extralinfonodale, differenziandosi dagli altri linfomi non Hodgkin per la frequente assenza di linfadenopatia generalizzata e di coinvolgimento midollare. La diagnosi viene posta attraverso biopsia e osservazione microscopica.

Tuttavia, tumori con un grado maggiore di anaplasia possono essere difficilmente identificabili. In particolare, la presenza di cellule multinucleate con nucleoli prominenti può talora ricordare la cellula di Reed-Sternberg, rendendo difficile la diagnosi differenziale con il linfoma di Hodgkin. Per questo si rende molto spesso necessaria la caratterizzazione immunofenotipica. In particolare, il DLBCL si caratterizza per negatività per TdT, positività per i marker B cellulari quali CD19 e CD20.

Differentemente da altri tipi di linfomi, sovente indolenti, il DLBCL si caratterizza per una rapida crescita sintomatica. Il quadro clinico è dominato da sintomi e segni di espansione tumorale, algie cranio facciali. Tuttavia la neoplasia può anche presentarsi come massa cutanea, ossea o localizzarsi a livello del sistema nervoso centrale con sintomi da ipertensione endocranica, compressione di nervi cranici e crisi comiziali. Una sede molto frequente di presentazione è lo splancnocranio, con coinvolgimento dei tessuti linfatici del faringe e che compongono l'anello del Waldeyer, le tonsille e le adenoidi, con tumefazioni destruenti ed invalidanti. Il DLBCL è una forma di linfoma molto aggressiva e se non trattato ha una prognosi infausta. Tuttavia i nuovi protocolli terapeutici consentono un ampio intervallo libero da malattia, con percentuali di sopravvivenza a 5 anni superiori al 50%.¹⁰⁸

PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE

Il plasmocitoma extramidollare è un LNH caratterizzato da plasmacellule monoclonali che insorge in sede extra-midollare ed extra-ossea. I plasmocitomi vengono differenziati in tre tipi: Mieloma Multiplo, Plasmocitoma Solitario, Plasmocitoma extramidollare. Si definisce plasmocitoma extramidollare quando la sede primitiva è extramidollare e non sussiste un mieloma multiplo. Solo nel 10% dei casi ha una localizzazione multidistrettuale.¹⁰⁹ Si localizza primariamente a livello del distretto rinofaringeo (nell'80% circa dei casi). Le sedi sono rappresentate in ordine di frequenza dalle cavità nasali (28%), dai seni paranasali (22%), e dal rinofaringe (22%), altre sedi sono orofaringee e tonsille.⁵⁴ L'incidenza è 3-4 volte più frequente negli uomini che nelle donne. L'età media di insorgenza è dopo i 60 anni.⁵⁴ La sintomatologia si può caratterizzare per la presenza di una massa dei tessuti molli nell'80% dei casi, epistassi (nel 35%), ostruzione nasale (35%), dolenzia localizzata (20%), proptosi (15%), rinorrea (10%), linfadenopatia (10%), danno a carico dei nervi cranici (5%). Può presentarsi con una consistenza gommosa,

polilobata o nodulare. La diagnostica differenziale è con tutte quelle patologie che comportano proliferazione delle plasmacellule come per esempio: il rinoscleroma, o la malattia di Rosai-Dorfman, con il linfoma a grandi cellule, con il carcinoma, melanoma o con il sarcoma mieloide extramidollare. Il trattamento è radioterapico, ma vengono segnalati in letteratura casi di asportazione per via endoscopica della neoplasia e successiva radioterapia (dose 50-70 Gray).¹¹⁰ La prognosi di vita dipende dalle dimensioni (peggiora se le dimensioni superano i 5 cm di diametro) e dall'interessamento linfonodale. La sopravvivenza a 10 anni varia dal 50% all'80%. Il 20% circa dei pazienti con plasmocitoma extramidollare sviluppano successivamente il mieloma multiplo.

SARCOMA MIELOIDE EXTRAMIDOLLARE

Fu descritto per la prima volta da Burns nel 1823, mentre nel 1903 Turk ne indicò la possibile correlazione con la leucemia mieloide acuta (LMA). Il sarcoma mieloide è un raro tumore solido che prende origine dai mieloblasti o da cellule mieloidi immature e che si sviluppa in sede extramidollare; in passato veniva anche chiamato cloroma oppure sarcoma mieloide granulocitico, tumore mieloide extramidollare (soppiantati dalla recente classificazione WHO del 2013). Può precedere l'insorgenza della LMA o a volte seguirne l'evoluzione. L'incidenza di questo sarcoma nei pazienti affetti da LMA si aggira intorno al 3-8%, ma incrementa significativamente fino al 20-25% nei pazienti con fenotipo M2 FAB in cui sussiste una traslocazione t(8;21). L'esatta prevalenza non è nota (l'incidenza annuale di tutte le leucemie mieloidi acute è stimata a 3-4 casi /100.000).¹¹¹ È frequente a livello linfonodale e dello scheletro osseo, ma sono segnalate anche localizzazioni a livello delle fosse nasali e seni paranasali, allo sterno, alle costole, alle vertebre, e al bacino, o alla cute. Siti più rari sono il pancreas, il cuore, il cervello, la bocca, il torace, il tratto gastrointestinale e biliare, la prostata, la vescica urinaria e l'apparato genitale femminile. Il quadro clinico dipende dal sito del tumore. Viene descritta in letteratura la possibile localizzazione anche a livello mastoideo con associata paralisi del n. facciale e otomastoiditi ricorrenti. Ha prognosi infausta. Il trattamento è chemio e radioterapico.

LINFOMA DI BURKITT

Il linfoma di Burkitt (BL) è una neoplasia maligna endemica a localizzazione multidistrettuale.¹¹² Può interessare le fosse nasali, i seni paranasali, il rinofaringe e l'anello del Waldeyer, ma anche le vie lacrimali e l'orbita. Descritta per la prima volta nel 1958 a livello della mandibola in bambini africani. La classificazione della WHO riconosce diverse varianti del linfoma di Burkitt (BL); tutte rappresentano dei linfomi a cellule B ad alto

grado di malignità. In aggiunta al linfoma di Burkitt endemico, esistono una variante sporadica e una associata all'AIDS. La WHO include anche una variante del BL "atipica o pleomorfa". Questo sottotipo include quei casi diagnosticati come "Burkitt-like" linfoma nella classificazione REAL (Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasm).^{si} L'incidenza varia da 50-100 casi/ 1 milione per le forme endemiche a 1-6 casi /1000 per le forme HIV correlate.¹¹³ La localizzazione preferenziale è a livello addominale o del midollo osseo. Circa il 25% dei BL hanno origine extralinfonodale e meno del 10% dei BL hanno sede a livello delle VADS.^{vi} Quasi sempre concomita interessamento dei linfonodi laterocervicali che a volte può essere tardivo rispetto alla comparsa della localizzazione primitiva. L'interessamento dei seni paranasali può associarsi a sintomatologia specifica per interessamento dei nervi cranici con diplopia e cefalea che può avere diverse localizzazioni. In letteratura è segnalato l'interessamento del seno sfenoidale con comparsa precoce di diplopia e disturbi del visus. Nella localizzazione endonasale l'endoscopia con le fibre ottiche evidenzia masse carnose di colore rosa-rossastre, a volte rivestite da essudato purulento. Le indagini radiologiche e in particolare la TC evidenziano spesso la coesistenza di aree di osteolisi con sconfinamento della neoformazione nelle strutture viciniori, orbita, base cranica, interessamento meningeo.¹¹⁴ Il protocollo terapeutico è simile a quello utilizzato nel normale linfoma di Burkitt, con la chemioterapia che rappresenta il trattamento standard. La prognosi è pessima, con una sopravvivenza media inferiore ad un anno.¹¹⁵

SARCOMA ISTIOCITICO

Ha origine dagli istiociti. L'incidenza è inferiore all'1% di tutti i linfomi a sede extramidollare e dei tessuti molli. Può avere origine linfonodale, o svilupparsi a livello dello scheletro o a livello gastrointestinale. È stato sottostimato in letteratura sino a qualche decennio fa perché classificato erroneamente come LNH, in quanto solo con le tecniche immunoistochimiche è stato possibile differenziarlo dal linfoma a grandi cellule. Nella diagnostica differenziale rientrano anche le forme metastatiche da carcinoma e da melanoma. Spesso l'esame istologico sul pezzo operatorio evidenzia una resezione incompleta dei margini, che è causa frequente delle recidive locali. Inoltre a volte anche a distanza di tempo possono riscontrarsi altre localizzazioni del tumore sia a livello dei linfonodi che dei polmoni o delle ossa. La prognosi è infausta nel 50% dei casi con una sopravvivenza a 5 anni inferiore al 70%.¹¹⁶

MALATTIA DI ROSAI-DORFMAN

È caratterizzata da una istiocitosi dei seni paranasali associata a linfoadenopatia.¹¹⁷ Questa patologia ad eziologia ancora sconosciuta si carat-

terizza per l'infiltrazione da parte di questi elementi istiocitari e il richiamo di linfociti e simula un linfoma per l'aspetto e le dimensioni dei linfonodi. Predilige i giovani pazienti (soprattutto bambini e adolescenti, e il coinvolgimento extralinfonodale è segnalato nel 40% dei casi. La sintomatologia è legata alle dimensioni che la neoplasia può raggiungere con comparsa di deformità facciali e del naso, epistassi, ostruzione nasale, rinorrea purulenta e dolore facciale. Istologicamente la massa tumorale presenta un'a predominanza di istiociti dalle grandi dimensioni e un infiltrato plasmacellulare e neutrofilo. La diagnosi differenziale è con i sarcomi, i rinoscleroma e altri linfomi. Il trattamento è chirurgico, ma è previsto anche un trattamento con gli steroidi e radioterapico. Il followup si caratterizza per la comparsa di numerose recidive.¹¹⁹

Bibliografia

1. Bhattacharyya N (2002) Cancer of the nasal cavity: survival and factors influencing prognosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 128:1079–1083
2. Barners L., Eveson JW, reichart P, Sidransky D; Pathology and genetics of head and neck tumours: Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses. IARC publications, 2012
3. Fletcher C., Chibon F, Mertens F. Undifferentiated/unclassified sarcomas. In: WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 4th, Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. (Eds), IARC, Lyon 2013. p.236.
4. Presutti L. e al.: La chirurgia endoscopica dei seni paranasali e della base cranica. XIX Quaderno Monografico AOOI, 2007
5. Smith VA, Overton LJ, Lentsch EJ. Head and neck soft tissue sarcomas: unique lack of significance of synchronous node metastases. J Surg Oncol 2012; 106:837
6. Lund V., Stammberger H., Nicolai P. Castelnovo P. et al., European Position Paper of tumors of the nose, paranasal sinuses and skull base. Rhinology supplement, 22
7. Daniel G. Deschler, Terry Day. TNM staging of head and neck cancer and neck dissection classification. Head and Neck Surgery and Oncology, American Academy of Otolaryngology-Third Edition 2008
8. IFHNOS Global Continuing Education Program Current Concepts in Head & Neck Surgery and Oncology 2008. ACTA oto rhinolaryngologica ita lica 2008;28:164-192
9. Chen KT, Bauer FW: Sarcomatous transformation of nasopharyngeal angiofibroma. Cancer. 1982 Jan 15;49(2):369-71
10. Smith MC, Soames JV. Fibrosarcoma of the ethmoid. J Laryngol Otol. 1989;103(7):686-9.
11. Bercin S, Muderris T, Kiris M, Kanmaz A, Kandemir O. A rare sinonasal neoplasm: fibrosarcoma. Ear Nose Throat J. 2011 May;90(5):E6-8.
12. Plaza G, Ferrando J, Pinedo F. Sinonasal fibrosarcoma: a case report. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2006 Jul;263(7):641-3.
13. Mazur M.T. Clark H. B. Gastric stromal tumors Reappraisal of histogenesis
14. Walker P, Dvorak AM. Gastrointestinal autonomic nerve (GAN) tumor. Arch Pathol Lab Med 110:309-316, 1986
15. Keck T(1), Mattfeldt T, Kühnemann S. Leiomyosarcoma of the ethmoidal cells. Rhinology. 2001 Jun;39(2):115-7.
16. Ulrich CT, Feiz-Erfan I, Spetzler RF, Hott JS, Nakaji P, Coons SW, Joganic EJ, Isaacs JD, Kresl JJ, Milligan JM, Lettieri SC. Sinonasal leiomyosarcoma: review of literature and case report. Laryngoscope. 2005 Dec;115(12):2242-8.
17. d'Adesky C, Duterme JP, Lejeune D, Mehta R, Chaikh A, Castadot P, Duchateau JP: Leiomyosarcoma of the inferior nasal concha: a case report and literature review. B-ENT. 2012;8(3):213-7
18. Yoshii R, Yokoyama J, Ohba S, Fujimaki M, Anzai T, Ito S, et al. Impact of endoscopic surgery for an uncommon liposarcoma of the posterior wall of the oropharynx: a case report. Head Neck Oncol. 2012 Sep 9;4(2):63.

19. de Bree R, van der Waal I, de Bree E, Leemans R: Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Oral Oncol*, 46: 786-790, 2010.
20. Vuity D, Bogdan S, Csurgay K, Sapi Z, Nemeth Z.: Malignant fibrous histiocytoma/undifferentiated high-grade pleomorphic sarcoma of the maxillary sinus: report of a case and review of the literature. *Pathol Oncol Res*. 2013 Oct;19(4):605-9
21. Gavriilidis P, Themeli I, Nikolaidou A. Alveolar soft-part sarcoma with synchronous bone metastasis: Rare manifestation of one of the least common soft-tissue sarcomas. *Hippokratia*. 2013 Apr;17(2):192
22. Reichardt P, Lindner T, Pink D, Thuss-Patience PC. Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS) is a very rare type of soft tissue. *Eur J Cancer*. 2003.
23. Sarkar P, Mukherjee S, Saha ML, Biswas RS. Alveolar soft part sarcoma: a rare diagnosis. *Indian J Dermatol*. 2013 May;58(3):244. doi: 10.4103/0019-5154.110873.
24. Oosthuizen JC, Kennedy s, Timon C; Glomangiopericytoma (sinonasal-type haemangiopericytoma) *J Laryngol. Otol*. 2012 Oct; 126 (10): 1069-72
25. Treviño-González J.L., Santos-Lartigue R, González-Andrade B et coll.: Angiosarcoma of the nasal cavity: a case report. *Cases J*. 2009; 2: 104.
26. Gravvanis A, Lagogiannis G, Kyriakopoulos A, Keramidas T, Kakiopoulos G, Tsoutsos D. Angiosarcoma of the nasal septum mimicking reticulohistiocytoma. *J Craniofac Surg*. 2013 May;24(3):e276-9.
27. Bankaci M., Myers Leon Barnes E. N., Dubois P: Angiosarcoma of the maxillary sinus: Literature review and case report *Head & Neck Surgery Vol.1, 3, 274–280, January/February 1999*
28. Hart J, Mandavilli S Epithelioid angiosarcoma: a brief diagnostic review and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2011 Feb;135(2):268-72.
29. Ahmad R, Norie A. Endonasal endoscopic resection of intranasal haemangioma. *Med J Malaysia*. 2006 Dec;61(5):644-6.
30. Velegrakis GA, Panayiotides JG, Skoulakis CE, Papadakis CE, Papadakis DG, Bizakis JG, Helidonis ES. Angiosarcoma of the maxillary sinus. *J Laryngol Otol*. 2000;114(5):381-4.
31. Patel VB, Speer TW. Successful treatment of an angiosarcoma of the nose with radiation therapy. *Case Rep Oncol*. 2012 Sep;5(3):570-5.
32. Fukushima K, Dejima K, Koike S, Tei G, Asano J, Ueda M, Hyuga M, Oshima W. A case of angiosarcoma of the nasal cavity successfully treated with recombinant interleukin-2. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):886-7.
33. Minori A, Basten O, Hunter B, Draf W. Malignant peripheral nerve sheath tumors of the head and neck: management of 10 cases and literature review. *Head & Neck* 2007; 29: 439-445.
34. Wang W, Koirala U, Ma S, Liu G, Ding M, Hu X, Lei D. Age-based treatment of aggressive fibromatosis in the head and neck region. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Feb;72(2):311-21. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.021.
35. Peña S, Brickman T, StHilaire H, Jeyakumar A. Aggressive fibromatosis of the head and neck in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014 Jan;78(1):1-4

36. Terada T, Kato T. Sinonasal-type hemangiopericytoma of the nasal cavity and paranasal sinus. *Int J Clin Oncol.* 2012 Apr;17(2):169-73
37. Abe T, Murakami A, Inoue T, Ohde S, Yamaguchi T, Watanabe K. Solitary fibrous tumor arising in the sphenoidal recess: a case report and review of the literature. *Auris Nasus Larynx.* 2005 Sep;32(3):285-9
38. Chowdhary A, Kalsotra P, Bhagat D.R., Bhardwaj S., Katoch P.: Sino-nasal hemangiopericytoma: case report. *JK Science;* vol 8 (1),2006: 49-51
39. Ggg.. Yuan XP, Li CX, Cao Y, Singh S, Zhong R. Inflammatory myofibroblastic tumour of the maxillary sinus: CT and MRI findings. *Clin Radiol.* 2012;67(12):e53-7
40. Salehinejad J, Pazouki M, Gerayeli MA. Malignant inflammatory myofibroblastic tumor of the maxillary sinus. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013 May;17(2):306-10.
41. Yuan XP, Li CX, Cao Y, Singh S, Zhong R. Inflammatory myofibroblastic tumour of the maxillary sinus: CT and MRI findings. *Clin Radiol.* 2012 Dec;67(12):e53-7.
42. Amin M, Ali R, Kennedy S, Timon C.: Inflammatory myofibroblastic tumor of the nose and paranasal sinuses masquerading as a malignancy. *Ear Nose Throat J.* 2012 May;91(5):E1-3
43. Müunks S. Solitary fibrous tumor (SFT) of the nasal mucosa. *Laryngorhinotologie.* 2003 Sep;82(9):655-8
44. Garotta M., Rebecchi E., Occhini A., Bertino G., Benazzo M.: Tumore fibroso solitario extrapleurico del cavo orale: case report. *Bollettino della Società Medico Chirurgica di Pavia* 2011; 124(1):209-216
45. Darren P, Troy D, Richard CK. Solitary fibrous tumor of the head and neck. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2010;110:79-84
46. Okada K, Hasegawa T, Tajino T, Hotta T, Yanagisawa M, Osanai T, Nishida J, Seki K, Itoi E. Clinical relevance of pathological grades of malignant peripheral nerve sheath tumor: a multi-institution TMTS study of 56 cases in Northern Japan. *Ann Surg Oncol.* 2007 Feb;14(2):597-604.
47. Kim ST, Kim CW, Han GC, Park C, Jang IH, Cha HE, Choi G, Lee HM: Malignant triton tumor of the nasal cavity. *Head Neck.* 2001 Dec;23(12):1075-8.
48. Minhas RS, Thakur JS, Sharma DR. Primary schwannoma of maxillary sinus masquerading as malignant tumour. *BMJ Case Rep.* 2013 Apr 16;2013.
49. Nagayama I, Nishimura T, Furukawa M. Malignant schwannoma arising in a paranasal sinus. *J Laryngol Otol.* 1993 Feb;107(2):146-8.
50. Myers E., Suen J. et al. *Cancer of the head and neck in the pediatric population.* Whittemore, Cunningham editors. Philadelphia saunders Press 2003; p 545-81
51. Kamyar K, Seedebrahim T, Nazanin H. A rare case of large nasal teratoma associated with congenital heart anomalies in a neonate. *Iran J Pediatr.* 2013Feb;23(1):120-1.
52. Wei S, Carroll W, Lazenby A, Bell W, Lopez R, Said-Al-Naief N. Sinonasal teratocarcinoma: report of a case with review of literature and treatment outcome. *Ann Diagn Pathol.* 2008 Dec;12(6):415-25
53. Aggarwal SK, Keshri A, Agarwal P. Immature teratoma of the nose and paranasal sinuses masquerading as bilateral nasal polyposis: a unique presentation. *J Postgrad Med.* 2013 Apr-Jun;59(2):138-41.

54. Misra P, Husain Q, Svider PF, Sanghvi S, Liu JK, Eloy JA Management of sinonasal teratocarcinoma: a systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2014 Jan-Feb;35(1):5-11
55. Shubhada V. Kane, Arti A. Karpate, Munita Bal, S. L. Juvekar, and Prathmesh S. P: Chemotherapy-Induced Neuronal Maturation in Sinonasal Teratocarcinoma—a Unique Observation; *Head Neck Pathol.* 2009 March; 3(1): 31–36.
56. Su YY, Friedman M, Huang CC, Wilson M, Lin HC Sinonasal teratocarcinoma. *Am J Otolaryngol.* 2010 Jul-Aug;31(4):300-3
57. Heffner DK, Hyams VJ Teratocarcinoma (malignant teratoma?) of the nasal cavity and paranasal sinuses A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer.* 1984 May 15;53(10):2140-54.
58. Shetty SC, Gupta S, Cherian M, Chary G, Shariff S. Mature teratoma of the nasal vestibule: a case report. *Ear Nose Throat J.* 2000 Aug;79(8):620-3.
59. Wakhlu A, Wakhlu AK. Head and neck teratomas in children. *Pediatr Surg Int.* 2000;16(5-6):333-7.
60. Misra P, Husain Q, Svider PF, Sanghvi S, Liu JK, Eloy JA. Management of sinonasal teratocarcinoma: a systematic review. *Am J Otolaryngol.* 2014 Jan-Feb;35(1):5-11
61. Filho BC, McHugh JB, Carrau RL, Kassam AB. : Yolk sac tumor in the nasal cavity. *Am J Otolaryngol.* 2008 Jul-Aug;29(4):250-4
62. Ha PK, Eisele DW, Frassica FJ, Zahurak ML, McCarthy EF. Osteosarcoma of the head and neck: a review of the Johns Hopkins experience. *Laryngoscope* 1999;109(6):964-9.
63. Ries L, Smith M, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, et al. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* Bethesda MD: National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No.99-4649; 1999
64. Carrau RL, Segas J, Nuss DW, Snyderman CH, Johnson JT. Role of skull base surgery for local control of sarcoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 1994;251(6):350-6.
65. Kassir RR, Rassekh CH, Kinsella JB, Segas J, Carrau RL, Hokanson JA. Osteosarcoma of the head and neck: meta-analysis of nonrandomized studies. *Laryngoscope* 1997;107(1):56-61.
66. Guadagnolo BA, Zagars GK, Raymond AK, Benjamin RS, Sturgis EM. Osteosarcoma of the jaw/craniofacial region: outcomes after multimodality treatment. *Cancer.* 2009 Jul 15;115(14):3262-70.
67. Barnes L, Eveson J, Reichart P, Sidransky D. *Pathology and genetics of head and neck tumours.* Lyon: IARC Press; 2005.
68. Berkmen YM, Blatt ES. Cranial and intracranial cartilaginous tumours. *Clinical Radiology* 1968;19(3):327-33.
69. Bloch O, Jian B, Yang I, Han S, Aranda D, Ahn B, et al. A systematic review of intracranial chondrosarcoma and survival. *Journal of Clinical Neuroscience* 2009;16(12):1547-51.
70. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnovo P, et all. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull

- base. *Rhinol Suppl.* 2010 Jun 1;(22):1-143.
71. Nguyen QN, Chang EL. Emerging role of proton beam radiationtherapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base. *Current Oncology Reports* 2008;10(4):338-43.
 72. Gelderblom H, Hogendoorn PC, Dijkstra SD, van Rijswijk CS, Krol AD, Taminiou AH, et al. The clinical approach towards chondrosarcoma. [Erratum appears in *Oncologist*. 2008 May;13(5):618]. *Oncologist* 2008;13(3):320-9.
 73. Thompson AC, Morgan DA, Bradley PJ. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1993;18(1):34-6.
 74. Lund VJ. Malignant melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Ear, Nose, & Throat Journal* 1993;72(4):285-90.
 75. Dauer EH, Lewis JE, Rohlinger AL, Weaver AL, Olsen KD. Sinonasal melanoma: a clinicopathologic review of 61 cases. *Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2008;138(3):347-52.
 76. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG, Shah JP, Busam KJ. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumours. *Cancer* 2004;100(8):1657-64.
 77. Huang SF, Liao CT, Kan CR, Chen IH. Primary mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: 12 years of experience. *Journal of Otolaryngology* 2007;36(2):124-9.
 78. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni VA, Delu G, Khrais T, et al. Endoscopic surgery for malignant tumours of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *American Journal of Rhinology* 2008;22(3):308-16.
 79. Lund VJ, Howard DJ, Harding L, Wei WI. Management options and survival in malignant melanoma of the sinonasal mucosa. *Laryngoscope* 1999;109(2 Pt 1):208-11.
 80. Morita A, Ebersold MJ, Olsen KD, Foote RL, Lewis JE, Quast LM. Esthesioneuroblastoma: prognosis and management. *Neurosurgery* 1993;32(5):706-15.
 81. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Research* 1997;17(4A):2683-706.
 82. Pickuth D, Heywang-Kobrunner SH, Spielmann RP. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of olfactory neuroblastoma: an analysis of 22 cases. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1999;24(5):457-61.
 83. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer* 1976;37(3):1571-6.
 84. Ogura JH, Schenck NL. Unusual nasal tumours. *Problems in diagnosis and treatment. Otolaryngologic Clinics of North America* 1973;6(3):813-37.
 85. Rinaldo A, Ferlito A, Shaha AR, Wei WI, Lund VJ. Esthesioneuroblastoma and cervical lymph node metastases: clinical and therapeutic implications. *Acta Oto-laryngologica* 2002;122(2):215-21.
 86. Shaari CM, Catalano PJ, Sen C, Post K. Central nervous system metastases from esthesioneuroblastoma. *Otolaryngology – Head & Neck Surgery* 1996 Jun;114(6):808-12.

87. Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncology* 2001;2(11):683-90.
88. Carta F, Kania R, Sauvaget E, Bresson D, George B, Herman P. Endoscopic skull-base resection for ethmoid adenocarcinoma and olfactory neuroblastoma. *Rhinology*. 2011 Mar;49(1):74-9.
89. Devaiah AK, Andreoli MT. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients. *Laryngoscope* 2009;119(7):1412-6.
90. Folbe A, Herzallah I, Duvvuri U, Bublik M, Sargi Z, Snyderman CH, et al. Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study.[Erratum appears in *Am J Rhinol Allergy*. 2009 Mar-Apr;23(2):238]. *American Journal of Rhinology & Allergy* 2009;23(1):91-4.
91. Unger F, Walch C, Stammberger H, Papaefthymiou G, Haselsberger K, Pendl G. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma): report of six cases treated by a novel combination of endoscopic surgery and radiosurgery. *Minimally Invasive Neurosurgery* 2001;44(2):79-84.
92. Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, Munoz E, Lerner J, Phillips CD, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery* 1998;42(5):1029-37.
93. Hormozi AK, Ghazisaidi MR, Hosseini SN. Unusual presentation of peripheral primitive neuroectodermal tumor of the maxilla. *J Craniof Surg* 2010; 21:1761-3
94. Thiele CJ. Biology of pediatric peripheral neuroectodermal tumor. *Cancer Metastasis Rev* 1991; 10:311-9
95. Alobid I, Bernald-Sprekelsen M, Alòs L, Benitez P, Traserra J, Mullol J. Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the left maxillary sinus. *Acta Otolaryngol* 2003; 123:776-8.
96. Jones JE, Mc Gill T. peripheral primitive neuroectodermal tumor of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121:1392-5.
97. Iriz A, Albayrak L, Erylmaz A. Extraskelatal primary Ewing's sarcoma of the nasal cavità. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2007; 2:194-7.
98. Allam A, El-Husseiny G, Khafaga Y, Kandil A, Gray A, Ezzat A et al. Ewing's sarcoma of the head and neck: a retrospective analysis of 24 cases. *Sarcoma* 1999; 3:11-5.
99. Li WY, Brock P, Saunders DE. Imaging characteristics of primary cranial Ewing sarcoma. *Pediatr Radiol* 2005;35:612-8.
100. Hafezi S, Seethala RR, Stelow EB, Mills SE, Leong IT, MacDuff E et al. Ewing's family of tumors of the sinonasal tract and maxillary bone. *Head Neck Pathol* 2011; 5:8-16.
101. Kaya S, Unal OF, Sarac S, Gedikoglu G. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: report of two cases and review of literature. *Int J Ped Otorhinolaryngol* 2000; 52:169-72.
102. Franchi G, Sleilati F Soupre V et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy involving the orbit and maxilla. Surgical management and follow-up strategy. *Br J Plast Surg* 2002; 55: 526-9.
103. Irving RM, Parikh A, Coumbe A, Albert DM. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1045-8

104. Madrid C, Aziza J, Hlali A, Bouferrache K, Abarca M. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: a case report and review of the aetiopathogenesis hypothesis. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2010. 15:e739-42
105. RE M.,Dimassimo U.,Romeo R., Mallardi V.: Burkitt-like lymphoma of the sphenoid sinus:case report. *ACTA ORL Ital.* 2004(24),30-32.
106. Lee DH(1), Yu MS, Lee BJ. Primary Burkitt's Lymphoma in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2013 Sep;6(3):184-6.
107. Bbb Nikgoo A, Mirafshariyeh SA, Kazeminajad B, Eshkevari PS, Fatemitabar SA.: Review Burkitt's Lymphoma of maxillary sinuses: review of literature and report of bilateral case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(8):1755-63.
108. Chen DT, Chen PR, Hsu LP, Chiu TJ, Hsu YH. Burkitt's lymphoma in paranasal sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006 Dec;135(6):991-993
109. D'Aguillo C, Soni RS, Gordhan C, Liu JK, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal extramedullary plasmacytoma: a systematic review of 175 patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014 Feb;4(2):156-63
110. Ashraf MJ, Azarpira N, Khademi B, Abedi E, Hakimzadeh A, Valibeigi B. Extramedullary plasmacytoma of the nasal cavity report of three cases with review of the literature. *Iran Red Crescent Med J.* 2013 Apr;15(4):363-6.
111. Raphael J, Valent A, Hanna C, Auger N, Casiraghi O, Ribrag V, De Botton S, Saada V. Myeloid Sarcoma of the Nasopharynx Mimicking an Aggressive Lymphoma. *Head Neck Pathol.* 2013 Oct 8.
112. Lee DH, Yu MS, Lee BJ. Primary Burkitt's Lymphoma in the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2013
113. Costes V. [Lymphoid lesions of the head and neck]. *Ann Pathol.* 2009. Sep;29(4):323-34
114. Robbins KT, Kong JS, Fuller LM, Goepfert H. A comparative analysis of lymphomas involving Waldeyer's ring and the nasal cavity and paranasal sinuses. *J Otolaryngol.* 1985 Feb;14(1):7-13
115. Gupta R, Yadav JS, Yadav S, Wadood A. Orbital involvement in nonendemic Burkitts lymphoma. *Orbit.* 2012 Dec;31(6):441-5.
116. Pakravan A, Bhatia R, Oshima K, Chen G, Fesler M, Prather C, Taylor JR. Histiocytic sarcoma: the first reported case of primary esophageal involvement. *Am J Gastroenterol.* 2014 Feb;109(2):291-2.
117. A Case Report With Nodal and Cutaneous Involvement and Review of the Literature. *Am J Dermatopathol.* 2013 Jul 16
118. Belcadhi M, Bellakhdhar M, Sriha B, Bouzouita K. Rosai-Dorfman disease of the nasal cavities: A CO(2) laser excision. *Am J Rhinol Allergy.* 2010 Jan-Feb;24(1):913

**LE NEOPLASIE MALIGNHE NON EPITELIALI
DELLE VIE LACRIMALI**

*C. Sborgia, G. Giancipoli, G. Alessio, F. Barbara,
A. Sborgia, L. Pomes, S. Guerriero, E. Giancipoli*

La struttura anatomica e la topografia del sistema lacrimale di deflusso lo accomunano al sistema rinosinusale determinando interazioni cliniche con coinvolgimento di competenze dell'oftalmologo e dell'otorinolaringoiatra.

Anatomia

Le vie lacrimali pur rappresentando una struttura anatomica ben distinta e dotata di caratteristiche anatomo-funzionali proprie, col compito di drenare le lacrima dal fornice congiuntivale alle cavità nasali, possono considerarsi, soprattutto nella parte iniziale, come una delle strutture contenute nella cavità orbitaria e, con più esattezza, nella sua porzione infero-mediale.

È utile, quindi, dare una descrizione anatomica anche della cavità orbitaria considerando che patologie neoplastiche dei tessuti orbitari le possono coinvolgere.

VIE LACRIMALI DI DEFLUSSO

Il sistema lacrimale di drenaggio si compone di varie parti epitelio-membranose che convogliano le lacrima dal lago lacrimale, dove si raccolgono, nella cavità nasale.

La loro suddivisione, dalla porzione prossimale alla distale, è la seguente:

- punti lacrimali
- canalicoli lacrimali
- sacco lacrimale
- dotto naso-lacrimale
- ostio lacrimale con valvola di Hasner.

La lunghezza totale di questa struttura è nell'adulto mediamente di 46,75 mm nel maschio e 42,65 mm nella femmina, mentre nel lattante è di circa 20 mm³.

A partire dai punti lacrimali hanno inizio i due canalicoli lunghi tra gli 8 e i 12 mm⁴. La mucosa dei canalicoli consta di un epitelio pavimentoso stratificato (da 3 a 6 strati) che presenta nella porzione più distale nume-

rosi microvilli. I due canalicoli si uniscono formando il canalicolo comune. Alla giunzione fra canalicolo comune e sacco si ha una variazione della struttura dell'epitelio da pavimentoso stratificato a cilindrico pseudostratificato⁵.

Il sacco lacrimale, serbatoio epitelio-membranoso alloggiato nella fossa lacrimale localizzata nella parte infero-mediale ed anteriore dell'orbita, si continua in modo pressoché indistinguibile nel dotto naso-lacrimale, condotto membranoso aderente al periostio e foderato da epitelio cilindrico pseustratificato. I 3/4 superiori occupano un canale osseo dello stesso nome, che scorre nella parete laterale delle fosse nasali, mentre la porzione terminale in genere è submucosale. L'ostio lacrimale sbocca nella volta o nella parte superiore della parete laterale del meato inferiore a circa 2-4 mm dal vertice del meato e 17 mm dal piano della fossa nasale al di sotto del cornetto o turbinato inferiore.

ORBITA

La cavità orbitaria appare scavata tra le ossa della faccia e del cranio, con una forma grossolanamente piramidale a base anteriore.

Le pareti della cavità orbitaria si distinguono in:

- superiore o tetto, costituito dall'osso frontale e dalla piccola ala dello sfenoide
- laterale, costituita dall'osso zigomatico, dall'apofisi esterna dell'osso frontale e dalla grande ala dello sfenoide. È delimitata posteriormente ed in basso rispettivamente dalle fessure sfenoideale e sfeno-mascellare.
- inferiore o pavimento costituita principalmente dalla faccia orbitaria dell'osso mascellare ed in parte dall'osso zigomatico.
- mediale nella cui porzione anteriore individuiamo la fossa del sacco lacrimale; posteriormente a questa la parete è costituita dalla lamina papiracea e dalla faccia laterale del corpo dello sfenoide.

Il contenuto della cavità orbitaria è costituito oltre che dal bulbo oculare anche da tessuti e strutture di diversa tipologia che sono causa di processi neoplastici estremamente variabili e che, se localizzati nella porzione anteriore della cavità, possono coinvolgere le vie lacrimali di deflusso.

I tessuti più rappresentati sono il muscolare (muscoli oculari estrinseci e muscoli palpebrali), il tessuto adiposo (il tessuto più abbondante che avvolge tutte le componenti endorbitarie con funzione protettiva), il tessuto nervoso periferico (le diramazioni dei nervi motori III, IV e VI e del nervo sensitivo, il V), il tessuto nervoso centrale (rappresentato dal nervo ottico, foderato dalle meningi, da considerare come fascio di sostanza

bianca che connette la retina col talamo ed il mesencefalo) e il tessuto vascolare.

Neoplasie delle vie lacrimali

Possono essere primitive e secondarie. Per primitive intendiamo le neoplasie che insorgono dalle strutture delle vie lacrimali mentre per secondarie quelle che originano da tessuti in loro prossimità e da cui vengono coinvolte durante il processo espansivo. Fra queste le neoplasie orbitarie assumono un ruolo importante. Inoltre l'orbita ed il dotto naso lacrimale possono essere invasi da localizzazioni metastatiche di tumori la cui sede primitiva coinvolge altri organi o apparati; questi sono con maggior frequenza il polmone, la ghiandola mammaria (per le donne) e la prostata (per gli uomini).

NEOPLASIE PRIMITIVE

Le neoplasie primitive sono poco frequenti ma comunque da tenere sempre in considerazione⁶. Tendono ad impedire il deflusso delle lacrime; ma a volte prima dell'epifora il paziente presenta fuoriuscita di sangue dal puntino lacrimale e/o epistassi. Questo segno, che può essere provocato da un lavaggio, indagine diagnostica eseguita in caso di epifora, fa sospettare la presenza di una neoplasia che deve essere distinta da un processo flogistico, frequente in questa sede (dacriocistite). La diagnosi differenziale viene facilitata dalla localizzazione del rigonfiamento in quanto in caso di tumore esso si estende superiormente al legamento palpebrale mediale, nelle flogosi inferiormente. La TAC, la RM e la biopsia permettono la diagnosi definitiva. Spesso le neoplasie primitive vengono diagnosticate tardivamente in quanto i sintomi possono essere inizialmente poco evidenti ed erroneamente interpretati. Nelle localizzazioni secondarie, dovute ad estensione di neoplasie con localizzazioni primitive nelle strutture contigue, si associano sintomi e dati clinico-strumentali più evidenti e precocemente individuati.

I tumori primitivi comprendono:

- emangiopericitoma
- melanoma
- linfoma
- fibrosarcoma.

L'emangiopericitoma è la causa più frequente di epistassi a volte primo segno della neoplasia, spesso preceduta da epifora caratterizzata dalla presenza di sangue frammisto alle lacrime.

Il melanoma del sacco lacrimale ha un'alta aggressività sia locale che metastatica. Infatti può estendersi velocemente lungo il dotto naso-lacrimale e raggiungere la cavità nasale omolaterale ed il seno mascellare. Anche i linfomi primitivi sono rari. Per la diagnosi e la tipizzazione indispensabile la biopsia a cui fa seguito la chemioterapia adeguata. Comunque l'epifora è di difficile soluzione anche dopo la regressione della neoplasia.

NEOPLASIE SECONDARIE

Dato i rapporti della cavità orbitaria con le vie lacrimali di deflusso, queste possono essere coinvolte anche per tutta la loro estensione da neoplasie localizzate nell'orbita in quanto il canale osseo, sede delle dotto lacrimale, è facilmente infiltrato da tessuto neoplastico. A differenza delle neoplasie primitive, che provocano come primo segno l'epifora associata ad epistassi e/o fuoriuscita di sangue dai puntini lacrimali, quelle ad insorgenza dai tessuti orbitari quasi sempre determinano altre manifestazioni variamente associate che precedono il coinvolgimento lacrimale, quali esoftalmo, iperemia congiuntivale con chemosi, gonfiore palpebrale. In considerazione della frequenza e varietà di neoplasie che insorgono nella cavità orbitarie e della facilità con cui esse possono invadere secondariamente le vie lacrimali, dedichiamo questo capitolo principalmente ai tumori con insorgenza primitiva in questa sede. Per un più facile e pratico loro inquadramento clinico è opportuno suddividerli a secondo delle fasce di età in cui sono di più frequente riscontro.

NEOPLASIE DEL BAMBINO

Teratoma

È un tumore orbitale congenito estremamente raro che contiene tessuti derivanti da tutti e tre gli strati germinativi. È caratterizzato da una massa unilaterale che si accresce rapidamente e che produce un marcato esoftalmo spesso indiretto.

Retinoblastoma orbitario

Con la diagnosi precoce e con terapia adeguata si è notevolmente ridotto l'incidenza del retinoblastoma orbitario e la mortalità. Per evitare l'estensione orbitale di un retinoblastoma, se l'estensione della neoplasia è tale da non permettere nessuna terapia conservativa, è indicata l'enucleazione da eseguire con estrema attenzione, per non ledere il guscio corneo-sclerale, e con la resezione più posteriore possibile del nervo ottico. Quando la neoplasia ha superato le sclera si espande rapidamente nell'orbita ed invade con facilità il sacco e il dotto lacrimale

potendo anche raggiungere le cavità nasali, se il decesso del paziente non precede queste manifestazioni. Lo sviluppo orbitario della neoplasia determina un evidente esoftalmo a rapida progressione.

Rabdomiosarcoma

Nell'infanzia è la neoplasia primitiva più comune in sede orbitaria dove si sviluppa con più frequenza rispetto ad altri distretti anatomici.

È una neoplasia altamente maligna di origine mesodermica. Componente caratteristica sono cellule pleomorfe e le così dette "cellule a racchetta". In queste ultime si possono riconoscere striature trasversali dovute alla presenza di bande create dai filamenti di actinmiosina. Il rabdomiosarcoma presenta un rapido sviluppo e frequentemente si localizza nella porzione anteriore della cavità orbitaria. Se si sviluppa in prossimità del sacco e del dotto naso-lacrimali, questi vengono invasi facilmente. Risponde bene alla chemioterapia ed alla terapia radiante. Infatti se l'esame istologico eseguito in estemporanea ci dice che la neoplasia è un rabdomiosarcoma, è consigliabile non rimuoverla, in quanto il trauma chirurgico provocherebbe lesioni alle altre strutture orbitarie (muscoli oculari, bulbo, ecc.) mentre il successo della chemio e radioterapia è ottimo. L'exenteratio orbitae, intervento estremamente mutilante, è ormai obsoleto.

NEOPLASIE DELL'ADULTO

Linfomi

Il linfoma dell'orbita o degli annessi oculari, OAL (ocular adnexal lymphoma), è una neoplasia più frequentemente a cellule B più raramente a cellule T, che si presenta a livello di cavità orbitaria, di congiuntiva, di ghiandola lacrimale e di palpebra. Si tratta di linfomi non Hodgkin che originano dalle cellule immunocompetenti o dai loro precursori, costituiti da una prevalenza di linfociti B monoclonali. L'orbita rappresenta una sede non rara di lesioni linfoproliferative. In ordine progressivo di gravità si individuano l'iperplasia linfoide benigna, l'iperplasia linfoide atipica e il linfoma maligno⁷. Le prime due forme in alcuni casi possono evolvere in linfoma maligno e si distinguono da quest'ultimo per il carattere policlonale delle cellule linfoidi e per la presenza di veri e propri centri germinativi. La sede orbitaria di questi linfomi è considerata una sede extranodale. Possono essere lesioni orbitarie primitive oppure l'orbita può rappresentare una localizzazione secondaria di una forma sistemica. I linfomi orbitari tendono ad infiltrare le strutture dell'orbita e possono invadere il sacco e il dotto naso-lacrimale e raggiungere dimensioni considerevoli (Fig. 1-2) anche senza dare inizialmente evidenti manifestazioni

Fig. 1



Fig. 2



Fig. 1-2: Paziente con esteso linfoma orbitario che ha coinvolto anche cellette etmoidali, cavità nasale e vie lacrimali.



Fig. 3: Invasione orbitaria, per diagnosi tardiva, di melanoma corioideale che ha infiltrato e superato il guscio sclerale.

cliniche quali esoftalmo, iperemia congiuntivale ma soltanto una saltuaria epifora. I pazienti affetti, dopo conferma data dalla biopsia, vengono sottoposti a stadiazione, chemioterapia e monitoraggio presso un reparto di ematologia.

Melanoma

Il melanoma orbitario è solitamente l'estensione di un melanoma cutaneo (delle palpebre), congiuntivale o corioideale (Fig. 3) La forma primitiva è estremamente rara. È una neoplasia molto maligna soprattutto se confrontata con il melanoma corioideale. Infatti la mancanza del guscio sclerale, presente invece nella forma endobulbare quando origina dalla corioide, lo rende più aggressivo verso tutte le strutture della cavità orbitaria, compreso le vie lacrimali. Possibile la localizzazione orbitaria di una forma corioideale per una enucleazione non eseguita o anche dopo anni dall'enucleazione; ciò è dovuto a cellule che hanno infiltrato la sclera precedentemente all'intervento.

Linfangioma

È un raro tumore congenito che diventa solitamente manifesto nei primi anni dell'infanzia o in giovani adulti. Si caratterizza per una lenta progres-

sione con momenti di improvviso aumento di volume per delle emorragie all'interno dei vasi con formazioni di cisti che provocano un incremento dell'esoftalmo. Le vie lacrimali vengono coinvolte prevalentemente per compressione soprattutto se la neoplasia insorge in loro prossimità.

Emangioma

L'emangioma, dovuto alla sequenziale e progressiva apertura e dilatazione di vasi e seni preesistenti, si sviluppa tra i 30 e 40 anni determinando esoftalmo ed epifora se comprime le vie lacrimali. Infatti la sua malignità è dovuta solo a compressione sulle strutture orbitriche che non vengono infiltrate ma solo dislocate. Anzi la neoplasia è ben capsulata tanto da consentire una relativa agevole rimozione durante l'intervento potendo essere scollata dai tessuti circostanti.

Neurofibroma

Deriva dalla componente perineuronale dei nervi periferici e può assumere diversi aspetti macroscopici ed istologici a seconda del suo sviluppo in una massa con limiti netti, unica o multipla, od infiltrante con limiti imprecisi. Quest'ultima può essere responsabile del coinvolgimento del dotto lacrimale che viene lentamente e progressivamente invasa dalla neoplasia che determina quindi, oltre che ad esoftalmo, una progressiva ed ingravescente epifora difficilmente associata ad epistassi o gemizio ematico del puntino lacrimale.

Sarcomi

Con questo termine vogliamo indicare le neoplasie di origine mesodermica che possono assumere, nelle forme meno indifferenziate, l'aspetto di osteosarcomi, liposarcomi, leiomisarcomi, rhabdomiosarcomi ecc. Non frequenti, si caratterizzano per la loro malignità ed aggressività con tutto il corredo sintomatologico determinato dalla sede e dalla direzione prevalente di sviluppo. Una via di facile espansione è, anche per questa neoplasia, il dotto nasolacrimale la cui infiltrazione si accompagna ad segni di osteolisi che ne facilita la diffusione verso le cavità sinusali periorbitarie e le cavità nasali. L'esoftalmo è marcato ma soprattutto con rapido incremento.

NEOPLASIE RARE

Rientrano in questo capitolo neoplasie con incidenza molto bassa che bisogna comunque considerare nell'approccio diagnostico di una neoplasia del distretto obito-lacrimale.

Facciamo rientrare fra esse il carcinoma di Merkel e la neoplasia a cellule granulari.

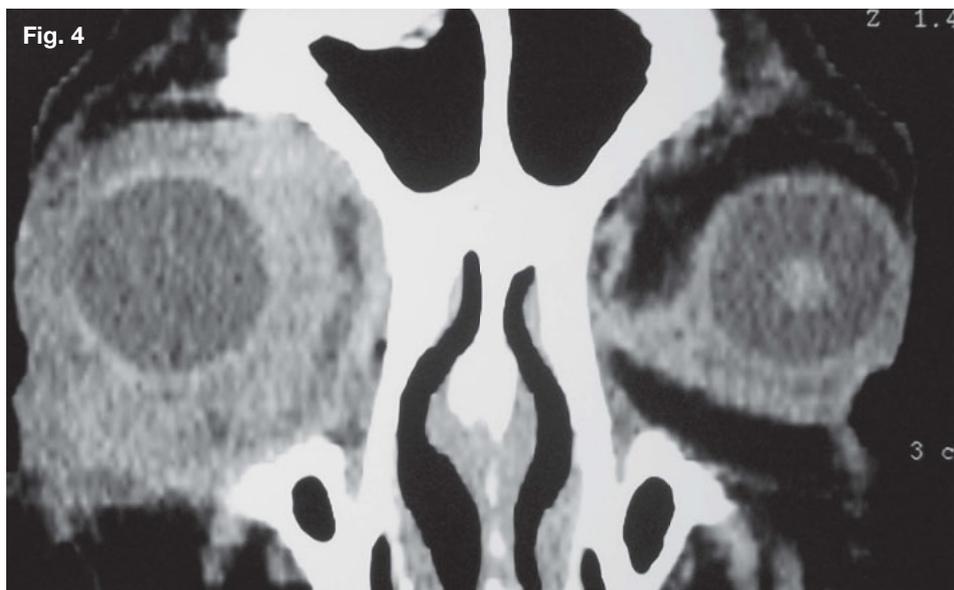


Fig. 4-5: Neoplasia orbitaria a cellule granulose con coinvolgimento del sacco lacrimale.

Quest'ultima si caratterizza per un infiltrato diffuso della cavità orbitaria (Fig. 4-5) che si estende facilmente anche verso le vie lacrimali invadendole. L'esoftalmo è molto accentuato con compromissione della funzione visiva per compressione del nervo ottico e per cheratopatie da esposizione.



Fig. 6: Carcinoma di Merkel infiltrante le vie lacrimali.

Il carcinoma di Merkel, descritto per la prima volta da Toker⁸ nel 1971 e che per la sua particolarità può essere incluso in questo capitolo, deriva dalle cellule neuroendocrine cutanee ed ha un andamento spesso molto aggressivo. È una patologia rara con un'incidenza annuale negli Stati Uniti di circa 3 casi per milione di abitanti e con mortalità del 28% dopo 2 anni dalla diagnosi⁹. Il decorso della malattia è vario potendo essere estremamente lento o particolarmente aggressivo con diffusione locale e metastatica. L'aspetto clinico è una lesione arrossata asintomatica in rapida espansione con incidenza maggiore in soggetti immunodeficienti o anziani o con cute danneggiata da raggi UV¹⁰. Le cellule di Merkel, di probabile origine neuroectodermica, sono diffusamente distribuite nell'epidermide, in prossimità delle terminazioni assonali dei nervi, con funzioni di meccanocettori o chemiocettori. Se si localizza in prossimità del canto interno (Fig. 6) può coinvolgere, data la sua frequente evoluzione aggressiva, le vie lacrimali.

Terapia

La rimozione chirurgica e l'utilizzo di radio e/o chemioterapia è il trattamento delle neoplasie sia primitive che secondarie delle vie lacrimali

deflusso. Questo comporta, soprattutto con la rimozione chirurgica, l'eliminazione delle strutture deputate al drenaggio delle lacrime con conseguente epifora. Per eliminare questa si ricorre in seconda istanza alla congiuntivodacriocistorinostomia (CDCR) che consiste nell'impianto di uno stent in pyrex, preferibilmente foderato con medpor, con un'estremità imbutiforme posizionata in corrispondenza del lago lacrimale e l'altra nella cavità nasale omolaterale. Il deflusso delle lacrime è garantito prevalentemente dalla gravità e, secondariamente, dagli atti respiratori. Infatti il complesso meccanismo della pompa lacrimale, presente con le strutture integre, viene eliminato. È fondamentale, quindi, la giusta inclinazione dello stent che deve essere orientato in modo da creare un angolo di 45° col piano orizzontale. Il medpor, che foderà l'impianto, ha la funzione di evitare, grazie alla superficie porosa, il suo dislocamento, la complicanza più frequente in questa chirurgia.

Bibliografia

1. Ozanics V., And Jakobic F.A. Prenatal development of the eye and its adnexae. In: Jakobic F.A. (ed), Ocular anatomy, embryology and teratology. Philadelphia, Harper & Row, 1982; pp: 11-96.
2. Sevel D. Areappraisal of the development of the eyelids Eye, 1988; 123-129.
3. Jones LT. Treatment of lacrimal duct obstruction in children. J Ped Ophthalmol 1966; 3:42-47.
4. Tucker NA., Tucker SM. The anatomy of the common canaliculus. Arch Ophthalmol 1996; 114 (10): 1231-1234.
5. Chiarugi G., Bucciante I. Istituzioni di anatomia dell'uomo. Vallari ed., 1971.
6. Flanagan JC., Zolli CL. Lacrimal sac tumors: Surgical management. In Linberg JV (ed): Lacrimal Surgery. New Yorck, Churchill Livingstone, 1988, pp 203-226.
7. Shields JA., Bakewell B., Augsburge JJ., et al. Classification and incidence of space-occupyng lesion of the orbit . A survey of 645 biopsies. Arch Ophthalmol 192: 1606-1611, 1984.
8. Toker C. Trabecular carcinoma of the skin. Arch Dermatol 106: 107-110, 1972.
9. Miller RW., Pabkin CS. Merkel cell carcinoma and melanoma: etiological similarities and differences. Cancer Epideiol Biomarkers Prev 8:163-168, 1999.
10. Heat M., Jaimes., LemosB., et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: The AEIOU features. J Am Acad Dermatol 58:376-381, 2008.

LE NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DEL RINOFARINGE

G. Tassone, T. Deluca, N. Quaranta, F. Barbara, A. Morelli,
F. Cariti, A. Maselli del Giudice, G. Gattulli, M. Barbara

Il tipo istologico più frequente di neoplasia è il carcinoma squamocellulare, a sua volta suddiviso in forme cheratinizzanti e non cheratinizzanti. Le neoplasie non cheratinizzanti sono associate all'infezione da EBV e vengono suddivise in forme differenziate ed indifferenziate. Queste ultime, per la ricca componente infiltrativa linfoide (linfoepitelioma), possono essere talora confuse con linfomi a grandi cellule. L'attenta valutazione morfologica ed eventualmente la caratterizzazione immunofenotipica, ne permettono il corretto inquadramento istopatologico.

Le neoplasie non epiteliali del rinofaringe benigne e maligne sono rare. La stessa classificazione istopatologica è stata negli anni rivista e modificata. Riportiamo di seguito una più vecchia classificazione e quella del WHO del 2005 alla quale attualmente si fa riferimento.

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DELLE NEOPLASIE NON EPITELIALI DEL RINOFARINGE (Cancer 33:1275-1288, 1974)	
<i>Neoplasie non epiteliali benigne</i>	<i>Neoplasie non epiteliali maligne</i>
Tumori vascolari: - Emangiomi - Emangioendotelioma benigno - Angiomatosi - Angiofibroma	Linfomi maligni
	Fibrosarcoma
	Rabdomiosarcoma
	Osteosarcomi
	Condrosarcoma
Tumori ossei e cartilaginei: - Osteoma - Osteoblastoma - Condroma - Mixoma - Fibroma - Leiomioma - Lipoma - Rabdomioma	Plasmacitoma
	Leiomiosarcoma
	Emangioendotelioma maligni
	Emangiopericitoma maligni
	Istiocitoma fibroso maligni
	Liposarcoma

WHO CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI TUMORI DEL RINOFARINGE (Pathology and Genetics of Head and Neck tumours 2005)
<p><i>Malignant epithelial tumours</i> Nasopharyngeal carcinoma Nonkeratinizing carcinoma Keratinizing squamous cell carcinoma Basaloid squamous cell carcinoma Nasopharyngeal papillary adenocarcinoma Salivary gland-type carcinomas</p>
<p><i>Benign epithelial tumours</i> Hairy polyp Schneiderian-type papilloma Squamous papilloma Ectopic pituitary adenoma Salivary gland anlage tumour Craniopharyngioma</p>
<p><i>Soft tissue neoplasms</i> Nasopharyngeal angiofibroma</p>
<p><i>Haematolymphoid tumours</i> Hodgkin lymphoma Diffuse large B-cell lymphoma Extranodal NK/T cell lymphoma Follicular dendritic cell sarcoma/tumour Extramedullary plasmacytoma</p>
<p><i>Tumours of bone and cartilage</i> Chordoma</p>
<p><i>Secondary tumours</i></p>

I linfomi rappresentano in ordine di frequenza i secondi tumori del regione testa-collo¹, con incidenza del 2,5%. Rappresentano circa il 10% delle lesioni maligne non epiteliali del rinofaringe.

Il tessuto linfoide dell'anello di Waldeyer, comprendente anche il rinofaringe, è raramente coinvolto nella malattia di Hodgkin (HD). La insorgenza primaria nel rinofaringe è estremamente rara, e si verifica in meno dell'1% in tutti i casi di HD². Prevalentemente colpisce pazienti maschi intorno ai 50 anni di età. Casi documentati di malattia HD con sede primaria del rinofaringe sono allo stadio I o II. Con un trattamento adeguato, la prognosi per questo particolare tipo di linfoma HD è favorevole. La biopsia del

rinofaringe e l'analisi immunoistochimica (Cellule di Reed-Stenberg con espressioni positive di CD30e / o CD15, e negative di CD20, CD3 e CD4) confermano, oltre alla imaging e alla fibroscopia, la diagnosi di linfoma di Hodgkin. Il trattamento del rinofaringe in pazienti con HD dovrebbe essere simile a quello utilizzato in altre localizzazioni HD, e prevede una combinazione sequenziale di chemioterapia e radioterapia. Il trattamento, prima con la chemioterapia seguita dalla radioterapia, sembra essere il gold standard, specialmente quando i linfonodi cervicali sono coinvolti. Questo trattamento combinato è associato alla scomparsa a lungo termine della malattia³⁻⁴. Quattro cicli di chemioterapia combinata (Adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina [ABVD] polichemioterapia) rappresentano un adeguato regime standard associata a radioterapia lesionale con volume target somministrato ad un dosaggio intermedio (25 a 40 Gy) che colpisca l'anello del Waldeyer e i linfonodi cervicali⁵.

Negli adulti, il linfoma non-Hodgkin (NHL) è la seconda neoplasia più comune nella regione testa-collo dopo il carcinoma a cellule squamose e si presenta spesso con coinvolgimento dei linfonodi cervicali⁶. All'interno di questa regione, la sede primaria di NHL del rinofaringe è rara e negli adulti rappresenta 10-28% dei linfomi che coinvolgono l'anello di Waldeyer⁷, con una maggiore incidenza nei maschi nella sesta decade di vita⁸. I linfomi NHL sono malattie maligne appartenenti a un gruppo istologicamente e biologicamente eterogeneo derivanti dal tessuto linfoide. Il Tipo a cellule B comprende circa il 85% dei NHL, mentre i restanti sono costituiti da cellule T di tipo NK o tipo cellulare⁹. Secondo la letteratura la maggior parte dei linfomi che coinvolgono l'anello di Waldeyer è costituita da cellule B, il linfoma diffuso a grandi cellule B (DLCL) è la variante istologica più comune. Il linfoma a cellule T è più comune nel rinofaringe e tende ad essere una malattia localizzata.

Il linfoma linfoblastico dei precursori B (B-LBL) appartenente alla famiglia del NHL è un linfoma aggressivo che colpisce il 0,3% degli adulti, con una predominanza maschile. Siti frequenti di coinvolgimento dei B-LBL sono cute, tessuti molli, osso, linfonodi e rinofaringe.

I linfomi NHL sono di solito trattati con la radioterapia nei pazienti allo stadio I e II della malattia, invece modalità di trattamento combinato chemioterapia e radioterapia viene effettuato nelle forme di malattia NHL di media ed alta aggressività (stadio III-IV). Il regime CHOP (ciclofosfamide, hydroxydaunomycin, oncovin/vincristina, e prednisone) più Rituximab (se CD20 positivo all'immunoistochimica) è considerato lo standard combinato del trattamento chemioterapico¹⁰. La prognosi è migliore rispetto al carcinoma a cellule squamose del rinofaringe e nei pazienti allo stadio I-II rispetto allo stadio III-IV, con sopravvivenza al 100% nello stadio I-II, 55% nello stadio III e 25% nello stadio IV¹¹.

La prognosi dipende quindi dal tipo istologico, dallo stadio clinico della malattia, dal fatto che possa essere localizzato, sistemico o extralinfondale con evoluzione, in questi ultimi due casi, meno favorevole.

Nei paesi occidentali prevalgono forme a cellule B, mentre nei paesi asiatici vi è una maggiore incidenza delle forme a cellule T e delle forme extranodali.

In una analisi retrospettiva condotta da diversi autori appartenenti a discipline differenti si è visto che l'incidenza del NHL extranodale negli ultimi 20 anni è aumentata soprattutto nei paesi industrializzati e il rinofaringe con le cavità nasali rappresentano la terza localizzazione di malattia dopo il sistema nervoso centrale e l'apparato gastroenterico¹¹.

Il Condrosarcoma costituisce solo il 15% di tutti i tumori maligni ossei primari, di cui solo il 10% derivano da zone della testa e del collo²⁰. I condrosarcoma costituiscono solo il 4% dei tumori non epiteliali della cavità nasale, seni paranasali e rinofaringe. La massima incidenza è tra i maschi nella quarta decade di vita. All'esame radiologico, la semplice radiografia del cranio mostra distruzione ossea e calcificazioni. Con l'aiuto di markers tumorali quali vimentina, citocheratina, e S-100, il condrosarcoma può essere differenziato dal cordoma. È descritto come un tumore radioresistente a causa del suo tempo di risposta prolungata alle radiazioni, pertanto è preferibile la resezione chirurgica. La prognosi del condrosarcoma dipenderà quindi dal sito, dal grado, ma soprattutto dalla possibilità di exeresi chirurgica del tumore²¹.

Il Liposarcoma è un tumore che deriva da cellule primitive che subiscono la differenziazione adiposa. I Liposarcomi di solito si sviluppano ex novo piuttosto che dalla trasformazione sarcomatosa di un preesistente lipoma¹². Solo nel 1,8-6,2% possono svilupparsi nella regione della testa e del collo¹³. Colpisce gli adulti, con massima incidenza di età compresa tra 40 e 60 anni. C'è una leggera prevalenza nel sesso maschile. Il liposarcoma del rinofaringe è estremamente raro. Casi di liposarcoma nel rinofaringe sono stati riscontrati in una popolazione di pazienti più giovani, con un picco di incidenza intorno ai 40 anni di età. Il sistema di classificazione attuale accettato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per il liposarcoma è composto da cinque sottotipi:

1. ben differenziati
2. sottotipo mixoide,
3. indifferenziato (sottotipo contenente sarcoma non lipogenico),
4. sottotipo a round-cell e
5. sottotipo pleomorfo.

La diagnosi è clinica, radiologica (RMN) e istologica. Il trattamento è chirurgico, tuttavia, poiché può essere difficile o impossibile ottenere la

completa escissione, la radioterapia /chemioterapia adiuvanti possono essere impiegate nel tentativo di ridurre il rischio di recidiva locale. La prognosi varia a seconda del sito di origine, del sottotipo istologico, delle dimensioni del tumore dalla necrosi tumorale e dall'invasione vascolare¹⁴. Il Leiomiosarcoma è un tumore maligno raro mesenchimale della muscolatura liscia che più spesso si ritrova nel tratto gastrointestinale, nell'utero e nel retroperitoneo¹⁵. Esso costituisce circa il 6,5% di tutti i sarcomi dei tessuti molli. Quello derivante dal rinofaringe è ancora più insolito. La prognosi del leiomiosarcoma a livello del rinofaringe è scarsa. La chemioterapia e la radioterapia sono generalmente considerati inefficaci nella gestione dei leiomiosarcomi rinofaringei. L'ampia escissione locale è il trattamento di scelta perché il tumore è caratterizzato da aggressività locale¹⁶.

Il Plasmocitoma extramidollare è una raccolta localizzata di plasmacellule monoclonali in un sito extrascheletrico. I tumori insorgono prevalentemente nella sottomucosa della cavità nasali, seni paranasali, rinofaringe, orofaringe e laringe. L'incidenza nei maschi è tre volte superiore a quello delle femmine. La fascia di età più colpita è 50-70 anni. Di solito è solitario o localizzato, ma il 10% dei pazienti presenta più siti di neoplasia. Korolkowa et al riportano un 20% di neoplasia nel rinofaringe. Circa il 10% dei plasmacitomi extramidollari hanno più siti di coinvolgimento nel distretto testa collo. La diagnosi di plasmocitoma è confermata dall'immunoistochimica. Secondo le linee guida pubblicate nel British Journal of Haematology, il trattamento primario raccomandato per il plasmocitoma extramidollare è la radioterapia radicale associata a chemioterapia soprattutto nel paziente con metastasi¹⁷.

I Cordomi sono rari tumori maligni di origine notocordale e possono svilupparsi in qualsiasi sito lungo lo sviluppo della notocorda embrionale. I Cordomi intracranici più spesso provengono dalle sincondrosi sfenooccipitali del clivus. Si presentano come una massa di tessuto molle con la distruzione ossea a livello di basi-cranio¹⁸. Raramente, i chordomi possono derivare dal rinofaringe. Quando questo accade, è difficile differenziare un chordoma da altri tumori delle cavità nasali e del rinofaringe. I Chordomi possono svilupparsi a qualsiasi età, ma sono di solito messi in evidenza negli adulti, con picco di prevalenza nella quarta decade di vita. Hanno una predilezione nei maschi con rapporto di 2:1. Di solito è difficile fare una diagnosi di chordoma nella cavità nasale e rinofaringe attraverso l'esame endoscopico e la clinica. Risultati sono stati ottenuti con la resezione chirurgica dei cordomi intracranici¹⁹. I cordomi non sembrano sensibili alla chemioterapia fatta eccezione per le forme ad alto grado di differenziazione che sono inferiori al 5% di tutti i cordomi²⁴. La radioterapia ad alte dosi non è valutabile per la forte tossicità sulle strut-

ture nervose vicine (sistema nervoso centrale e nervi cranici). I cordomi presentano una elevata invasività locale e una modesta propensione alle metastasi a distanza²⁴.

I tumori secondari che metastatizzano al rinofaringe derivano soprattutto dalle strutture vicine, più raramente da organi e apparati distanti. Tra questi coinvolgono il rinofaringe i melanomi cutanei, e le neoplasie dei reni, del polmone, della mammella e del colon. Il lungo periodo libero da malattia dopo il trattamento del tumore primario può indurre in errori diagnostici considerando il rinofaringe come sede di un nuovo tumore.

In tutti i casi di neoplasia maligna non epiteliale la sintomatologia non si differenzia da una forma benigna ostruente la cavità rinofaringea nelle fasi iniziali di malattia o da quella dei carcinomi nelle forme più avanzate: ostruzione nasale, cefalea, rinorrea associata a sanguinamento, otalgia con sintomi audiologici. La diffusione alla dura e il coinvolgimento delle strutture viciniori aggraveranno sintomi caratteristici della zona invasa dal tumore.

La scelta del trattamento da adottare è preceduta dalla biopsia incisoria necessaria alla diagnosi differenziale. Questa può risultare particolarmente difficile se il campione non è rappresentativo, non orientabile e con numerosi artefatti. L'aspetto delle differenti neoplasie può risultare simile soprattutto quando vi sono pattern di crescita combinati (tubulare, fascicolato, papillare, ghiandolare ecc) e il campione non è sufficiente ad identificare l'aspetto dominante incorrendo in errori diagnostici. Ad esempio un pattern misto è caratteristico del linfoma extranodale T/NK nasale che può interessare il rinofaringe; un aspetto fascicolato è tipico delle neoplasie mesenchimali ma lo si può ritrovare anche in carcinomi poco differenziati. Dove la morfologia da sola non è sufficiente alla diagnosi ci si avvale della immunoistochimica. Anche questa da sola potrebbe non essere sufficiente: al patologo tornano utili le immagini TC o di RMN e il corretto inquadramento clinico del paziente, comprese le notizie sulle patologie concomitanti (vedi la correlazione tra HIV e NHL), i pregressi interventi chirurgici sullo stesso sito del prelievo, le diagnosi istologiche precedenti in caso di recidiva di malattia.

Le stesse problematiche si pongono con il pezzo operatorio. Stabilire l'orientamento prima dell'invio all'esame istologico ci fornirà informazioni sulla radicalità del trattamento adottato, sulla eventuale diffusione alle strutture vicine tutte diverse per prognosi. L'estensione alla base cranica e alle meningi ha prognosi peggiore delle forme estese alle fosse nasali. Spesso però la tecnica chirurgica adottata e la particolare sede della neoplasia non consentono una eradicazione complessiva della massa che potrebbe giungere all'esame frammentata.

Circa le tecniche chirurgiche l'avvento e la diffusione della chirurgia endoscopica con tutte le innovazioni in termini di ottiche e di strumentario pone la metodica in primo piano per le neoplasie non molto estese e circoscritte al rinofaringe avvalendosi di approcci differenti²⁶. Anche la robotica con l'utilizzo del Da Vinci ha dato un contributo alla chirurgia rinofaringea consentendo di raggiungere le aree di più difficile approccio e chiudendo le zone di demolizione chirurgica con lembi²⁷ che difficilmente potrebbero essere suturati con la tecnica endoscopica alla quale spesso si associa²⁸. Citiamo inoltre il mid-face degloving, il maxillary swing, e le altre tecniche d'accesso extracranico e intracranico da scegliere in base alla estensione della neoplasia e da eseguirsi anche in maniera combinata, avvalendosi talvolta della collaborazione di altre figure specialistiche soprattutto nel coinvolgimento della base cranica²⁹.

La valutazione del paziente necessita di studio TC e RMN al fine di identificare l'estensione della neoplasia. Il coinvolgimento della dura e l'estensione intracranica sono valutabili con la RMN, (presenza di edema cerebrale, contrast-enhancement della dura, ecc). Il coinvolgimento dell'orbita sospettabile con la RMN necessita di conferma intraoperatoria²². La estensione all'osso va valutata con Tc con finestra per osso in tutti i casi di neoplasia mentre per il cordoma questa è la metodica di scelta per lo studio pre e post trattamento chirurgico per alcuni autori²⁴ mentre per altri la RMN è necessaria¹⁸ dimostrando quanta poca chiarezza vi è ancora su queste rare patologie.

La pet-tac può fornire informazioni ulteriori sulla estensione loco-regionale della malattia.

Lo studio delle immagini deve essere effettuato con criterio.

In una interessante pubblicazione su di un caso di leiomiomasarcoma del rinofaringe sono stati osservati i diversi aspetti della neoplasia alla RMN prima della diagnosi istologica cercando di orientarsi sulla tipologia di tumore con la osservazione di alcune caratteristiche radiologiche: assenza di setti evidenziati dal contrasto con gadolinio nelle sequenze T1 pesate tipica dell'iperplasia linfoide; forte omogeneità nell'assorbimento del contrasto che mai si riscontra nella maggior parte dei tumori; assenza di coinvolgimento del forame sfenopalatino tipico dell'angiofibroma giovanile²³.

Si apre quindi una nuova prospettiva sulla diagnosi precoce delle neoplasie di tale distretto con la possibilità di orientarsi sulla tipologia di tumore o meglio ancora di pianificare il trattamento terapeutico.

Sarebbe infatti tornato utile identificare con la sola imaging la lesione benigna di un paziente di 70 anni trattato chirurgicamente perchè sospettato di neoplasia maligna del basi cranio e in realtà affetto da cheloide del clivus post radioterapia, unico caso in letteratura²⁵.

Trattandosi di tumori rari la letteratura discorda, fatta eccezione per i linfomi, sulla scelta della indagine diagnostica, sulla terapia da adottare, sulle tecniche chirurgiche spesso affidate alla abilità del chirurgo, sulla epidemiologia e sulla sopravvivenza dei tumori non epiteliali.

Bibliografia

1. P. Merkus, M. P. Copper, M. H. J. van Oers, and P. F. Schouwenburg, "Lymphoma in the ear" ORL, vol 62, no.5, pp 274-277, 2000
2. Anselmo AP, Cavalieri E, Cardarelli L, Gianfelici V, Osti FM, Pescarmona E, Maurizi Enrici R: Hodgkin's disease of the nasopharynx: diagnostic and therapeutic approach with a review of the literature. *Ann Hematol* 2002, 81(9): 514-516
3. Atasoy BM, Abacioglu U, Oztürk O, Ozdemir R, Tecimer T: Hodgkin's Disease in the nasopharynx. *J BUON* 2006, 11(4):529-531
4. Kochbati L, Chraïet N, Nasr C, Boussem H, Touati S, Ben Romdhane K, Maalej M: Hodgkin disease of the nasopharynx: report of three cases. *Cancer Radiother* 2006, 10(3):142-144
5. Bensouda et al. CPrimary nasopharyngeal Hodgkin's disease: case report And literature review *Journal of Medical Case Reports* 2010, 4:116
6. Mohammadianpanah M, Ahmadloo N, Mozaffari MA, Mosleh- Shirazi MA, Omidvari S, Mosalaei A. Primary localized stages I and II non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: a retrospective 17-year single institutional experience. *Ann Hematol*. 2009;88:441
7. Laskar S, Muckaden MA, Bahl G, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx: prognostic factors and outcome of 113 Indian patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:2132-9
8. Yuan ZY, Li YX, Zhao LJ, et al. Clinical features, treatment and prognosis of 136 patients with primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasopharynx. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*. 2004;26:425-9.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon, IARC Press, 2008. p. 157-178
10. Yong W, Zhang Y, Zheng W, Wei Y. Prognostic factors and therapeutic efficacy of combined radio-chemotherapy in Waldeyer's ring non-Hodgkin lymphoma. *Chin Med J*. 2000;113:148-50.
11. BMC Ear, Wafa Allam et al. Primary Nasopharyngeal non-Hodgkin lymphomas: a retrospective review of 26 Moroccan patients *Nose and Throat Disorders* 2009, 9:11
12. Nageris B, Feinmesser M, Brama I, Feinmesser R. Liposarcoma of the nasopharynx: a case report. *Ear Nose Throat J* 1991;70:520-2.
13. Yueh B, Bassewitz HL, Eisele DW. Retropharyngeal liposarcoma. *Am J Otolaryngol* 1995;16:331-40.
14. Gustafson P, Rydholm A, Willen H, Baldetorp B, Ferno M, Akerman M. Liposarcoma: a population-based epidemiologic and prognostic study of features of 43 patients, including tumor DNA content. *Int J Cancer* 1993;55:541-6.
15. Fusconi M, Magliulo G, Della Rocca C, et al. Leiomyosarcoma of the sinonasal tract: a case report and literature review. *Am J Otolaryngol* 2002;23:108-11
16. AJNR Am J Neuroradiol Kuo et al. Leiomyosarcoma in the Nasopharynx: MR Imaging Findings 28:1373-74 -Aug 2007

17. Singapore Med J Megat Shiraz et al. Extramedullary plasmacytoma in the maxillary sinus 2008 ; 49(11):310
18. 1AJNR Am J Neuroradiol Nguyen et al Extrasosseous Chordoma of the Nasopharynx 30:803– 07 _ Apr 2009 _
19. Barnes L. Chordoma. In: Rice DH, Batsakis JG. Surgical Pathology of the Head and Neck. New York: Marcel Dekker; 1985:967–71
20. Burkey BB, Hoffman HT, Baker SR, Thornton AF (1990) Chondrosarcoma of the head and neck. Laryngoscope 100:1301–1305
21. Indian J. Otolaryngol. Head Neck Surg. Abhishek Jaswal et al.Chondrosarcoma of nose and paranasal sinus – a rare presentation (July–September 2008) 60, 284–286
22. J Neurol Surg B Skull Base 2012 june 73(3): 208-220 S.G. Patel, B . Singh et al Cranio-facial surgery for esthesioneuroblastoma: report of an international collaborative study
23. Leiomyosarcoma in the Nasopharynx: MR Imaging Findings Kuo R, Huang J.K et al AJNR Am J Neuroradiol 28:1373-74 Aug 2007
24. AJNR Am J Neuroradiol Nguyen et al Extrasosseous Chordoma of the Nasopharynx 30:803– 07-Apr 2009
25. Clival Keloid after nasopharyngeal radium irradiation masquerading as skull base malignancy- Kanamuri et al. Laryngoscope 2013 Oct 1
26. Otolaryngol Head Neck sSurg 2013 Sep; 149(3); 424-30 Endoscopic endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. Castelnovo P, Nicolai P, Turri et al
27. Lateral palatal flap approach to the nasopharynx and parapharyngeal space for trans oral robotic surgery: a cadaveric study. Tsang RK, Mohr C. J Robotic Surg, Jun 2013; 7(2): 119-123.
28. Head Neck 2013 Nov; 35(11): E351-8 Combined transoral robotic surgery and endoscopic endonasal approach for the resection of extensive malignances of the skull basa. Carrau RL. Prevedello DM et al
29. journal list- skull base-v.20(4) jul 2010 Reconstruction of a Nasopharyngeal defect from cervical spine osteoradionecrosis Karala K, Richmon JD, et al

Inoltre:

Imaging finding of malignant melanoma of Eustachian tube with extension to middle ear cavity: case report . Hong C K, Han W J et al Korean J Radiol 13(6), Nov/Dec 2012

Primary extra nodal non Hodgkin lymphoma: a 5 year retrospective analysis. Somanath P, Tara R P et al Asian Pacific J Cancer Prev 13(10), 4889-4895

First report of primary pancreatic natural killer/T –cell nasal type lymphoma. W.liu, R.Hua et al E.R.M.P.2013; 17:318-322

Chordoma: the nonsarcoma primary bone tumor. R. Chugh, H. Tawbi et al. The Oncologist 2007; 12:1344-1350

Granulocytic sarcoma of nasopharynx with perineural spread along the trigeminal nerve. S.selvarajan, S. Subramanian et al. Neurology India April-June 2008. Vol 56. Issue 2

Neurofibroma of infratemporal fossa. N.Sonkhya, A.Luckwani,P.Mishra. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2001 April; 53(2):142-144

I TUMORI MALIGNI NON EPITELIALI DELLE GHIANDOLE SALIVARI MINORI

M.G. Rugiu, M. Piemonte

Le ghiandole salivari minori (GSM), in numero variabile tra 500 e 1000, sono diffusamente distribuite nella mucosa delle vie aero-digestive superiori, con una densità che decresce progressivamente dalla mucosa labiale verso la mucosa palatale e linguale. Oltre ad essere presenti nelle labbra, guance, palato (ad eccezione della porzione più anteriore del palato duro) pavimento orale, trigono retro molare e corpo linguale, sono stati evidenziati aggregati salivari minori anche a livello dell'orofaringe (tonsilla, pilastro tonsillare, base lingua), della laringe, della trachea e dei seni paranasali. Le GSM sono contenute generalmente nello spessore della sottomucosa, tuttavia in alcune sedi, quali la lingua e le labbra, possono essere localizzate anche molto profondamente tra le fibre muscolari.

Le GSM presenti nel corpo linguale, labbra e mucosa orale sono di tipo sieroso mucoso, quelle localizzate a livello della faccia ventrale della lingua, del palato, della regione retro molare sono prevalentemente mucose, mentre quelle localizzate a livello delle papille circumvallate della base linguale (ghiandole di von Ebner) sono di tipo sieroso. Nell'insieme la GSM presentano una struttura istologica simile a quella delle ghiandole salivari maggiori: le cellule secrete (sierose o mucose) costituiscono il parenchima ghiandolare e sono strutturate in acini, i quali riversano il loro secreto nei canalicoli intercalari, che confluiscono a loro volta nei dotti striati, meno sviluppati rispetto a quelli delle altre ghiandole salivari o del tutto assenti, e che si riuniscono infine in un unico dotto escretore. A livello della membrana basale degli acini, sono presenti gli elementi mioepiteliali, dotati di capacità contrattile, grazie alla quale contribuiscono all'escrezione salivare, oltre a rappresentare gli elementi di ricambio delle cellule secrete.

Globalmente i tumori delle GSM sono molto rari, e rappresentano lo 0,3-1,5% di tutte le neoplasie del cavo orale, e circa il 10-15 % delle neoplasie delle ghiandole salivari¹. Ad eccezione di alcune pubblicazioni con descrizione di casi isolati (case report), la letteratura sull'argomento è piuttosto scarsa e poche sono le casistiche consistenti riportate. La sede di localizzazione più frequente in ordine decrescente è rappresentata da palato (50%), seguita da labbra (15%), mucosa geniena (12%) e pavimento orale (5%). L'incidenza di malignità tra le neoplasie delle

GSM è relativamente alta, essendo variabile tra il 37 e il 50%. Anche nel caso delle neoplasie maligne, il palato rappresenta la sede più frequente (80% dei casi), seguita dalla lingua e dal labbro inferiore, mentre le lesioni del labbro superiore sono preferenzialmente benigne². L'incidenza delle lesioni maligne delle GSM è massima tra la V e la VII decade di vita, e la loro frequenza è più elevata nel sesso femminile, sebbene questo dato sia variabile a seconda del tipo istologico.

La classificazione istopatologica dei tumori delle ghiandole salivari è complessa e polimorfa; nel corso degli anni sono state pubblicate diverse classificazioni, fino alla più recente, elaborata nel corso della Consensus Conference svoltasi a Lyon nel 2005, pubblicata dal WHO nello stesso anno³.

Come si evidenzia dalla tabella 1, la maggioranza dei tumori delle ghiandole salivari sono di origine epiteliale (adenomi e carcinomi), mentre per quanto riguarda le lesioni di origine non epiteliale esse comprendono essenzialmente i tumori dei tessuti molli, il più frequente dei quali è benigno ed è rappresentato dall'emangioma, i tumori secondari ed i linfomi⁵.

Tumori dei tessuti molli e tumori secondari

Globalmente le neoplasie non epiteliali ad origine dai tessuti molli delle ghiandole salivari sono molto rare, con pochi casi descritti e tutti a carico delle ghiandole salivari maggiori, in particolare della parotide^{6,7}, mentre non è riportato in letteratura nessun caso interessante le GSM. Anche le pubblicazioni più recenti che riportano i risultati di casistiche relativamente numerose di tumori maligni delle GSM⁸⁻¹², mettono in evidenza come i tipi istologici più frequenti di tumori maligni a carico di queste ghiandole siano rappresentati dal carcinoma adenoido cistico, seguito dal carcinoma muco epidermoide, mentre non riportano nessun caso di tumore di origine non epiteliale. Anche per quanto riguarda le localizzazioni secondarie a carico delle ghiandole salivari, non è descritto in letteratura nessun caso che coinvolga le GSM.

Linfomi

Per quanto riguarda i linfomi, la localizzazione di queste neoplasie a livello delle ghiandole salivari è globalmente rara; i linfomi delle ghiandole salivari rappresentano infatti solo l'1-5% di tutti i linfomi a localizzazione cervicale, e il 7,5% di tutti i tumori maligni delle ghiandole salivari. L'interessamento più frequente è a carico della parotide (80-90%), mentre è

Malignant epithelial tumours			
Acinic cell carcinoma	8550/3	Basal cell adenoma	8147/0
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Warthin tumour	8561/0
Adenoid cystic carcinoma	8200/3	Oncocytoma	8290/0
Polymorphous low-grade adenocarcinoma	8525/3	Canalicular adenoma	8149/0
Epithelial-myoepithelial carcinoma	8562/3	Sebaceous adenoma	8410/0
Clear cell carcinoma, not otherwise specified	8310/3	Lymphadenoma	
Basal cell adenocarcinoma	8147/3	Sebaceous	8410/0
Sebaceous carcinoma	8410/3	Non-sebaceous	8410/0
Sebaceous lymphadenocarcinoma	8410/3	Ductal papillomas	
Cystadenocarcinoma	8440/3	Inverted ductal papilloma	8503/0
Low-grade cribriform cystadenocarcinoma		Intraductal papilloma	8503/0
Mucinous adenocarcinoma	8480/3	Sialadenoma papilliferum	8406/0
Oncocytic carcinoma	8290/3	Cystadenoma	8440/0
Salivary duct carcinoma	8500/3		
Adenocarcinoma, not otherwise specified	8140/3	Soft tissue tumours	
Myoepithelial carcinoma	8982/3	Haemangioma	9120/0
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	8941/3		
Carcinosarcoma	8980/3	Haematolymphoid tumours	
Metastasizing pleomorphic adenoma	8940/1	Hodgkin lymphoma	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Diffuse large B-cell lymphoma	9680/3
Small cell carcinoma	8041/3	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma	9699/3
Large cell carcinoma	8012/3		
Lymphoepithelial carcinoma	8082/3	Secondary tumours	
Sialoblastoma	8974/1		
Benign epithelial tumours			
Pleomorphic adenoma	8940/0		
Myoepithelioma	8982/0		

¹ Morphology code of the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) (821) and the Systematized Nomenclature of Medicine (<http://snomed.org>). Behaviour is coded /0 for benign tumours, /3 for malignant tumours, and /1 for borderline or uncertain behaviour.

Tab. 1: WHO histological classification of tumours of salivary glands.

più raro il loro riscontro nella ghiandola sottomandibolare e può essere definito eccezionale a livello delle GSM¹³. Nella maggior parte dei casi si tratta di linfomi non Hodgkin, spesso associati a lesioni linfoepiteliali benigne, in particolare alla sindrome di Sjögren. I soggetti infatti affetti da sindrome di Sjögren presentano un rischio di sviluppare un linfoma non Hodgkin 40 volte superiore rispetto ai soggetti normali¹⁴. A carico delle GSM, sono stati descritti alcuni casi sporadici di linfoma non Hodgkin, essenzialmente di tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue), anche conosciuti come EMZL (extranodal marginal zone B-cell lymphoma)^{15,16}. Nella maggior parte dei casi questi linfomi sono stati riscontrati in pazienti affetti da sindrome di Sjögren; in questi casi la diagnosi di linfoma avviene per lo più casualmente come riscontro occasionale sull'esame istologico di materiale prelevato come follow-up della sindrome stessa. Ancora più rari risultano i casi di linfoma MALT delle GSM in soggetti che non presentano specifici fattori di rischio. In particolare in letteratura sono stati descritti due casi; il primo in un soggetto adulto in cui la diagnosi è stata effettuata su una tumefazione del palato molle, occupata prevalentemente da tessuto amiloide, con solo alla periferia un accumulo di elementi plasmocitoidi che hanno consentito la diagnosi di lesione linfoepiteliale¹⁷. Anche nel secondo caso recentemente descritto

in un bambino di 11 anni che presentava un nodulo del labbro inferiore, la prima diagnosi era stata quella di amiloidosi e solo un esame più accurato del campione istologico ha permesso di formulare la diagnosi di linfoma a cellule B a basso grado¹⁸. Questi casi evidenziano entrambi la necessità di non trascurare la possibile presenza di un linfoma, nei casi di diagnosi di amiloidosi delle ghiandole salivari.

Nel caso di diagnosi di un linfoma interessante una GSM è indispensabile eseguire un'accurata stadiazione, per evidenziare l'eventuale presenza di localizzazioni neoplastiche in altre sedi. In caso di localizzazione isolata a carico della GSM, la decisione terapeutica può prevedere o l'asportazione chirurgica o la radioterapia, senza necessità di associare chemioterapia, o in alternativa si può decidere per un "wait and see" basato sulla considerazione che abitualmente trascorrono molti anni prima che si manifesti una progressione di malattia¹⁹.

Conclusioni

I tumori non epiteliali della ghiandole salivari sono un'evenienza globalmente estremamente rara. Ancor più rara è l'evenienza che questi tumori coinvolgano le GSM. L'unica neoplasia maligna non epiteliale descritta a carico delle GSM è il linfoma, in particolare il linfoma non Hodgkin di tipo MALT; questa neoplasia linfoepiteliale deve pertanto essere presa in considerazione quale possibile diagnosi differenziale, nei casi di presenza di tumefazione mucosa localizzata a livello delle via aero-digestive superiori, in particolare del cavo orale, soprattutto nei soggetti affetti da sindrome di Sjögren.

Bibliografia

1. Licitra L, Grandi C, Prott FJ, et al. Major and minor salivary glands tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:215-25.
2. Batsakis JG. Neoplasms of the minor and “lesser” major salivary glands. In: Batsakis JG, editor. *Tumors of the head and neck. Clinical and pathological considerations.* 2nd Edition. Baltimore/London: Williams & Wilkins; 1979. p.76.
3. *Head and Neck Tumor. WHO Classification Tumours.* 2005.
4. Seifert G, Sobin LH. The World Health Organization’s histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. *Cancer* 1992;70:379–85.
5. Marandino F. Classificazione istologica. In: Spriano G, editor. *I tumori delle ghiandole salivari maggiori. Relazione Ufficiale XCV Congresso Nazionale SIO 2008.* Lecce: Torgraf Ed; 2008. p.101.
6. Luna MA, Tortoledo ME, Ordonez NG, et al. Primary sarcomas of the major salivary glands. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117:302-6.
7. Botev B, Casale M, Vincenzi B, et al. A giant sarcoma of the parotid gland: a case report and review of the literature. *In Vivo* 2006;20:907-10.
8. Yih WY, Kratochvil FJ, Stewart JC. Intraoral minor salivary gland neoplasms: review of 213 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:805-10.
9. Rahman B, Mamoon N, Jamal S, et al. Malignant tumors of the minor salivary glands in northern Pakistan: a clinicopathological study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2008;1:90-3.
10. Vicente OP, Marqués NA, Aytés LB, et al. Minor salivary gland tumors: A clinicopathological study of 18 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E582-8.
11. Moshy J, Mwakyoma, Owbingire S. Intra-oral minor salivary glands neoplasms; The pattern and management. *Professional Med J* 2010;17:483-9.
12. Vaidya AD, Pantvaidya GH, Metgudmath R, et al. Minor salivary gland tumors of the oral cavity: a case series with review of the literature. *J Cancer Res Ther* 2012;8 Suppl1:S111-5. 11
13. Sperati G, Scotto di Santillo L, Scasso F. Altre localizzazioni. In: Sperati G, editor. *Manifestazioni otorinolaringologiche dei linfomi. Relazione Ufficiale del LXXXI Congresso Nazionale SIO 1994.* Pisa: Pacini Editore; 1994. p.119.
14. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978;89:888-92.
15. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren’s syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34:921-33.
16. Keszler A, Adler LI, Gandolfo MS, et al. MALT lymphoma in labial salivary gland biopsy from Sjogren syndrome: importance of follow-up in early detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:28-33.
17. Kojima M, Sugihara S, Iijima M, et al. Marginal zone B-cell lymphoma of minor salivary gland representing tumor-forming amyloidosis of the oral cavity. A case report. *J Oral Pathol Med* 2006;35:314-6.

18. Gabali A, Ross CW, Edwards PC, et al. Pediatric extranodal marginal zone B-cell lymphoma presenting as amyloidosis in minor salivary glands: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35:130-3.
19. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, et al. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine Baltimore* 2012;91:1-9.

I TUMORI NON EPITELIALI DELLA LINGUA

G. Spriano, G. Cristalli

Le neoformazioni maligne della lingua non epiteliali rappresentano meno del 10% di tutti i tumori in questa sede.

I tumori non epiteliali della lingua possono essere classificati come in tabella 1.

a. I Tumori ghiandolari

CARCINOMA A CELLULE ACINICHE

Il carcinoma a cellule aciniche della lingua è estremamente raro. I siti più colpiti nel cavo orale sono il palato, il mucoso buccale e il labbro. Ha uno sviluppo sottoepiteliale e si presenta come una massa a lenta crescita ricoperta da mucosa normale. La massa è molle tondeggiante o lobulata e a volte capsulata il che fa pensare ad una minore aggressività rispetto all'omologo parotideo.

L'esame istologico mostra cellule stipate in strati con pattern microcistico. Le cellule mostrano un citoplasma chiaro PAS positivo e sono positive alla citocheratina ed all'antigene epiteliale di membrana (CK e EMA). Fu descritto per la prima volta da Nasse nel 1892 ed ha la massima incidenza tra la 4^e e 5^o decade di vita. Origina da dotti intercalati delle ghiandole

a) tumori delle ghiandole salivari

- carcinoma a cellule aciniche
- carcinoma mucoepidermoide
- carcinoma adenoideocistico
- carcinoma adenoideocistico polimorfo a basso grado
- carcinoma mioepiteliale
- carcinoma ex adenoma pleomorfo

b) tumori connettivali

- rabdomiosarcoma
- sarcoma di Kaposi

c) tumori di origine ematologica

- linfoma diffuso a grandi cellule B
- linfoma mantellate
- linfoma follicolare
- linfoma extranodale marginale a cellule B (MALT)
- linfoma di Burkitt
- linfoma a cellule T
- plasmocitoma extramidollare

d) melanoma mucoso maligno

e) Tumori secondari

f) tumori radiochemio indotti

Tab. 1

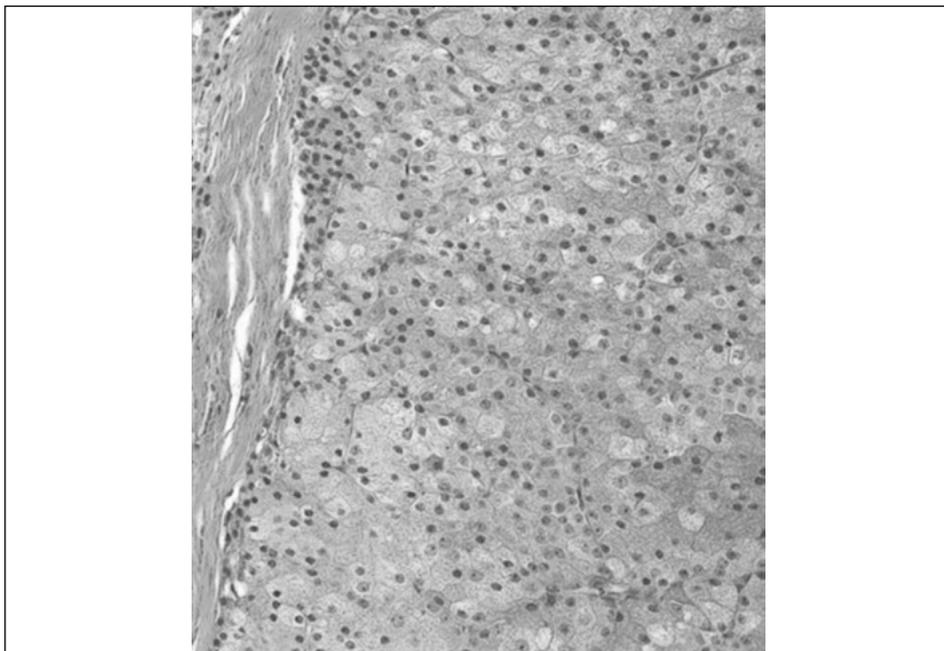


Fig 1: Carcinoma a cellule aciniche, ematossilina eosina 100x.

dole salivari e dal sistema tubulare. Le metastasi laterocervicali sono rare e quelle alle ossa od al polmone variano dal 7 al 29%.

Non esistono protocolli terapeutici standardizzati ma in letteratura c'è unanime consenso nel riservare la radioterapia a lesioni di dimensioni maggiori o con margini prossimi o infiltrati o con metastasi cervicali. È un tumore in genere a bassa malignità la cui prognosi è legata allo stadio della malattia ed alla radicalità del trattamento chirurgico. Non vi sono evidenze cliniche che dimostrino un'efficacia nel trattamento profilattico del collo N0 e della radioterapia e/o chemioterapia adiuvante. Comunque data la malignità della malattia è necessario un follow-up prolungato.

CARCINOMA MUCOEPIDERMIOIDE (MEC)

Sebbene sia la neoplasia salivare più frequente a livello della base della lingua, la lingua mobile è interessata molto raramente. Il primo caso fu riportato nel 1973 e da allora sono descritti casi sporadici. È più frequente nella donna con massima incidenza nella quinta decade di vita. Non vi sono fattori di rischio specifici e spesso all'analisi citogenetica si osserva la presenza di trisomia 5 che alcuni autori ipotizzano sia la mutazione alla base della neoplasia. In vitro è stata dimostrata anche la mutazione dell'oncogene P53.

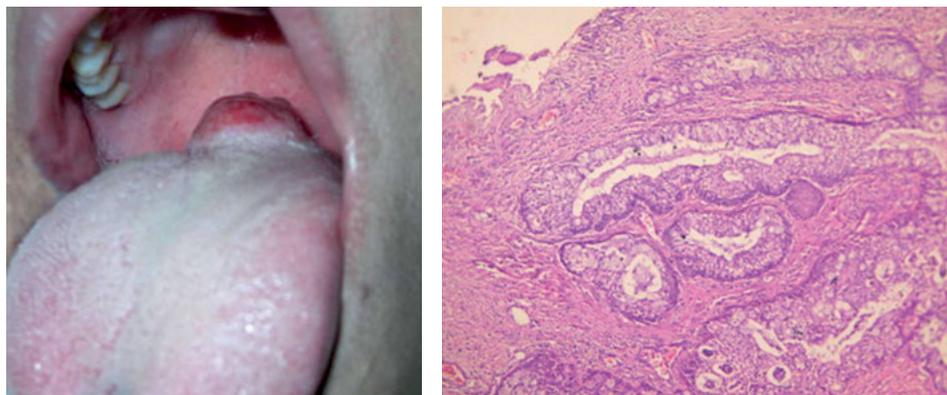


Fig. 2: a) Carcinoma Mucoepidermoide della lingua b) Colorazione ematossilina-eosina 400x in evidenza la doppia componente cellulare che delimita spazi cistici evidenziando il basso grado istologico di questo caso.

Il tumore è composto da cellule epidermoidali e cellule produttrici mucina, che hanno origine dal rivestimento epiteliale dei dotti ghiandolari. Le cellule epidermoidali possono proliferare in strati o isole. Quando la componente epidermoidale è predominante e con numerose mitosi, assomiglia al carcinoma squamoso e tale aspetto lo fa classificare in MEC ad alto grado; viceversa, la prevalenza di cellule produttrici muco con prevalente architettura cistica caratterizza la forma a basso grado. L'aspetto morfologico del MEC deve far porre diagnosi differenziale con le metastasi da adenocarcinoma renale a cellule chiare e con il carcinoma squamoso broncogeno.

Per tali motivi la stadiazione preoperatoria deve comprendere uno studio TAC dettagliato dei polmoni e del rene.

Altro parametro utile a caratterizzare il grado di malignità della neoplasia è il pattern di espressione delle mucine di membrana espresse sulla superficie delle cellule neoplastiche; la presenza di MUC-1 è tipica dei tumori ad alta malignità, mentre MUC-4 è tipica dei tumori a maggiore differenziazione cellulare e con prognosi migliore. La presenza di citochine possono essere correlate ad un eccesso di stimolazione della crescita cellulare. Altra alterazione riscontrata nel MEC è la sottoespressione del fattore di crescita trasformante beta-1 (TGF-beta 1) che influisce sull'inibizione della crescita tumorale e stimola la produzione di matrice extracellulare e l'angiogenesi. La perdita dell'espressione del recettore TGF-beta di tipo II (TGF-beta RII) sulle cellule tumorali è stata correlata alla resistenza mediata TGF-beta1 sul controllo della crescita e sulla progressione tumorale con conseguente proliferazione cellulare incontrollata. La prognosi non è correlata solo al grado istologico ma è anche alla

rapida crescita, all'età del paziente. L'incidenza di metastasi a distanza è correlata al grado istologico del tumore. L'exeresi incompleta o a margini "close" rappresenta il principale fattore di recidiva locale.

Il trattamento del MEC della lingua è essenzialmente chirurgico associando lo svuotamento laterocervicale e la radioterapia post operatoria alle forme ad alto grado di malignità e/o con diffusione loco regionale. Il Follow-up previsto è come in tutti i tumori ghiandolari deve essere lungo.

CARCINOMA ADENOIDOCISTICO (ACC)

Dalla prima nomenclatura di Billroth del 1859 fino al 1953 quando Foote e Frazell ribattezzarono questo tumore con il termine attuale di carcinoma adenoideocistico, venne utilizzato il termine "cilindroma".

Il carcinoma adenoideocistico mostra una lieve predominanza nelle donne (F: M 1.2:1) ed un'ampia distribuzione per fasce di età (24-78 anni) con un picco di incidenza nella settima decade di vita.

Il carcinoma adenoideocistico costituisce circa 29,6% dei tumori delle ghiandole salivari minori. Il palato è il sito più comunemente coinvolto solo il 4%–10% dei casi è localizzato alla lingua.

Il trattamento dei pazienti con ACC ha sempre suscitato un acceso dibattito poiché alla lenta crescita con sviluppo clinico indolente si associa una inesorabile aggressività locale con alta incidenza di recidive locali e metastasi a distanza tardive tali da condizionare una prognosi ad exitum di 10–20 anni dopo il trattamento.

Il trattamento chirurgico associato a radioterapia postoperatoria sembra essere l'approccio ottimale; bisogna considerare nell'exeresi lo spiccato neurotrifismo dell'ACC con tendenza a diffondersi lungo le direttrici delle vie nervose.

ACC può presentare tre diverse varianti istologiche: ghiandolare (cribriforme), tubolare e solido. Le figure mitotiche, generalmente scarse nelle forme cribriforme e tubolare sono reperibili in abbondanza nelle forme solide a più alto grado di malignità. Il tasso di sopravvivenza è del 16,7% a 10 per la variante solida e 47,4% per le forme cribriforme e tubolare.

Anche questo tumore è gravato da metastasi a distanza tardive e perciò è necessario un lungo follow-up.

CARCINOMA ADENOIDOCISTICO POLIMORFO

A BASSO GRADO (PLGA)

Il termine di adenocarcinoma polimorfo a basso grado è stato utilizzato nel 1984 da Evans e Batsakis per descrivere un tumore delle ghiandole salivari che aveva, rispetto ai tipi istologici similari, come caratteristica istologica primaria, l'uniformità del pattern citologico. Le sedi più comuni di questo tumore sono le ghiandole salivari minori del palato, la mucosa

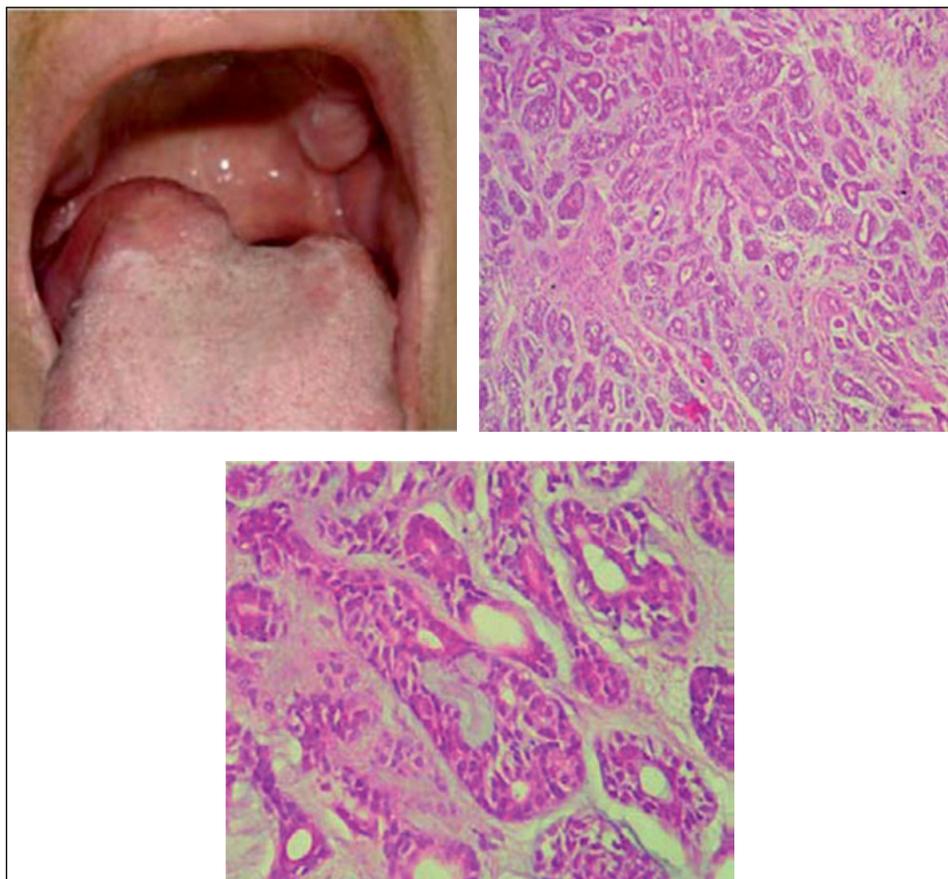


Fig. 3: a) carcinoma adenoideocistico del 1/3 posteriore della lingua mobile. b) colorazione ematossilina eosina, 100x, con evidenza di spazi microcistici circondati da cellule ipercromatiche. c) caratteristico aspetto cribriforme (400x).

buccale, il labbro, il trigono retromolare e la guancia. In casi molto rari, il tumore si presenta anche sulla lingua.

PLGA era stato precedentemente denominato carcinoma dei dotti terminali data la sua probabile origine nel sistema duttale delle ghiandole salivari; oggi è appurato che le varie componenti del PLGA sono costituite da cellule epiteliali del lume ghiandolare, cellule mioepiteliali e cellule epiteliali basali. L'immunoistochimica mostra positività per la pancitocheratina e una positività focale per S-100.

A causa del suo pleomorfismo citologico il PLGA può essere mal diagnosticato come adenoma pleomorfo o carcinoma adenoideocistico (ACC). Tuttavia, PLGA differisce dall'adenoma pleomorfo per la caratteristica

infiltrazione dei margini e l'assenza di stroma condromixoide. La differenza principale tra PLGA e ACC si basa su due caratteristiche citologiche e istologiche: il citoplasma delle cellule in PLGA è eosinofilo con bordi nucleari arrotondati, mentre le cellule dell'ACC sono più basalioidi con i nuclei deformati e ipercromici. È importante distinguere ACC dalla PLGA perché il primo è associato a bassi tassi di sopravvivenza a lungo termine mentre il PLGA è un tumore a basso grado di malignità ed il suo comportamento biologico non è apparentemente influenzato dalle diverse caratteristiche morfologiche e di differenziazione cellulare. L'unica eccezione a questo comportamento si è vista nei tumori che hanno una morfologia prevalentemente "papillifera" e questi tumori, più aggressivi, andrebbero meglio classificati come cistadenocarcinomi papillari. Il trattamento è essenzialmente chirurgico. Anche in questi casi è necessario un follow-up prolungato.

CARCINOMA MIO EPITELIALE (MEC)

Il carcinoma mioepiteliale-epiteliale (MEC) è una neoplasia a basso grado di malignità con una prevalenza dell'1% al 2% tra tutti i tumori primitivi delle ghiandole salivari minori. Il picco di incidenza si colloca alla sesta decade di vita con una prevalenza nel sesso femminile del 60%. La localizzazione alla lingua è estremamente rara mentre i siti di più frequente riscontro sono rappresentati dalla ghiandola parotide, dalla ghiandola sottomandibolare e dalle ghiandole salivari minori ma può essere anche riscontrato nei seni paranasali, nella trachea e nelle ghiandole lacrimali.

All'esordio si presenta come una massa molle ben circoscritta non dolente o scarsamente dolorabile. Dal punto di vista istologico è caratterizzato da una crescita tubulare solida costituita da un gruppo di cellule epiteliali a citoplasma eosinofilo e da gruppi di cellule circondate da cellule mioepiteliali con citoplasma chiaro.

All'immunoistochimica le cellule interne di tipo duttiforme sono positive per citocheratina (CK) a conferma della loro origine epiteliale. Le cellule esterne sono reattive all'anticorpo per l'actina del muscolo liscio (SMA) caratteristica fenotipica delle cellule mioepiteliali. Non esistono fattori di rischio certi correlabili all'insorgenza di questo tumore. In trattamento è essenzialmente chirurgico con ampi margini di sicurezza e la radioterapia post operatoria può essere riservata ai casi di resezione con margini prossimi. Il Follow-up deve essere adeguatamente lungo.

CARCINOMA EX ADENOMA PLEOMORFO

La sua insorgenza è correlata strettamente alla presenza di ghiandole salivari minori la cui presenza nella lingua è limitata alla superficie ven-

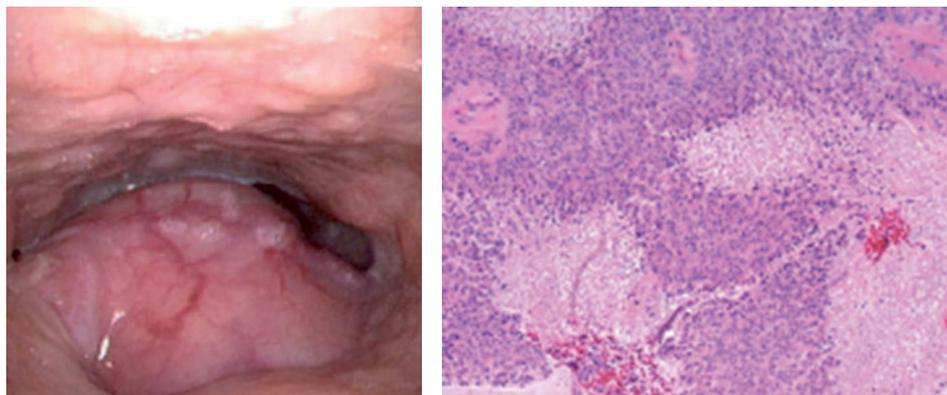


Fig. 4: a Carcinoma mioepiteliale (epitelioma maligno) b: Da notare le ampie aree di necrosi associate a questo tumore, ematossilina eosina 50x.

trale ed in prossimità del frenulo linguale. Insorge nell'ambito di un preesistente adenoma pleomorfo da cui il termine carcinoma adenoma ex pleomorfo. Sembra ci sia un'associazione fra carcinoma ex adenoma pleomorfo e adenomi ricorrenti (2-7% dei casi).

Sono patognomici il pattern di crescita infiltrativa, l'angioinvasività, l'invasione perineurale e le atipie citologiche con figure mitotiche anomale. Il trattamento è chirurgico con ampi margini di resezione e la radioterapia va associata negli stadi più avanzati.

b. Tumori di origine connettivale

RABDOMIOSARCOMA

Il rhabdomyosarcoma della lingua rappresenta il primo tumore descritto, nel 1854, in un muscolo striato. Seppur raro il distretto testa e collo il sito di insorgenza più comune. L'età giovanile è la più colpita (età media alla diagnosi: 20 anni, raro dopo i 45 anni).

È una neoformazione a rapido accrescimento e si presenta come una massa indolente sottomucosa. C'è una leggera predilezione di sesso maschile (1.5:1.0 rapporto maschi: femmine). In superficie il tumore può essere liscio o lobulato.

Il rhabdomyosarcoma può essere diviso in tre tipi con comportamento biologico leggermente diverso tra loro.

Rhabdomyosarcoma embrionale. La maggior parte delle lesioni della testa e del collo sono di tipo embrionale, cellule tumorali piccole e tondeggianti o ovale che assomigliano a quelle embrionali. Queste cellule hanno un citoplasma finemente granulare ed eosinofilo. I tumori ben dif-

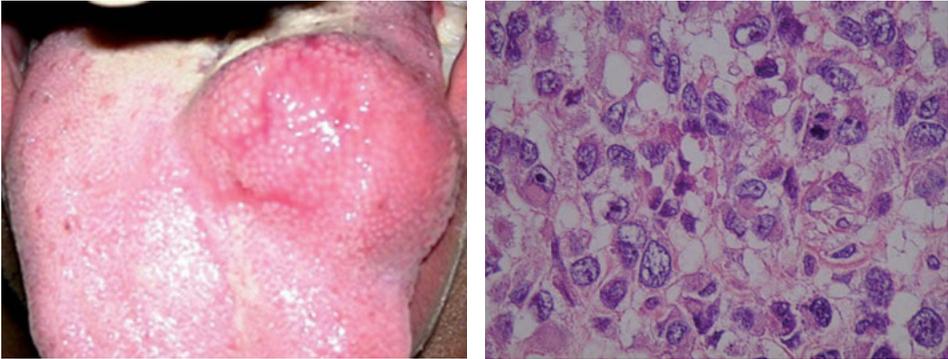


Fig. 5: a Rbdomiosarcoma della lingua; b ematossilina eosina 400x.

ferenziati mostrano cellule allungate da cui il nome rabdomioblasti. Le cellule in mitosi sono frequenti.

Rbdomiosarcoma alveolare. È composto da cellule relativamente piccole ovoidali, rotonde poco differenziate e da cellule ovali aggregate in gruppi irregolari o nidi separati da setti fibrosi. Si possono trovare cellule giganti multinucleate associate a mitosi o ad aspetto bizzarro.

Rbdomiosarcoma pleomorfo. Mostra cellule eosinofile disposte in modo casuale con una notevole variazione delle dimensioni e della forma, con nuclei variabili in dimensioni e forma. Questo tumore è spesso così indifferenziato che per una diagnosi di certezza si ricorre all'immunoistochimica (desmina+ e mioglobina +).

Indipendentemente dal sottotipo istologico, colorazioni speciali sono spesso molto utili per differenziare rbdomiosarcoma da altre neoplasie. La colorazione tricromica è particolarmente utile perché il colore rosso brillante dei rabdomioblasti è diverso. Stroma mixoide può essere positivo per ialuronidasi con acido mucopolysaccharide colorazione, sebbene molti altri tumori hanno anche stroma positiva con queste macchie. Il trattamento è chirurgico seguito da polichemioterapia, di solito una combinazione di vincristina, ciclofosfamide e dactinomicina. La radioterapia postoperatoria è riservata ai casi di escissione incompleta. I tassi di sopravvivenza a cinque anni sono migliorati notevolmente passando da meno del 10% prima del 1960 al 65% di oggi. Le neoformazioni al I° stadio hanno una prognosi ancora migliore (80%). Metastatizza per via ematica o linfatica ai linfonodi cervicali, ai polmoni, alle ossa o al cervello.

SARCOMA DI KAPOSI (KS)

Il sarcoma di Kaposi (KS) è una neoplasia vascolare multicentrica. Si può presentare nelle forme: classica, endemica, post-trapianto, non epidemica o associata ad AIDS. Tutte le forme cliniche di KS sono caratte-

rizzate da un quadro morfologico simile e sono strettamente legate ad una infezione da virus herpes 8 riconosciuto come cofattore infettivo. La forma classica è poco frequente nei caucasici.

In genere si presenta come una lesione singola o multipla a livello delle gambe o dei piedi, più spesso sulla pianta dei piedi o alle caviglie; la pelle appare di colore rosso/viola o marrone. Con il progredire della malattia si può localizzare a livello dello stomaco, dell'intestino o dei linfonodi. Le lesioni sono asintomatiche ma nel corso degli anni aumentano in dimensioni e numero con comparsa di stasi linfatica o sanguigna tale da provocare edema e/o gonfiore doloroso. A livello gastrointestinale possono causare sanguinamento.

La diagnosi differenziale si pone con differenti lesioni vascolari quali l'angiosarcoma, l'emangioendotelioma, il granuloma piogenico e l'emangioendotelioma kaposiforme. A livello del cavo orale il KS è raro e più frequente nei pazienti immunocompromessi. I casi limitati alla lingua sono del tutto eccezionali.

In genere è associato ad un quadro di glossite aspecifica e si presenta come una neoformazione rilevata di colorito rosso-bianco nodulare parzialmente ulcerata in superficie circondata da infiltrato infiammatorio.

All'esame istologico sono evidenti gli aspetti infiltranti con fasci di cellule fusiformi moderatamente atipiche che hanno citoplasma e nuclei ovali rigonfi e mal definiti e con piccoli nucleoli. Queste cellule presentano inclusi eosinofili. Fra i fascicoli di cellule si evidenziano degli spazi vascolari. L'attività mitotica è alta con oltre 20 mitosi per campo. Le mitosi atipiche sono meno frequenti a carico delle cellule fusiformi. All'immunohistochimica le cellule fusiformi sono fortemente positive alla vimentina, CD 31 e CD 34.

In alcuni pazienti affetti da variante classica di KS possono sviluppare un secondo tumore, in genere un linfoma non-Hodgkin.

La variante africana di KS è una forma abbastanza comune che interessa i giovani maschi adulti che vivono in aree prossime all'equatore in africano. I sintomi del sarcoma di Kaposi africano sono simili alla variante classica, tuttavia, il sarcoma di Kaposi africano può esordire in una forma molto più aggressiva caratterizzata da piaghe sulla pelle e con diffusione dalla pelle alle ossa. La variante africana del KS, comune anche nei bambini piccoli, non interessa la pelle, ma interessando primitivamente linfonodi si estende rapidamente ad organi vitali con un'evoluzione rapidamente fatale.

La forma correlata a terapia immunosoppressiva KS interessa pazienti sottoposti a un trapianto d'organo (ad esempio un rene, cuore o trapianto di fegato) e con terapia immunosoppressiva in corso.

Il KS correlato a terapia immunosoppressiva si localizza spesso solo alla pelle e meno frequentemente le mucose.

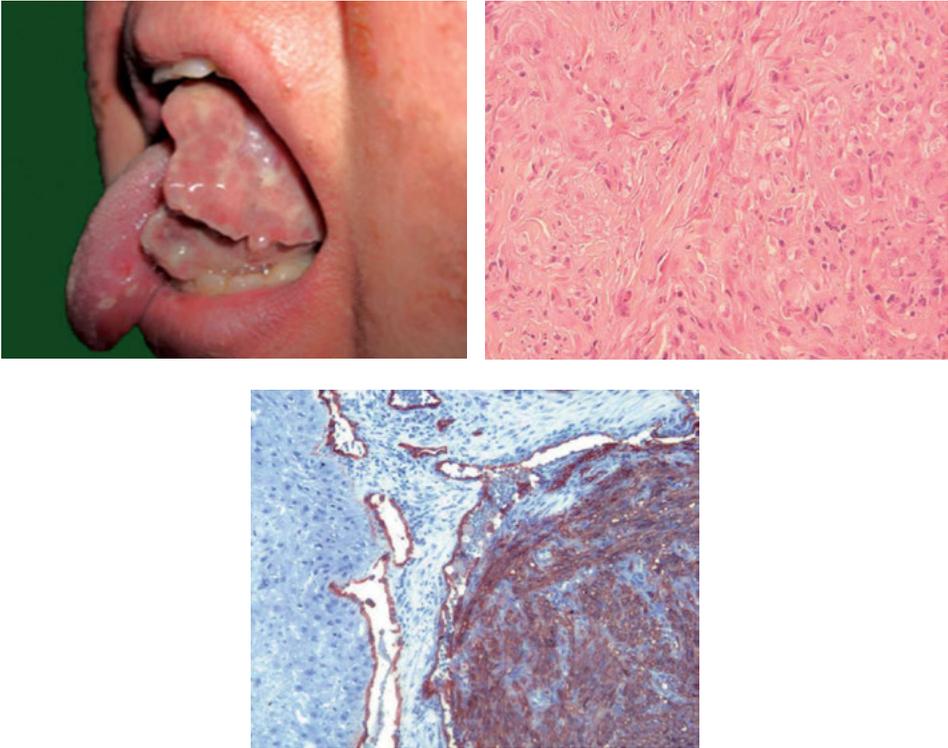


Fig 6: a) Sarcoma di Kaposi della lingua b) Spazi vascolari irregolari con emazie "intrappolate" fra le cellule epiteliali (ematossilina eosina 400X).c) Colorazione CD 34 evidenziabile solo nel sarcoma di Kaposi. L'epitelio sovrastante appare negativo alla colorazione immunoistochimica.

Il Sarcoma di Kaposi epidemico è tipico nei pazienti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS).

La maggior parte dei casi di KS epidemico si presenta in soggetti maschili omosessuali o bisessuali infettati dall'HIV.

La localizzazione del sarcoma di Kaposi epidemico è la più varia.

È questa la forma che più frequentemente interessa la bocca oltre che ad altre sedi quali la pelle, i genitali, i linfonodi, lo stomaco e l'intestino, i polmoni, il fegato, la milza.

La clinica può essere associata a sintomi sistemici quali febbre, diarrea o perdita di peso corporeo. Nell'evoluzione della malattia sono frequenti gravi infezioni sistemiche. La terapia farmacologica, chiamata HAART (terapia antiretrovirale altamente attiva), riduce il rischio di sarcoma di Kaposi epidemico in pazienti infettati con HIV.

HAART è una combinazione di diversi farmaci che bloccano l'HIV rallentando lo sviluppo dell'AIDS.

HAART può essere combinata con farmaci antitumorali e farmaci atti a prevenire e curare le infezioni.

Quattro sono tipi di trattamento standard usati per il sarcoma di Kaposi:

- radioterapia sia esterna che in alcuni casi selezionati interstiziale
- chirurgia (per neoformazioni singole e limitate)
- elettroessiccazione e curettage
- criochirurgia (crioterapia) con azoto liquido.
- chemioterapia sistemica, intralesionale o da contatto, con anticorpi monoclonali

c. Tumori di origine ematologica

I linfomi rappresentano la terza neoplasia più frequente su scala mondiale e costituiscono il 3% dei tumori maligni.

Si assiste ad un aumento della prevalenza con un tasso di crescita annuo del 3%.

I Linfomi possono essere classificati in base alla classificazione WHO in:

- linfoma di Hodgkin
- neoplasie delle cellule B
- neoplasie delle cellule B periferiche
- proliferazioni delle cellule B di incerto potenziale maligno
- neoplasia delle cellule T
- neoplasia delle cellule NK
- proliferazioni di cellule T di incerto potenziale maligno.

La caratteristica istopatologica principale del Linfoma di Hodgkin è la presenza delle cellule di Reed-Stenberg, cellule binucleate o multinucleate, con grandi nuclei chiari ed intensamente colorati che mimano gli occhi di una civetta.

Le cellule di Reed-Stenberg non si trovano nel linfoma non-Hodgkin; questa seconda categoria di linfomi è estremamente eterogenea e comprende tutte le altre entità istopatologiche non riconducibili alla malattia di Hodgkin. La considerevole varietà istologica del LNH comporta notevoli problemi di classificazione, anche se da un punto di vista morfologico, possiamo individuare due forme principali di LNH:

- nodulari (o follicolari), caratterizzati da un regolare modello nodulare che interessano l'intero linfonodo o la zona extranodale
- forme diffuse, in cui le cellule neoplastiche sono uniformemente distribuite sul tessuto affetto.

Dal punto di vista clinico, nella maggior parte dei casi, il LH è una lesione nodulare che raramente coinvolge le aree extranodali mentre il NHL frequentemente ha un esordio extranodale; inoltre, mentre il LH è una malattia che si diffonde nei gruppi nodali in maniera contigua, nel NHL l'estensione linfonodale è più casuale con importanti ripercussioni sul protocollo terapeutico.

Esiste anche una certa variabilità geografica con un'incidenza di linfomi doppia nell'Italia settentrionale rispetto al Sud.

I fattori di rischio per il LNH sono:

1. età
2. immunodeficienza primaria o acquisita
3. malattie autoimmuni (Sindrome di Sjögren, LES, artrite reumatoide, celiachia)
4. trattamento con farmaci immunosoppressori
5. infezione da Virus erpetico (EBV associato con la forma africana di linfoma di Burkitt, HHV8 associato con il Sarcoma di Kaposi e HIV associato ad alcune forme di NHL); HCV la cui associazione con LNH è molto elevata nei paesi europei.
6. l'esposizione professionale ad agenti chimici nocivi
7. fattori ereditari.

La localizzazione extranodale incide per il 20% e la localizzazione a livello del cavo orale varia dal 3 al 5% dei casi. La localizzazione primitiva alla lingua è sporadica, meno del 2% delle forme localizzate a livello del cavo orale.

Sulla lingua si presenta con una tumefazione asintomatica, spesso ulcerata in superficie,

indolente. La diagnosi è tardiva in quanto agli esordi la malattia può essere confusa con affezioni comuni della lingua.

LINFOMA MANTELLARE (MCL)

È il secondo tumore maligno più comune fra i linfomi della regione testa e collo e la presentazione MCL all'interno della cavità orale è rara.

MCL si presenta istologicamente come una neoplasia delle cellule B.

Nel 1992 Banks et al. ha introdotto il termine di linfoma mantellare e tale terminologia è stata successivamente utilizzata dall'OMS nel 2001.

Studi epidemiologici recenti mostrano un aumento dell'incidenza di MCL 0.55/100,000casi anno. Il MCL rappresenta dal 6 al 10% di tutti i linfomi a cellule B. Sebbene la maggioranza dei MCL si localizzi a livello linfonodale la localizzazione extranodale alla milza, al tratto gastrointestinale ed all'anello del Waldeyer è frequente.

L'aspetto tipico microscopico del MCL extra-nodale è quello di una proliferazione linfocitaria monomorfa che infiltra e distrugge l'architettura ori-

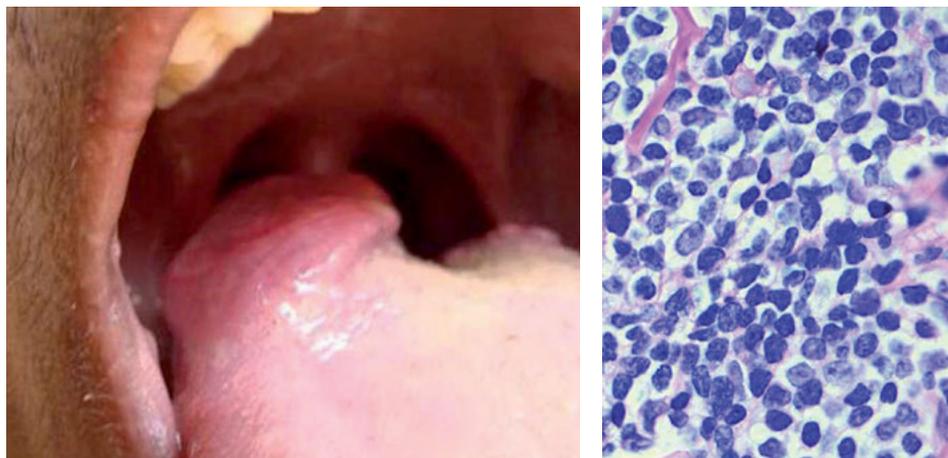


Fig. 7: a Linfoma mantellare della lingua; b: ematossilina eosina 100x.

ginaria organizzandosi in strati solidi o noduli. Le cellule sono piccole o di medie dimensioni ed nuclei sono ovali con nuclei poco evidenti. All'immunohistochimica è tipica dell'MCL l'espressione dell'antigene CD20, CD5 e CD43, mentre è negativa l'espressione dell'antigene CD23.

Dal punto di vista genotipico si osserva, frequentemente ma non in tutti i casi, la traslocazione cromosomica t (11; 14) (q13, q32), che si traduce nella giustapposizione della ciclina D1 (*bcl-1*) locus genetico promotore della catena pesante Ig.

Le principali diagnosi differenziali si pongono con il linfoma della zona marginale (MZL),

linfoma linfocitico a cellule piccole (SLL) ed il linfoma follicolare (FL). Il MZL è relativamente più comune nella cavità orale. I caratteri distintivi con il MZL sono caratterizzati dal fatto che nel MZL le cellule sono piccole e sono CD20 +, ma sono negative per *CCND1* e CD5. Il SLL è una proliferazione neoplastica di linfociti non attivati, maturi. Come nel MCL le cellule sono tipicamente positive al CD5, tuttavia, manca l'espressione del *CCND1*. Il FL è organizzato con un centro follicolare di linfociti B e mostra positività per CD10, ma non riesce ad esprimere il CD5, CD43 o *CCND*.

La variante blastoide del MCL (BV-MCL) e la variante pleomorfa del MCL (PV-MCL) sono sottotipi particolarmente aggressivi.

Il MCL a livello del cavo orale interessa più comunemente gli uomini anziani e si presenta come una massa a volte ulcerata. Il trattamento è chemioterapico associato in alcuni casi a radioterapia. Il MCL ha una prognosi infausta data dalla sua naturale aggressività ed dalla resistenza alle terapie con una sopravvivenza media di soli 3 anni.

LINFOMA DI BURKITT

Il linfoma di Burkitt è un linfoma NH a cellule B mature altamente aggressivo. Si può presentare in tre forme: endemica, sporadica e associata ad immunodeficienza.

In tutte e tre le varianti, l'oncogene c-myc è attivato tramite una specifica traslocazione cromosomica che comporta una proliferazione cellulare disordinata.

La localizzazione alla lingua è estremamente rara con casi sporadici descritti in letteratura.

Le cellule del linfoma di Burkitt hanno forma rotonda con nuclei con nucleoli affastellati e citoplasma altamente basofilo ed abbondante contenente vescicole lipidiche. Il pattern di crescita è infiltrante diffuso con aspetto a "cielo stellato" dato dalla presenza di macrofagi che inglobano le cellule tumorali apoptotiche.

Cellule del linfoma di Burkitt esprimono superficie le IgM, il bcl-6, CD10, CD19, CD20, CD22 e CD79a e sono negative per il CD5, CD23 e TdT.

Linfoma di Burkitt è originato dall'attivazione dell'oncogene c-myc, spesso come conseguenza di una traslocazione cromosomica tra il cromosoma 8 ed il cromosoma 14, 2, o 22, e nell'80% dei casi è presente la traslocazione (8; 14).

Nelle varianti endemiche e sporadiche la localizzazione di questa traslocazione è diversa. L'infezione da virus di Epstein-Barr virus (EBV) è fortemente associata alla variante endemica, dove è presente nell'80-90% dei casi. Nella variante sporadica l'associazione con l'infezione da EBV è meno forte essendo presente solo nel 15 al 20% dei casi. Non è noto quale ruolo abbia l'EBV nella patogenesi del linfoma di Burkitt ma una proteina virale costantemente espressa nelle cellule di linfoma di Burkitt sembra essere necessaria alla sopravvivenza del tumore.

Linfoma di Burkitt endemico è comune nell'Africa equatoriale, dove rappresenta il 50 al 70% di tutte le malattie neoplastiche dell'età pediatrica. L'età media di presentazione varia tra i 7 ed i anni 18. La malattia esordisce spesso a livello della mandibola (50%) e dei reni; il linfoma di Burkitt non endemico incide per l'1-2% su tutti i linfomi dell'adulto in Europa occidentale e negli Stati Uniti. L'età media di insorgenza è di 11 anni 19. La maggior parte di questi tumori esordisce a livello addominale (56%) e meno nei siti extranodali della testa e del collo.

L'interessamento della mandibola si ha nel 7% dei casi.

Il linfoma di Burkitt è sporadico a livello della lingua e sono descritti alcuni in altri siti di interesse ORL quali lo spazio parafaringeo, le tonsille, la mandibola, la mascella, il seno mascellare, il rinofaringe, la mastoide e l'orbita.

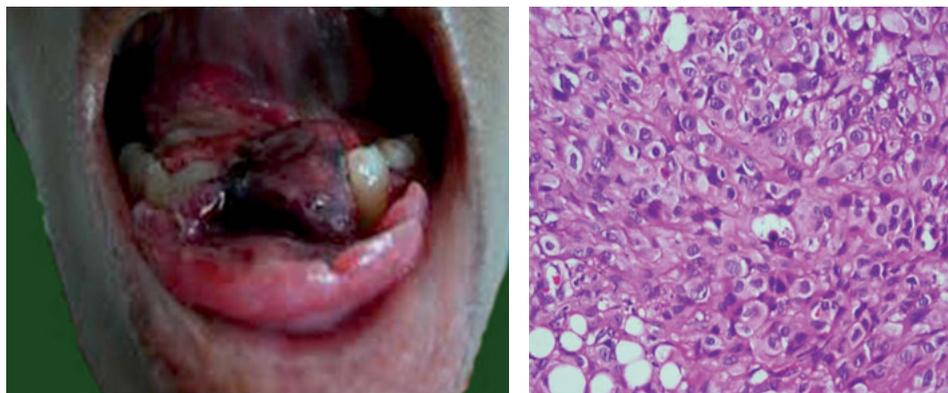


Fig. 8: a Linfoma di Burkitt; b ematossilina eosina 100x.

L'incidenza di Linfoma di Burkitt in pazienti con immunodeficienza associata ad infezione da HIV è di circa l'8%. In questi pazienti come quelli affetti dalla forma sporadica la malattia si presenta in genere come forma extranodale con interessamento dell'addome.

Il trattamento è essenzialmente chemioterapico (alte dosi e breve durata) con ciclofosfamide, doxorubicina, vincristina, metotrexate e citarabina.

La chirurgia citoreduttrice di routine, un tempo praticata in modo estensivo, oggi è riservata a casi selezionati.

Nei bambini in stadio avanzato la sopravvivenza varia dal 75 al 89%.

Negli adulti, con più alta incidenza di interessamento del sistema nervoso centrale e del midollo osseo, il trattamento prevede anche la chemioterapia intratecale; con questo trattamento si può ottenere una risposta completa dal 65 a 100% dei casi con remissione dal 47% al 86%.

L'aggiunta di rituximab (anticorpo monoclonale anti- CD20) alla chemioterapia ha ulteriormente migliorato la prognosi.

PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE

I plasmocitomi extramidollari solitari sono neoplasie maligne comuni che rappresentano il 5-10% di tutti i tumori maligni delle cellule di plasma. La maggior parte dei plasmocitomi extramidollari del distretto testa e collo si riscontrano nel tratto aerodigestivo superiore mentre a livello della lingua è estremamente raro. Si presenta sulla lingua come una tumefazione ulcerata a crescita lenta, duro elastica a superficie irregolare in assenza di linfadenopatie laterocervicali. Alla risonanza magnetica appare come una massa ipointensa in T1 e lievemente iperintensa in T2 con orletto periferico ipointenso. L'esame istologico evidenzia una diffusa infiltrazione di plasmacellule immature con pochi nuclei atipici. I nuclei sono ipercromatici e ovoidali, senza nucleoli.

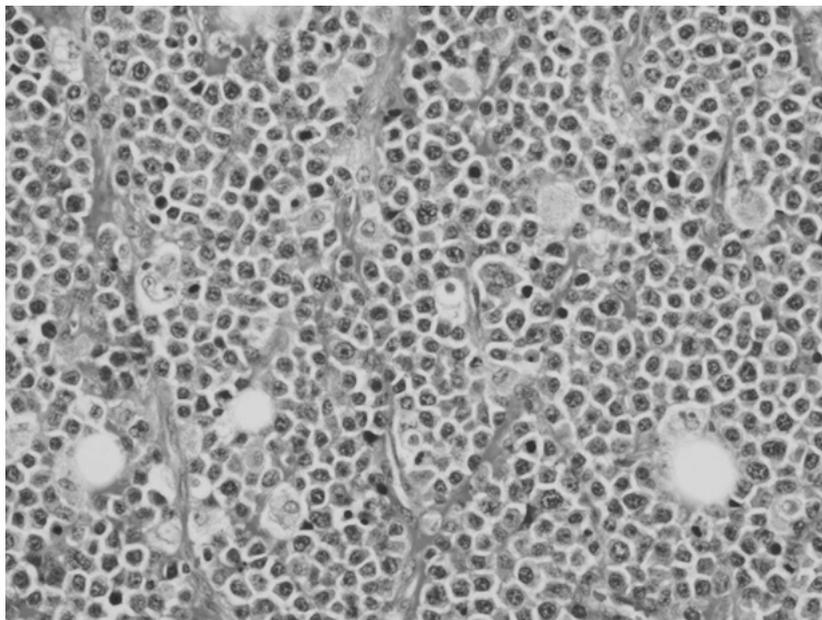


Fig. 9: Plasmocitoma base lingua, ematossilina eosina 100x.

Le cellule tumorali sono positive per le catene leggere lambda e negative per le catene kappa.

La diagnosi differenziale si pone con il mieloma multiplo.

I plasmocitomi extramidollari sono altamente radiosensibili e spesso rispondono in modo completo alla radioterapia nelle forme localizzate.

d) Melanoma della lingua

Il melanoma maligno primitivo della cavità orale è raro. L'incidenza globale in tutti i siti del cavo orale varia fra il 0,2% ed l'8%. La lingua è interessata raramente più frequente è la localizzazione mucosa sulle gengive, sul palato e sulle labbra.

Si presenta come una massa indolore, scura, pigmentata ed ulcerata.

Dal punto di vista istologico è caratterizzato dalla proliferazione neoplastica di melanociti con depositi di melanina ed infiltrazione del muscolo scheletrico. Insorge dopo i 40 anni e limitatamente alla lingua è più frequente nell'uomo mentre per il melanoma cutaneo non ci sono differenze significative tra i sessi. In Giappone la localizzazione endorale è più frequente che in Europa. La pigmentazione della lingua precede in 1/3 dei casi la comparsa di melanoma.

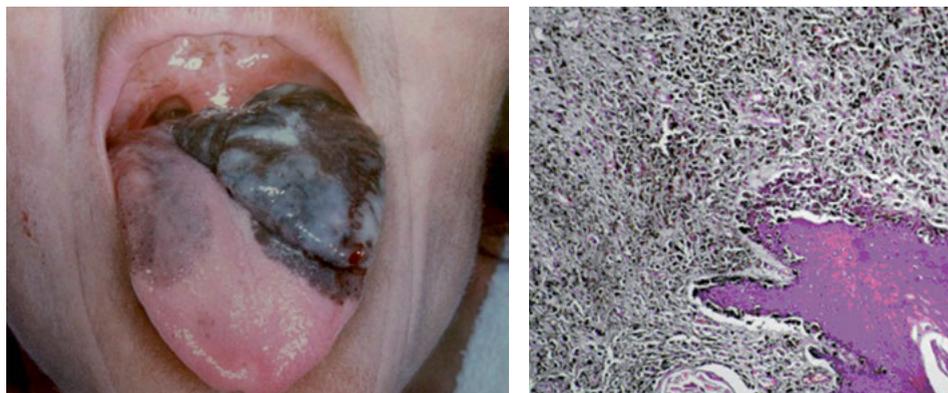


Fig.10: a) Melanoma mucoso maligno della lingua b) si evidenzia microscopicamente la crescita radiale dei melanociti anaplastici con evidenti depositi di melanina e cellule epiteliali infiltrate dal melanoma (diffusione pagetoide) (ematossilina eosina 100x).

Molte sono le diagnosi differenziali possibili quali, la macula melanocitica, la malattia di Laugier, il nevo, assunzione di droghe, alcune lesioni vascolari e pigmentate associate a disturbi endocrini o sindromici. Molto importante è escludere una metastasi da melanoma cutaneo.

La metastasi da melanoma presenta istologicamente una mancanza di attività giunzionale nella mucosa sovrastante e non ha alcuna migrazione epidermica al contrario delle lesioni primitive dove nel 44% dei casi si ha attività giunzionale ed nel 38% dei casi si rileva migrazione epidermica.

Il profilo immunoistochimico del melanoma maligno della lingua è simile a quello cutaneo con l'eccezione della positività per la citocheratina.

Il trattamento chirurgico è ritenuto essere il più efficace con una resezione ampia. Il ruolo della radioterapia (RT) è controverso, perché molti autori ritengono melanoma sia una neoplasia radio resistente, ed la RT è frequentemente usata a scopo palliativo o nei pazienti non operabili. Negli ultimi anni, in casi selezionati in base all'espressione del gene B-RAF, si utilizza la terapia immunologica.

In generale, la prognosi per i pazienti affetti da melanoma maligno del cavo orale è peggiore di quella dei pazienti affetti da melanoma cutaneo. I tassi di sopravvivenza a 5 anni variano dal 6,6% al 20%. Diversi fattori possono essere alla base di questa prognosi quali la mancanza di sintomi all'esordio della malattia, la difficoltà nell'effettuare un'ampia escissione radicale ed il ricco apporto ematico tale da facilitare la diffusione sistemica.

La diagnosi ed il trattamento precoce sembrano attualmente gli unici fattori in grado di migliorare la prognosi.

e) Tumori metastatici alla lingua

I tumori metastatici della lingua sono rari ma si possono riscontrare in alcuni tipi di tumori quali il carcinoma a cellule renali (RCC).

RCC può rimanere clinicamente occulto per gran parte del suo corso.

La presentazione classica di dolore, ematuria e avviene in una minoranza di pazienti ed è spesso indicativa di una malattia avanzata. Può metastatizzare in qualsiasi sito nel corpo e la sua propensione a metastatizzare luoghi insoliti è ben documentata. Circa il 75% dei pazienti con carcinoma renale metastatico hanno metastasi al polmone, il 36% ai tessuti molli, il 20% all'osso, il 18% al fegato, l'8% alla cute e 8% al sistema nervoso centrale. Il 15% dei carcinomi a cellule renali metastatizza nella testa e del collo ed in particolare nei seni paranasali, nella laringe, nel mascellare, alle ossa temporali, alla tiroide ed alla parotide le metastasi alla lingua sono rare con 28 casi descritti dal 1911.

Si può diffondere alla lingua per via arteriosa, venosa e linfatica. Le metastasi si localizzano

principalmente alla base della lingua probabilmente in relazione alla ricca vascolarizzazione attraverso l'arteria linguale dorsale. Per via venosa attraverso il plesso di Batson o attraverso il dotto toracico. Il plesso venoso di Batson si estende dal cranio all'osso sacro; questo sistema senza valvole offre teoricamente meno resistenza alla diffusione di emboli tumorali specialmente quando vi è un aumento della pressione intratoracica e intra-addominale permettendo il flusso retrogrado e by-passando i filtri polmonari. La nefrectomia può essere giustificata nei pazienti con carcinoma metastatico al fine di migliorare la qualità della vita o sintomi locali ed offrire un vantaggio in termini di sopravvivenza.

La metastasi linguale va trattata con l'escissione chirurgica associata a radioterapia adiuvante al fine di ottenere il controllo locale della malattia. Non è dimostrato il ruolo della chemioterapia, tra cui fluoropirimidine o terapia biologica come l'interferone- α possono se non con finalità palliative. Nuovi farmaci come il sorafenib ed il sunitinib hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza. Il bevacizumab sembra offrire risultati promettenti ma non ancora validati.

La prognosi del carcinoma renale metastatico è scarsa e la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 10%.

f) Tumori radio indotti

Le radiazioni ionizzanti possono indurre tumori negli esseri umani ed anche se l'induzione tumorale è bassa o assente a dosi inferiori ai 10-Gy.

Il miglioramento delle curve di sopravvivenza associato ad un uso più estensivo della radioterapia fa sì che anche i tumori radio indotti del cavo orale siano in aumento. È comunque difficile isolare i casi di tumore realmente radio indotto da secondi tumori primitivi o recidive.

Non ci sono differenze istopatologiche tra cancro indotto da radiazioni, recidiva locale e tumore primitivo. Cahan et al e Warren et al hanno definito un neoplasia radioindotta come un tumore che nasce da tessuto normale all'interno del campo irradiato o che si presenta all'interno di un campo irradiato ma con istotipo differente rispetto al tumore precedente. Per altri distretti come la cervice uterina l'incidenza di secondi tumori radio indotti ha una latenza di 10-20 anni. La definizione di periodo di latenza per tumori radio indotti nella testa del collo rappresenta un ulteriore problema in quanto il rischio di un secondo tumore delle prime vie aeree è più alto nel paziente oncologico ORL anche non radiotrattato. Il periodo di latenza di secondi tumori differisce a seconda dell'organo che si studia; per il cancro del retto e della vescica inizia a aumentare dopo 10 anni dall'esposizione, mentre per la leucemia si sviluppa entro 2-3 anni dall'esposizione con un picco a 5 anni. Nei pazienti irradiati per patologie benigne della testa e del collo presso il Cancer Institute of Japan si è evidenziata una incidenza di tumori primitivi del 3,4%, con un periodo di latenza pari a 7 anni ed istotipo di carcinoma a cellule squamose nell'80% dei casi. Anche dopo trattamento di linfomi del distretto testa collo la diagnosi istologica è in genere di carcinoma a cellule squamose.

Il Trattamento ove possibile deve essere chirurgico.

Tali considerazioni possono essere utili nel selezionare la modalità di trattamento anche in funzione dell'aspettativa di vita del paziente e nel programmare un follow-up accurato nel paziente giovane radio trattato.

Bibliografia

- Feinberg SM, Ou SH, Gu M, Shibuya TY. Burkitt's lymphoma of the base of the tongue: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J.* 2007 Jun; 86(6):356-60.
- R. Rossiello, G. Colella, R.A. Satriano, A. Voza And L. Rossiello Kaposi's Sarcoma of the Tongue Associated with Median Rhomboid Glossitis in a Non-AIDS Patient. A Case Report *ANTICANCER RESEARCH* 24: 1897-1900 (2004)
- Kelly Guggisberg, and Richard C.K. Jordan, Mantle cell lymphoma of the oral cavity. Case Series and Comprehensive Review of the Literature *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010 January; 109(1).
- Eduardo Costa Studart Soares, Fernando Porto Carreiro Filho, Fábio Wildson Gurgel Costa, Ana Carolina Maciel Jácome Vieira, Ana Paula Negreiros Nunes Alves. Adenoid cystic carcinoma of the tongue: Case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Aug 1; 13(8):E475-8.
- Francesco Inchingolo, Marco Tatullo, Fabio M Abenavoli, Massimo Marrelli, Alessio D Inchingolo, Angelo M Inchingolo, Gianna Dipalma. Non-Hodgkin lymphoma affecting the tongue: unusual intra-oral location; *Head & Neck Oncology* 2011, 3:1
- Chiu TT, Lin HC, Su CY, Huang CC. Primary malignant melanoma of the tongue. *Chang Gung Med J.* 2002 Nov; 25(11):764-8.
- L Ambika, Low grade mucoepidermoid carcinoma of the tongue: An unusual presentation, *Journal of the Scientific Society*, Vol.39, issue 2, May-Aug 2012
- Y Hama, M Uematsu, S Kusano. Solitary extramedullary plasmacytoma of the tongue. *The Ulster Medical Journal*, Volume 73, No. 2, pp. 132-134, November 2004.
- Nayar RC, Prudhomme F, Parise O Jr, Gandia D, et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a study of 26 patients. *Laryngoscope* 1993; 103:1362-1366.
- K. Amemiya, H Shibuya, R Yoshimura, N Okada, The risk of radiation-induced cancer in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and its results of treatment *The British Journal of Radiology*, 78 (2005), 1028–1033

NEOPLASIE NON EPITELIALI DEL PAVIMENTO ORALE

M. Radici, D. Crescenzi, L. de Campora

Le neoplasie che coinvolgono il cavo orale sono rappresentate per oltre il 90% da carcinoma squamoso. La percentuale di neoplasie non epiteliali va dal 2% al 10% nelle varie casistiche esaminate. Esse sono rappresentate essenzialmente dalle neoplasie che nascono dai melanociti della mucosa e dai tessuti connettivali, muscolari, nervosi, linfatici e ossei che costituiscono la complessa struttura del cavo orale. Molte di queste neoplasie sono considerate ancora più rare nella sede della quale ci occuperemo in questa breve trattazione, il pavimento orale. Esso è colpito in modo sporadico rendendo complessa una diagnosi corretta e tempestiva. Grazie alla consultazione della letteratura più recente e all'integrazione con i dati in nostro possesso, abbiamo individuato quelle neoplasie che, secondo la nostra opinione, possono presentarsi con maggior frequenza nell'attività clinica quotidiana. Oltre alle neoplasie benigne di seguito descritte, sono stati trattati i tumori maligni. Questi ultimi divisi in sarcomi, melanomi e linfomi.

Neoplasie benigne

SCHWANNOMA

Lo Schwannoma è una neoformazione benigna del cavo orale che proviene dalle cellule di Schwann che costituiscono la guaina mielinica dei nervi. L'eziologia è sconosciuta. Esso è comunemente osservato in pazienti di età compresa fra i 30 e i 50 anni.

Epidemiologia

Nelle diverse casistiche dal 25% al 48% di tutti gli Schwannomi si osserva nel distretto testa collo¹. Nel cavo orale la sede colpita più rappresentata è la lingua. Solo nell' 1% dei casi, la lesione si osserva sul pavimento orale², dimostrando la rarità della presentazione in tale sede³.

Clinica

Si osserva tipicamente come lesione solitaria^{4,5} pur potendolo osservare sotto forma di lesioni multiple. In quest'ultimo caso la schwannomatosi è spesso diagnosticata in pazienti affetti da neurofibromatosi di tipo 2⁶ e

recentemente è stato dimostrato che è la terza modalità di presentazione di questa patologia⁷. Lo Schwannoma appare come una neoformazione, che può misurare da pochi millimetri a centimetri, a lenta crescita, incapsulata e associata a un tronco nervoso che può apparire dislocato dalla propria posizione per compressione⁸. La massa è molto spesso asintomatica ma può essere accompagnata da dolore di grado medio-lieve. La crescita della lesione è sotto mucosa e, provocando un gonfiore del pavimento orale, mima il comportamento della maggior parte delle lesioni benigne tipiche di questa sede⁹ ma anche di alcune patologie maligne che nelle prime fasi della malattia, si presentano in modo analogo. Difficile la distinzione con il neurofibroma che pone difficoltà anche in sede di diagnosi istopatologica¹⁰

Diagnosi

L'anamnesi e un'attenta ispezione del cavo orale ci dovrebbe indirizzare verso la diagnosi di una patologia benigna. È tipica la bassa intensità di segnale in T1W1 e l'alta intensità di segnale in T2W1 dimostrata in RM, ma essa può non essere sufficiente, in alcuni casi, alla conferma del sospetto diagnostico per il quale diventerebbe opportuno un esame citologico su ago aspirato¹¹.

Terapia

L'escissione chirurgica risulta agevole nella maggior parte dei casi. Il sacrificio del nervo è inevitabile in quelle situazioni in cui ci sia la presenza di una neoformazione che contrae stretti rapporti con la struttura nervosa dalla quale nasce finanche a riguardare nervi importanti come quello linguale. Le recidive sono rare così quanto le trasformazioni maligne di questa neoplasia

LEIOMIOMA

Il leiomioma è un tumore benigno che nasce dal muscolo liscio. Ne è stata osservata una eziologia a carattere ereditario già nella metà dello scorso secolo¹², ultimamente si è osservata che l'alta incidenza nelle donne potrebbe essere attribuita alle variazioni ormonali¹³. Esso è comunemente osservato in pazienti di età compresa tra i 40 e i 50 anni.

Epidemiologia

Solo l'1% di quelli totali si osserva nel distretto testa collo con un incidenza nel cavo orale dello 0,065%^{14,15}.

Clinica

La patologia si presenta sotto forma di piccola tumefazione di pochi millimetri, spesso sessile o pedunculata, sotto la mucosa che appare rosea

e normotrofica pur potendo apparire in forme multiple¹⁶. Tipicamente si distinguono tre tipologie di leiomioma che dipendono dalla specifica origine. Una, il leiomioma solido, che nasce dalla muscolatura liscia di un mesenchima aberrante indifferenziato, il leiomioma vascolare o angioleiomioma¹⁷ che nasce dalla muscolatura liscia vascolare^{13,18} e il leiomioma epitelioide¹⁹. Salvo in rari casi dove può esserci dolore associato, queste lesioni sono asintomatiche e la loro consistenza è solida o molle a seconda della derivazione istologica.

Diagnosi

Un'attenta anamnesi e ispezione del cavo orale deve avvalersi di una esperienza clinica che porti a una diagnosi differenziale con i lipomi, neurofibromi e con gli emangiomi. Pur essendo benigna, la lesione può essere confusa con la variante maligna dello stesso tumore. Solo l'esame istologico può confermare o smentire il sospetto diagnostico.

Terapia

L'escissione chirurgica con margini di sezione condotti su tessuto sano e la conferma del sospetto diagnostico attraverso un corretto e attento esame istologico, rende scarsa la possibilità di recidiva.

MIOFIBROMA

Il miofibroma è un tumore benigno di origine mesenchimale che si osserva tipicamente nel distretto testa collo. Esso si manifesta come lesione singola o multipla conservando comunque una natura benigna. La diagnosi passa attraverso la distinzione da altre eteroplasie maligne che possono somigliare sia clinicamente che istologicamente a tale patologia²⁰.

Epidemiologia

Il mio fibroma appartiene alle neoplasie rare del cavo orale e, nel suo contesto, il pavimento orale è la penultima sede colpita prima delle ghiandole sottomandibolari. Si osserva tipicamente nell'infanzia, ad eziologia di tipo congenito ereditario, e nei giovani adolescenti. Raramente si riscontra negli adulti.

Clinica

La lesione appare sotto forma di tumefazione delle dimensioni che possono variare da 0 cm a 5 cm²¹, di consistenza duro elastica e di colore grigio perlaceo che appare spesso variabilmente fisso ai piani circostante a una mucosa rosea che raramente può presentare ulcerazione. La sua crescita è lenta pur esistendo rari casi nei quali si osserva il fenomeno contrario²². La lesione non appare dolente.

Diagnosi

La diagnosi come sempre si basa su un'attenta anamnesi e ispezione del cavo orale. La presenza di una massa di consistenza duro-elastica, non dolente alla palpazione con le caratteristiche cliniche sopradescritte ci induce a sospettare la presenza di miofibroma. L'esame RM potrebbe darci dei dati riguardanti la presenza di continuità con strutture dei piani profondi. La diagnosi è prettamente istologica ed immunoistochimica.

Terapia

La terapia è chirurgica. L'exeresi della neoformazione è seguita da remissione della malattia che può recidivare nell'ordine del 7% dei casi trattati.

Neoplasie maligne

MELANOMA

Il melanoma origina dalla trasformazione maligna dei melanociti. Non è così frequente quanto quello cutaneo ed ha la peggiore prognosi tra tutti i tumori maligni²³ nel cavo orale dove il pavimento orale è raramente coinvolto. La sua identificazione precoce è sicuramente legata a una maggiore sopravvivenza a lungo termine. La sua eziologia pare legata a numerosi fattori predisponenti come la storia familiare, sindromi, difetti citogenetici, traumi meccanici, esposizione cronica ai raggi UVA, colore della pelle e dei capelli, presenza di nevi, uso di protesi, infezioni, automedicazioni, disordini alimentari, fumo e esposizione alla formaldeide e altre sostanze chimiche²⁴ anche la razza appare essere un fattore che determina un aumento del rischio²⁵. I fattori genetici predisponenti sono mutazioni del gene CDKN2A (ciclina-dipendente inibitori della chinasi 2A), che codifica per la proteina soppressore del tumore p16, localizzato sul cromosoma 9p21 che conferisce suscettibilità al melanoma maligno familiare. Altri geni sono RB1, gene CDK4 sul cromosoma 12q15, RB1 e PTEN/MMAC1.

Epidemiologia

Rappresentando meno dell'1%²⁶ delle neoformazioni maligne del cavo orale, il melanoma è una lesione rara in questo distretto in cui è rappresentato dallo 0,8% all'8% di tutti i casi registrati nell'intero organismo. Il pavimento orale (Fig. 1) viene colpito raramente nel contesto del cavo orale che vede le sedi di elezione nel palato duro (40% dei casi) e nelle gengive. La diffusione locale è maggiore rispetto alle altre neoplasie maligne e la sopravvivenza a cinque anni è compresa tra il 5% e il 20%²⁷. L'esordio è compreso tra i 40 e i 70 anni di età con una predominanza per il sesso maschile.



Fig. 1: Melanoma del pavimento orale.

Clinica

Clinicamente, il melanoma orale può presentarsi come macchia marrone o nera con bordi asimmetrici e irregolari, asintomatica, a crescita lenta o come una massa nodulare rapidamente espansiva associata a ulcerazione, sanguinamento, dolore e distruzione ossea (Fig. 1,2). In circa un terzo dei casi i melanomi orali sono caratterizzati da una prolungata fase di crescita radiale seguita da una fase di crescita verticale; altri mostrano una progressione più veloce in una fase di crescita verticale²⁸. Circa un terzo dei pazienti affetti da melanoma del pavimento orale mostra l'esordio della malattia su un nevo melanocitico pre-esistente^{29,30}. Ad uno stato avanzato la lesione può apparire come nodulare e non più come lesione piana.

Diagnosi

La diagnosi è legata alla raccolta di un'attenta anamnesi e da un'ispezione scrupolosa del pavimento orale. Il ritardo diagnostico è strettamente legato al peggioramento dei risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine. È quindi determinante essere tempestivi nel diagnosticare

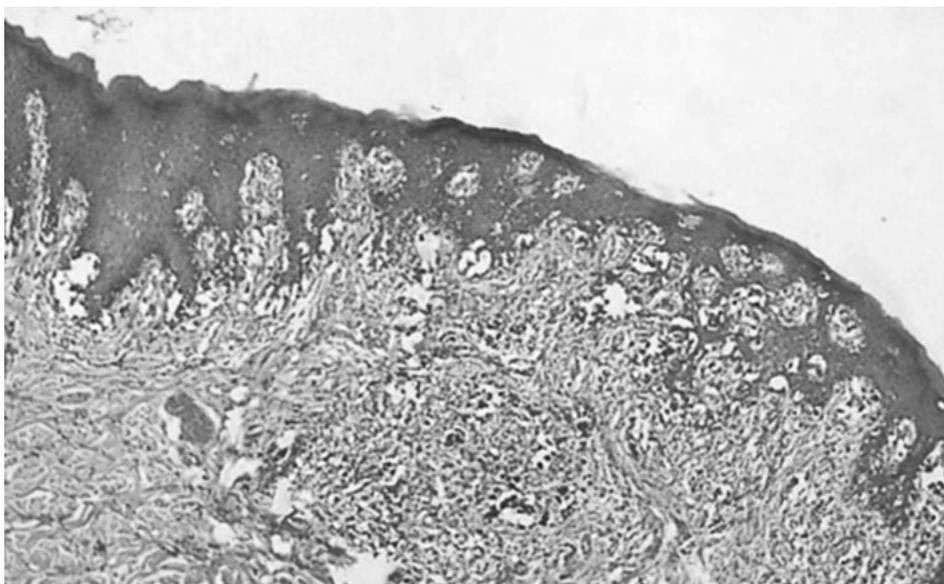


Fig. 2: Melanoma della mucosa.

il melanoma nei suoi stadi precoci che possono non essere accompagnati da sintomatologia infiammatoria e dolorosa. In generale dobbiamo considerare che la presenza di una macchia blue o marrone scuro o nera, localizzata sulla mucosa, con margini frastagliati e/o con cromia disomogenea che solo in un secondo momento può assumere carattere nodulare e ulcerato³¹ deve indurre al sospetto³². La difficoltà diagnostica aumenta inevitabilmente nei casi di melanoma amelanocitico³³ che, essendo privo di pigmentazione, rende indaginoso la sua individuazione³⁴. La prognosi di questo melanoma è peggiore e strettamente legata al ritardo diagnostico³⁵. Il sospetto verrà confermato dall'esame istologico e dall'immunostochimica in particolare in ques'ultima variante. È caratterizzato da una crescita delle cellule neoplastiche lungo la giunzione tra lo strato epiteliale e quello connettivale.

In generale si riconoscono tre pattern tumorali: in situ, invasivo e misto. Quest'ultimo è il più comune e rappresenta il 55% circa di tutti i melanomi³⁶. Il tumore è comunque caratterizzato dalla presenza di cellule epitelioidi, fusiformi, disposte a strati di tipo alveolare, solido o desmoplastico. L'immunostochimica si avvale della positività alla proteina S-100, vimentina, HMB-45 e Melan-A che, insieme ad altre tecniche, sono utili a confermare la diagnosi^{37,38}.

Altri fattori possono essere annoverati come peggiorativi dei risultati a lungo termine come la difficoltà nella determinazione della larghezza

dell'escissione chirurgica che spesso può essere difficoltosa dovuta a limitazioni anatomiche o alla presenza di una ricca vascolarizzazione che facilita la propagazione ematogena della malattia con possibilità di metastatizzazione linfonodale e/o a distanza^{39,40,41}. La radiologia pur non essendo determinante per la diagnosi, può avvalersi dell'uso di una ecografia del collo, utile alla evidenziazione di linfoadenopatie laterocervicali e quindi alla determinazione di un cTNM utile alla scelta di un percorso terapeutico che possa dare i migliori risultati.

Terapia

La terapia del melanoma è affidata al trattamento chirurgico con eventuale chemioterapia adiuvante e radioterapia. Differentemente da quello cutaneo il melanoma delle mucose non è classificato secondo gli stadi di Clark e non viene descritto nel sistema TNM nella medesima modalità. Possiamo così definire la classificazione del melanoma della mucosa orale nel modo seguente^{42,43}:

- T (qualsiasi) N0, M0 : Stadio I
- T (qualsiasi) N1, M0 : Stadio II
- T (qualsiasi) N (qualsiasi), M1 Stadio III.

È certo che lo spessore della lesione ha un significato prognostico importante anche nelle lesioni mucose ma a prescindere dalla sua misura è determinante il coinvolgimento del tessuto connettivo sottostante. L'escissione completa della lesione deve comprendere dei margini non infiltrati della neoplasia per un'ampiezza perimetrale di 2-5 mm. Lo svuotamento laterocervicale viene effettuato in presenza di un cTNM che indica coinvolgimento linfonodale, per motivi precauzionali e di stadiazione per la formulazione di un pTNM che permetta la realizzazione di un trattamento più efficace. Dibattuto è l'uso della radioterapia, della chemioterapia e dell'immunoterapia, come terapia adiuvante. A tutt'oggi non esistono studi che dimostrano miglioramenti in termini di sopravvivenza a lungo termine in modo assoluto⁴⁴. Nel controllo della malattia il follow-up prevede esami strumentali, come la TC total body per la ricerca di eventuali metastatizzazioni a distanza e TC-PET per la caratterizzazione delle masse eventualmente riscontrate. Gli esami ematologici vedono il dosaggio della proteina S-100, che in presenza di melanoma aumenta la sua concentrazione sierica, come utile strumento di monitoraggio dei pazienti sottoposti ad intervento⁴⁵.

SARCOMI

Nell'ambito dei sarcomi ci è parso opportuno trattare le neoplasie che seppur rare sono presenti con maggior frequenza nel pavimento orale, come patologie neoplastiche primitive e come patologie che lo invadono.

La classificazione TNM del leiomiomasarcoma (Tab. 1)⁴⁶ corrisponde a quella dei sarcomi in generale che vede nelle dimensioni un fattore determinante per la scelta terapeutica.

LEIOMIOSARCOMA

È una neoplasia maligna rara del cavo orale. Il pavimento orale è una delle sedi meno colpite. In questo distretto nasce dalle fibre muscolari lisce della tonaca media dei vasi sanguigni e dalle fibre muscolari dei dotti salivari. Può originare anche da cellule pluripotenti indifferenziate. L'eziologia è sconosciuta.

Epidemiologia

È considerato un tumore maligno raro rappresentando l'1% circa di tutte le neoplasie della testa e del collo. Dal 3% al 7% di tutti i leiomiomasarcomi si presentano nel cavo orale dove sono colpite in egual misura tutte le sedi⁴⁷. Non esiste predilezione di età e sesso.

TNM	DEFINITION
Primary tumor (T)	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 5 cm in greatest dimension
T1a	Superficial tumor
T1b	Deep tumor
T2	Tumor > 5 cm in greatest dimension
T2a	Superficial tumor
T2b	Deep tumor
Regional lymph nodes (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph nodes metastasis
N1	Regional lymph nodes metastasis
Distant metastasis (M)	
MX	Distant metastasis cannot be assessed
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Tab. 1

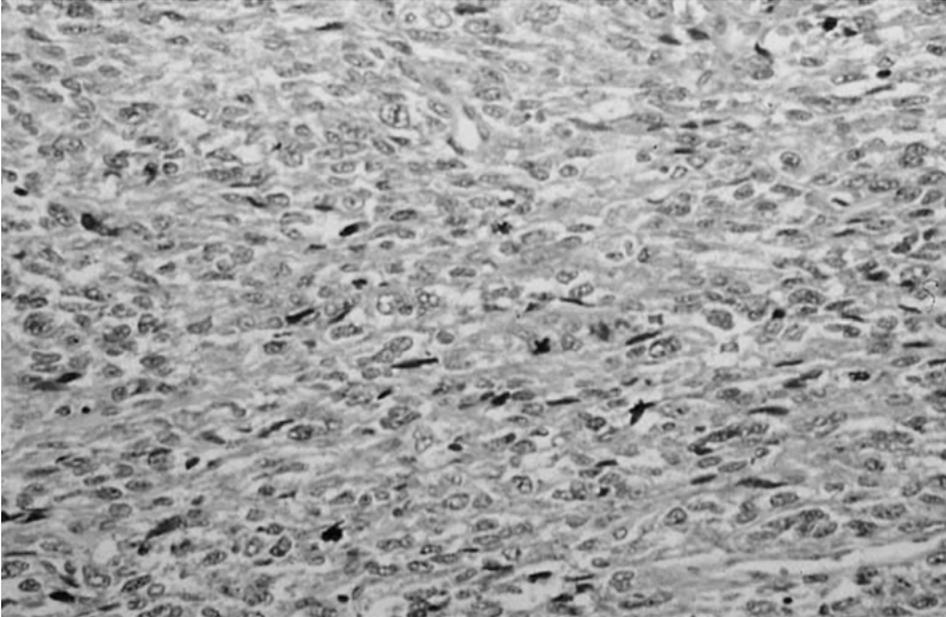


Fig. 3: Leiomiosarcoma.

Clinica

Tipicamente si presenta come tumefazione circoscritta e ben delimitata che contrae rapporto tenace con i tessuti circostanti e che in alcuni casi può mostrare ulcerazione della mucosa soprastante. È assente sintomatologia dolorosa⁴⁸.

Diagnosi

Una TC con mezzo di contrasto mostra una massa ipodensa che può essere studiata con RM per la caratterizzazione e la eventuale infiltrazione delle strutture limitrofe. Come sempre, specialmente nelle fasi precoci, l'esame istologico e immunohistochimico confermano il sospetto diagnostico.

Istologicamente il leiomiosarcoma mostra tipicamente cellule fusiformi con abbondante citoplasma e in posizione centrale nuclei a forma di "sigaro" di varie dimensioni. Cellule giganti multinucleate sono comuni (Fig. 3). I criteri microscopici per leiomiosarcoma ben differenziato sono i seguenti:

- a. fasci di cellule muscolari lisce interlacciate.
- b. un alto tasso mitotico
- c. pleomorfismo
- d. cellule di forma bizzarra.

L'immunoistochimica prevede la positività per la Vimentina, SMA e l'actina muscolare specifica (MSA). Il tumore deve essere negativo alla S-100 e alle citocheratine⁴⁹.

Terapia

L'exeresi della massa con lo svuotamento laterocervicale è il trattamento chirurgico standard. La terapia adiuvante prevede l'associazione radio e chemioterapica. La terapia palliativa con radioterapia e chemioterapia è stata adottata ma con risultati disomogenei. In generale la sopravvivenza a lungo termine è legata alla differenziazione della neoplasia e alle sue dimensioni. Il follow-up si avvale di studi radiologici RM e TC per la ricerca di recidive e metastatizzazione a distanza. Molti studi promuovono un prolungamento del follow-up per la particolare tendenza alla recidiva e alla metastatizzazione a distanza che caratterizza questa neoplasia maligna⁵⁰.

OSTEOSARCOMI

L'osteosarcoma è un tumore maligno del tessuto connettivo che proviene dalle ossa ed è il più comune tra le neoplasie che coinvolgono le ossa lunghe. Anche se raro, è possibile riscontrarlo nel cavo orale. Il pavimento, in questo caso, può essere coinvolto per contiguità di una neoplasia a partenza mandibolare e/o metastatizzazione.

Epidemiologia

L'osteosarcoma è un tumore maligno mesenchimale del tessuto osseo. Esso rappresenta il 20% di tutti i sarcomi e circa il 5% di tutti i sarcomi osteogenici sorgono nella regione della testa e del collo e la maggior parte originano dalla mandibola. L'età di esordio è compresa tra i 40 e i 50 anni e l'incidenza è pressoché simile tra uomini e donne con una live predominanza maschile. L'osteosarcoma primitivo del distretto testa-collo è raro e si presenta con comportamento biologico diverso rispetto all'osteosarcoma delle ossa lunghe⁵¹. Alcuni studi, ad esempio, hanno dimostrato che l'espressione di recettori ormonali negli osteosarcomi delle ossa lunghe è associata con il sesso, grado istologico, tipo istologico, e può essere eventualmente messa in correlazione con la patogenesi e l'evoluzione della malattia. La stessa correlazione non è stata dimostrata negli osteosarcomi della mandibola⁵². Si è inoltre sostenuto che i tumori della mandibola e della mascella sono meno maligni e questo è basato su osservazioni che dimostrano una prognosi migliore, una minore incidenza di diffusione metastatica e una maggiore dimostrazione di gradin basso rispetto a osteosarcomi derivanti altrove⁵³. L'osteosarcoma mandibolare è secondario a patologie di base come la displa-

sia fibrosa, morbo di Paget, infarti ossei e l'irradiazione terapeutica della regione cranio-facciale⁵⁴.

Clinica

Nel pavimento orale l'osteosarcoma si presenta come massa duro-ligneo con superficie grossolanamente irregolare fissa alla mandibola, non dolente e coperta, almeno negli stadi iniziali, da mucosa rosea che può mostrare ulcerazioni e/o iperemia con l'avanzare della malattia. È presente linfadenopatia sottomandibolare con linfonodi di consistenza aumentata.

Diagnosi

Un accurata anamnesi e ispezione del cavo orale pone le basi per un sospetto diagnostico che non è agevole nelle prime fasi della malattia per la presenza di sintomi che possono essere sovrapponibili ad altri quadri patologici tipici di questo distretto. Oltre che con le varianti benigne della patologia neoplastica ossea, la diagnosi differenziale va posta anche con infiammazioni aspecifiche e odontogene che possono mimare la patologia osteosarcomatosa⁵⁵. L'estrazione di un elemento dentario eseguito qualche tempo prima, seguito da una rapida crescita di una tumefazione limitrofa alla zona trattata, dovrebbe indurci a sospettare la presenza di osteosarcoma che tipicamente in questa sede, tende alla crescita e alla diffusione ematogena dopo traumatismo diretto al tessuto neoplastico. Un traumatismo possibile con un'estrazione dentaria eseguita per un errore diagnostico⁵⁶. Le indagini radiologiche mettono in evidenza lesioni ossee con caratteristiche osteolitiche miste a quelle osteogeniche. Se il tumore invade il periostio tipico è il reperto cosiddetto di "sole nascente" o aspetto a "raggi solari" dovuto alla costituzione di spicole ossee che crescono perpendicolarmente alla superficie ossea⁵⁷. Non tutti i quadri radiologici appaiono così chiari. Tuttavia una lesione che mostra margini poco definiti con atteggiamento predominante di osteolisi, osteosintesi o la contemporanea presenza dei due atteggiamenti, dovrebbe far sospettare fortemente la presenza di una neoplasia maligna ossea.

La diagnosi preoperatoria di tali neoplasie è spesso difficile a causa della sua natura non specifica. L'importanza delle indagini specifiche come la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica, sta nel valutare la dimensione della lesione, la diffusione intramidollare e coinvolgimento extra midollare, e l'eventuale coinvolgimento delle strutture limitrofe. Il variegato aspetto radiografico di questa lesione evidenzia l'importanza dell'analisi istopatologica nella diagnosi di osteosarcomi.

La diagnosi di osteosarcoma si basa sul riconoscimento della produzione osteoide da parte delle cellule tumorali. A seconda del tipo predominante

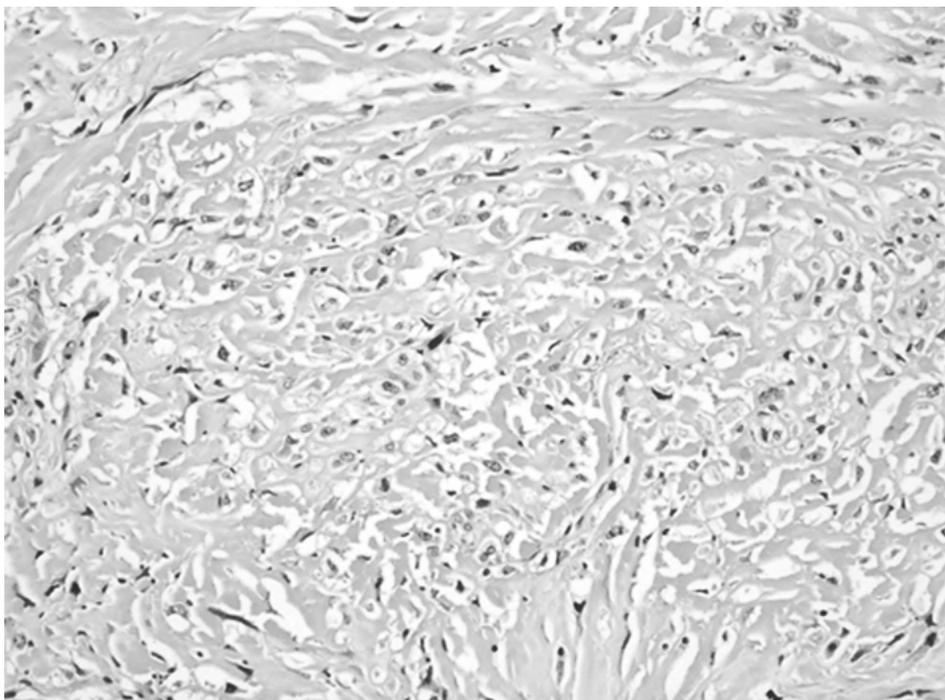


Fig. 4: Osteosarcoma osteoblastico.

di matrice extracellulare presente, gli osteosarcomi sono classificati istopatologicamente in tre classi: osteoblastica, condroblastica e fibroblastica (Fig. 4,5,6).

La varietà osteoblastica si compone di tumore osteoide circondato da fibroblasti stranamente disposti⁵⁸. Nella variante condroblastica, le cellule tumorali si trovano nelle lacune e formano lobuli. Il centro del lobulo ha trabecole ossee che creano un aspetto “piumoso”, e verso la periferia, il tumore diventa ipercellulare. Osteosarcoma fibroblastico è la variante meno comune, in cui le cellule tumorali sono fusiformi e tipicamente disposti a “lisca di pesce”, modello tipicamente simile al fibrosarcoma. La formazione di tumore osteoide differenzia questa variante dal fibrosarcoma. Le lesioni vengono definite di basso (G1) e alto (G2) grado. La lesione viene definita con T1 e T2 a seconda della sua dimensione (vedi Tab. 1).

L’immunoistochimica permette differenziazione tra condrosarcoma positivo per S-100 evimentina ma negativo per citocheratina ed EMA (Antigene Di Membrana Epiteliale) e osteosarcoma condroblastico che sarà positivo per Vimentina, EMA, S100 e raramente citocheratina⁵⁹.

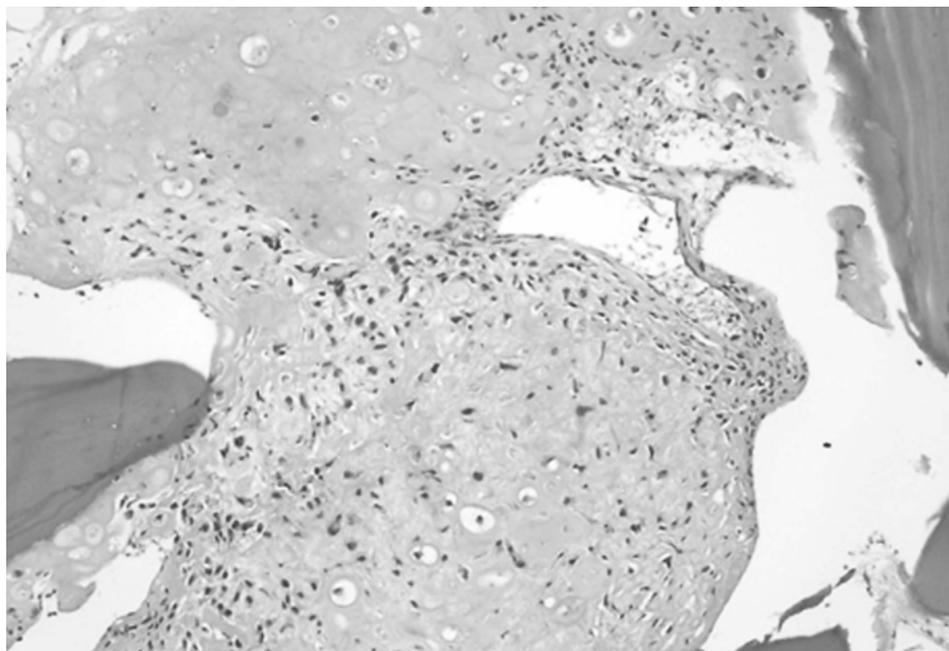


Fig. 5: Osteosarcoma condroblastico.

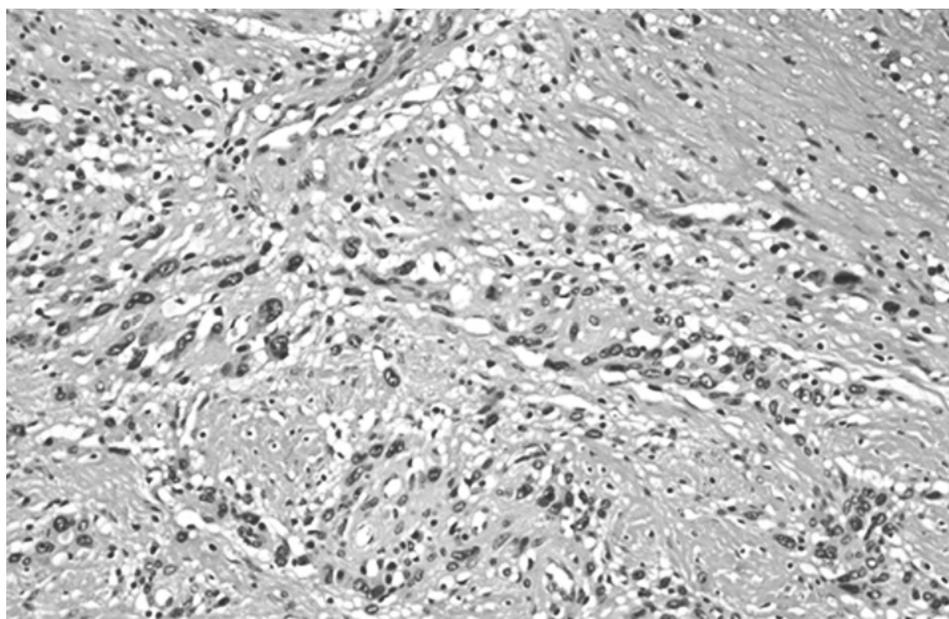


Fig. 6: Osteosarcoma fibroblastico.

Terapia

La resezione radicale è il trattamento di scelta che prevede la emimani-
bulectomia da condurre su tessuto sano. La radioterapia e chemioterapia
adiuvanti sono auspicabili in presenza di micrometastasi.

La chemioterapia mostra dei risultati migliori in termini di sopravvivenza a
lungo termine. La radioterapia verrebbe confinata per il trattamento delle
recidive, della persistenza di malattia e delle lesioni non resecabili⁶⁰.

Linfomi

La classificazione delle neoplasie linfoidi aggiornate nel 2008 dall'Or-
ganizzazione Mondiale della Sanità, WHO (World Health Organization),
rappresenta un consenso mondiale sulla diagnosi di questi tumori e si
basa sul riconoscimento di malattie distinte, utilizzando un approccio
multidisciplinare e lascia aperti numerosi temi di discussione⁶¹. Dopo il
carcinoma squamo-cellulare, i linfomi maligni sono le neoplasie più fre-
quenti nel cavo orale colpendo il pavimento nella minore percentuale di
casi. Sono considerati un gruppo eterogeneo di malattie maligne clonali,
note per la loro variabile presentazione clinica che va da un compor-
tamento relativamente indolente a quello molto aggressivo e potenzial-
mente fatale. Essi condividono la stessa derivazione a seguito di muta-
zioni somatiche in cellule progenitrici dei linfociti, sia a cellule B o cellule
T o entrambi⁶². La presentazione può essere raramente primitiva extra-
nodale (>1%) e può coinvolgere il pavimento orale per contiguità con
strutture linfonodali limitrofe⁶³. Possiamo dividerli in linfomi di Hodgkin
(LH) e linfomi non-Hodgkin.

Epidemiologia

I linfomi rappresentano dal 2% al 10% delle neoplasie maligne che col-
piscono il cavo orale. In generale, HL corrisponde a circa il 14% di tutti
i linfomi e NHL al 86%. L'HL è molto raro nel cavo orale. Le sedi più
tipicamente colpite in questo caso sono il palato molle, la tonsilla e la
lingua riconoscendo una diffusione del linfoma a partenza dall'anello del
Waldeyer, sede nella quale è considerato molto raro⁶⁴. L'NHL si verifica
nel 3,5% di tutte le neoplasie maligne del cavo orale⁶⁵; non è rara la
presentazione extra-nodale. Le cause della NHL sono incerte. I fattori di
rischio includono l'esposizione a pesticidi e radiazioni, immunosoppres-
sione a lungo termine, e le malattie autoimmuni quali l'artrite reumatoide,
lupus eritematoso sistemico, e la sindrome di Sjögren. Diversi virus sono
stati suggeriti come potenziali cause per questa malattia, compreso il
virus Epstein-Barr (EBV), virus T-linfotropico umano 1 (HTLV-1), virus da
immuno deficienza umana (HIV), herpes virus umano 8 (HHV-8, HVSK) e
virus dell'epatite B, C e G (HBV, HCV e HGV) sono stati messi in relazione

a un maggior rischio di NHL potendo agire in diversi cloni di linfociti, contribuendo alla loro trasformazione neoplastica. Altri microrganismi coinvolti nella genesi della NHL sono *Helicobacter pylori* e la *Chlamydia*^{66,67}.

Clinica

La sintomatologia sistemica dei linfomi include febbre, perdita di peso, dolori viscerali. Nella presentazione sul pavimento del cavo orale questi sintomi non sono tipicamente presenti⁶⁸. Le lesioni orali possono simulare processi infiammatori. Il primo fattore importante nella diagnosi di linfoma extranodale nella cavità orale, e in particolare nel pavimento, è determinare se la lesione è un ascesso dentale che invade il pavimento, un'infezione paradontale, un linfoma primario della cavità orale o una manifestazione più diffusa della malattia.

Un NHL appare primitivamente nella mucosa orale in genere come una tumefazione di consistenza morbida, non dolente, contornata da edema e possibile presenza di una ulcerazione mucosa sovrastante, che spesso può portare a una diagnosi errata⁶⁹. Al momento della diagnosi l'86,6% dei casi mostrano una diffusione linfonodale laterocervicale e il 50% mostra diffusione ai linfonodi addominali.

Diagnosi

Un esame obiettivo accurato del cavo orale è normalmente sufficiente a diagnosticare una tumefazione morbida, saniosa e fissa che attraverso esame biptico o biopsia escissionale, permette esame istologico e immunostochimico per confermare il sospetto clinico e identificare l'istotipo che, nel distretto testa-collo, è rappresentato più comunemente da linfoma B a grandi cellule, di alto grado o intermedio (circa il 40%) negli adulti immunocompetenti e dal linfoma plasmoblastico (PBL) nei pazienti immunocompromessi. L'invasione ossea della mandibola peggiora la prognosi. Nella classificazione WHO e REALE i linfomi sono divisi in 4 tipi principali: linfomi non dolenti, linfomi aggressivi, linfomi altamente aggressivi e un particolare gruppo di linfomi non dolenti e localizzati. Il sistema di stadiazione di Ann Arbor prevede quattro stadi della malattia. La maggior parte dei NHL della testa collo si trovano allo stadio IE. Un ulteriore suffisso descrive i sintomi sistemici: A: assenza di segni sistemici e B: inspiegabile perdita di peso > 10% o febbre o sudorazione notturna^{70,51}.

Trattamento

Le opzioni di trattamento per i linfomi del distretto testa collo si avvalgono della chemioterapia, radioterapia e associazione di entrambe. Alcuni AA propongono trattamento radioterapico per lo stadio I e quello in associazione chemioterapica per tutti gli altri stadi⁷¹.

Bibliografia

1. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial ed. St. Louis: Elsevier; 2009. Soft tissue tumors; pp. 507–70.
2. Gallesio C, Berrone. Review [Schwannoma located in the tongue. A clinical case report]. *S Minerva Stomatol.* 1992 Dec; 41(12):583-90.
3. Ying B, Zhu S, Qiao Y, Maimaiti A, Hu J, Zhang Y (2013) Surgical approaches for tongue schwannoma. *J Craniofac Surg* 24:e9–e11.
4. Ducic Y. Schwannoma of the floor of the mouth. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:144–6.
5. Kawakami R, Kaneko T, Kadoya M, et al. Schwannoma in the sublingual space. *Dentomaxillofac Radiol* 2004;33:259–61.
6. Ferner RE. Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective. *Lancet Neurol* 2007;6:340–51.
7. Kubota Y, Yanai Y, Kumamaru W, Mori Y. Multiple schwannomas in the oral floor: case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Sep;49(6):e33-5. doi: 10.1016/j.bjoms.2010.09.011. Epub 2010 Oct 15.
8. Kurup S, Thankappan K, Krishnan N, Nair PP. Intraoral schwannoma--a report of two cases. *BMJ Case Rep.* 2012 Jul 9;2012. pii: bcr1220115389. doi: 10.1136/bcr.12.2011.5389.
9. Marx RE, Stern D. Benign soft tissue tumors of mesenchymal origin. In: Bywaters LC, editor. *Oral and Maxillofacial Pathology: A Rationale for Diagnosis and Treatment.* Carol Stream: Quintessence Publishing Co, Inc; 2003. pp. 395–461.
10. Feany MB, Anthony DC, Fletcher CD. Nerve sheath tumours with hybrid features of neurofibroma and schwannoma: a conceptual challenge. *Histopathology* 1998;32:405–10.
11. Yamamoto N, Iwamoto M, Bessho H, Yamamoto M, Matsuzaka K, Shibahara T. Schwannoma derived from lingual nerve occurring in floor of mouth. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2013;54(3):163-9.
12. Kloepper HW, Krafchuk J, Derbes V, Burks J. Hereditary multiple leiomyoma of the skin. *Am J Hum Genet.* 1958;10:48–52.
13. Meher R, Varshney S. Leiomyoma of the nose. *Singapore Med J.* 2007;48:e275–6.
14. Gianluca S, Marini R, Tonoli F, Cristalli MP. Leiomyoma of oral cavity: Case report and literature review. *Ann Stomatol (Roma)* 2011;2:9–12.
15. Baden E, Doyle JL, Lederman DA. Leiomyoma of the oral cavity: A light microscopic and immunohistochemical study with review of the literature from 1884 to 1992. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1994;30B:1–7.
16. Alvarez E, Laberry MP, Ardila CM. Multiple oral leiomyomas in an infant: a rare case. *Case Rep Dent.* 2012;2012:804305. doi: 10.1155/2012/804305. Epub 2012 Jun 3.
17. Minni A, De Carlo A, Roukos R, Illuminati G, Cerbelli B. Angioleiomyoma of the oral cavity extended to submandibular space; an unusual tumor in an unusual deep-seated space: a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Oct;16 Suppl 4:134-7.

18. Ghizoni JS, Baroni EM, Baroni EJ, de Oliveira MT, Taveira LA, Pereira JR. Vascular leiomyoma in the oral cavity *Gen Dent*. 2013 Jan-Feb;61(1):e9-e11.
19. Enzinger FM, Lattes R, Torloni H. Geneva: World Health Organization; 1969. *Histological Typing of Soft Tissue Tumours*; pp. 30-1.
20. Cargini P, Fidanza F, Facente MV, Sgolastra F, Gatto R, Cutilli T. Gingival Myofibroma. A case report. *Eur J Paediatr Dent*. 2012 Mar;13(1):81-3.
21. Foss RD, Ellis GL. Myofibromas and myofibromatosis of the oral region: A clinicopathologic analysis of 79 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000;89:57-65.
22. Aiki M1, Yoshimura H2, Ohba S3, Kimura S4, Imamura Y5, Sano K6. Rapid growing myofibroma of the gingiva: report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Jan;72(1):99-105. doi: 10.1016/j.joms.2013.06.212. Epub 2013 Aug 12.
23. Kalkman E, Baxter G. Melanoma. *Clin Radiol* 2004;59(4):313-326.
24. Aguas SC, Quarracino MC, Lence AN, Lanfranchi-Tizeira HE. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(6):E265-271.
25. Desmond RA, Soong SJ. Epidemiology of malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003;83(1):1-29.
26. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I Review Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol*. 2007 Feb; 43(2):116-21.
27. Tucci R, Aburad De Carvalhosa A, Anunciação G, Daumas Nunes F, Dos Santos Pinto D Jr. Late diagnosis of a primary oral malignant melanoma: a case report. *Minerva Stomatol*. 2010 Jan-Feb;59(1-2):55-9.
28. Rogério-Oliveira Gondak, Rogério da Silva-Jorge , Jacks Jorge, Márcio-Ajudarte Lopes, Pablo-Agustin Vargas. Oral pigmented lesions: Clinicopathologic features and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2012 Nov 1;17(6):e919-24.
29. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Martos PL, Nam- Cha SH, Rodriguez-Campo FJ, Munoz-Guerra MF, Sastre-Perez J. Melanoma of the oral mucosa. Clinical cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2005;10(3):264-271.
30. Reddy BV, Sridhar GR, Anuradha CH, Chandrasekhar P, Lingamaneni KP. Malignant melanoma of the mandibular gingiva: a rare occurrence. *Indian J Dent Res*. 2010 Apr-Jun; 21(2):302-5.
31. Hicks MJ, Flaitz CM Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol*. 2000 Mar; 36(2):152-69.
32. Garzino-Demo P, Fasolis M, Maggiore GM, Pagano M, Berrone S Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004 Aug; 32(4):251-7.
33. Matsuoka K. Oral malignant melanoma detected after resection of amelanotic pulmonary metastasis. *Int J Surg Case Rep*. 2013;4(12):1169-72. doi: 10.1016/j.ijscr.2013.10.004. Epub 2013 Oct 17.
34. Pandiar D, Basheer S, Shameena PM, Sudha S, Dhana LJ. Amelanotic melanoma masquerading as a granular cell lesion. *Case Rep Dent*. 2013;2013:924573. doi: 10.1155/2013/924573. Epub 2013 Feb 25.

35. Pour MSH. Malignant melanoma of the oral cavity. *J of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences* 2007;4:44-51.
36. Rapini RP, Golitz LE, Greer RO Jr, Krekorian EA, Poulson T. Primary malignant melanoma of the oral cavity. A review of 177 cases. *Cancer.* 1985;55:1543-51.
37. M. Ishida, M. Iwai, K. Yoshida, A. Kagotani, H. Okabe. Signet-ring cell melanoma with sentinel lymph node metastasis: A case report with immunohistochemical analysis and review of the clinicopathological features. *Oncol Lett.* 2014 January; 7(1): 65-68. Published online 2013 November 7. doi: 10.3892/ol.2013.1669.
38. Devi P, Bhovi T, Jayaram RR, Walia C, Singh S. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J Oral Sci.* 2011 Jun; 53(2):239-44.
39. van der Waal R, van der Waal I. Oral non-squamous malignant tumors; diagnosis and treatment. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12(7):E486-491.
40. Meleti M, Leemans CR, Mooi WJ, Vescovi P, van der Waal I. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *Oral Oncol* 2007;43(2):116-121.
41. Symvoulakis EK, Kyrmizakis DE, Drivas EI, Koutsopoulos AV, Malandrakis SG, Skoulakis CE, Bizakis JG. Oral mucosal melanoma: a malignant trap. *Head FaceMed* 2006;2.
42. Hashemipour MS. Malignant melanoma of the oral cavity. *J Dent.* 2007;4:44-51.
43. Babburi S, Subramanyam RV, Aparna V, Sowjanya P. Intraoral malignant melanoma. *Niger Med J.* 2013 Jul;54(4):278-81. doi: 10.4103/0300-1652.119667.
44. Raman Preet Kaur Bhullar,1 Amandeep Bhullar,1 Srinivas S. Vanaki,2 R. S. Puranik,2 M. Sudhakara,3 and Mamata S. Kamat4 Primary melanoma of oral mucosa: A case report and review of literature. *Dent Res J (Isfahan).* 2012 May-Jun; 9(3): 353-356.
45. M. Governa, R.M. Dorizzi, A. Tambuscio, C. Monese, A. Ferrari, P. Rizzotti, D. Barisoni L'incremento della concentrazione sierica della proteina S-100 è un marcatore di metastasi nel melanoma maligno? Quattro anni di esperienza. *Riv Med Lab - JLM,* Vol. 5, N. 4, 2004.
46. M. Laus*, D. Crescenzi, A. Moretti, A. Croce. Diagnosis and treatment of head and neck sarcomas: personal experiences. *Journal of Cancer Treatment and Research* 2013; 1(1): 1-7 Published online July 20, 2013 doi: 10.11648/j.jctr.20130101.11.
47. Boffano P, Roccia F, Zavattoni E, Gallesio C, Cassarino E, Campisi P, Berrone S. The surgical management of a leiomyosarcoma of the submandibular gland in a 95-year-old patient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011 Dec;112(6):e34-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.04.040. Epub 2011 Aug 19.
48. Deepak Kumar J Nagpal, Prashant R Prabhu, Amisha Shah,1 and Sangeeta Palaskar Leiomyosarcoma of the buccal mucosa and review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2013 Jan-Apr; 17(1): 149.
49. Yadav R, Bharathan S. Leiomyosarcoma of the buccal mucosa: a case report with immunohistochemistry findings. *J Oral Sci.* 2008 Jun;50(2):215-8.
50. Lo Muzio L, Favia G, Farronato G, Piattelli A, Maiorano E. Primary gingival leiomyosarcoma. A clinicopathological study of 1 case with prolonged survival. *J Clin Periodontol.* 2002 Feb;29(2):182-7.

51. Mardinger O, Givol N, Talmi YP, Taicher S. Osteosarcoma of the jaw. The Chaim Sheba Medical Center experience. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;91:445–51
52. Domínguez-Malagón HR, González-Conde E, Cano-Valdez AM, Luna-Ortiz K, Mosqueda-Taylor A. Expression of hormonal receptors in osteosarcomas of the jaw bones: Clinico-pathological analysis of 21 cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jan 1;19(1):e44-8.
53. van den Berg H, Merks JH. Incidence and grading of cranio-facial osteosarcomas. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Sep 12. pii: S0901-5027(13)01065-5. doi: 10.1016/j.ijom.2013.06.017.
54. El-Mofty SK, Kyriakos M. Soft tissue and bone lesions. In: Gnepp DR, editor. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. pp. 560–3.
55. Bhadage CJ, Vaishampayan S, Kolhe S, Umarji H. Osteosarcoma of the mandible mimicking an odontogenic abscess: a case report and review of the literature. *Dent Update.* 2013 Apr;40(3):216-8, 221.
56. Arora P, Rehman F, Girish KL, Kalra M. Osteosarcoma of mandible: Detailed radiographic assessment of a case. 2013 Jul;4(3):382-5. doi: 10.4103/0976-237X.118355.
57. Lindquist C, Teppo L, Sane J, Holmstrom T, Wolf J. Osteosarcoma of mandible: Analysis of 9 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44:759–64.
58. Frei C, Bornstein MM, Stauffer E, Iizuka T, Buser D. Osteosarcoma of the maxilla and the maxillary sinus: A case report. *Quintessence Int.* 2004;35:228–33.
59. Akpolat N, Yildirim H, Poyraz K. Sacral chondroblastic osteosarcoma misdiagnosed as chondrosarcoma and chordoma. *Turk J Med Sci.* 2007;37:243–9.
60. Chaudhary M, Chaudhary SD. Osteosarcoma of jaws. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2012 May;16(2):233-8. doi: 10.4103/0973-029X.99075.
61. Elias Campo, Steven H. Swerdlow, Nancy L. Harris, Stefano Pileri, Harald Stein, and Elaine S. Jaffe. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood.* 2011 May 12; 117(19): 5019–5032. Prepublished online 2011 February 7. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050 PMID: PMC3109529.
62. Kolokotronis A, Konstantinou N, Christakis I, Papadimitriou P, Matiakis A, Zaraboukas T, et al. Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillo-facial region. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;99:303-10.
63. Ramani P, Ahmed S, Janaki VR. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2004 May-Jun;70(3):172-4.
64. Mark R. Darling, Karl K. Cuddy, Kamilia Rizkalla Hodgkin Lymphoma of the Oral Mucosa. *Head Neck Pathol.* 2012 December; 6(4): 507–510.
65. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92:519-25.
66. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al. The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer.* 2007;120:1-39.

67. Young GA, Iland HJ. Clinical perspectives in lymphoma. *Intern Med J.* 2007;37:478-84.
68. Söderholm AL, Lindqvist C, Heikinheimo K, Forssell K, Happonen RP. Non-Hodgkin's lymphomas presenting through oral symptoms. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1990;19:131-4.
69. Enrique A, Quesada JL, Lorente J, López D. Hodgkin and Non-Hodgkin lymphomas in otorhinolaryngology. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2004 Oct; 55(8):387-9.
70. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the international study lymphoma group. *Blood.* 1994;84:1361-92.
71. Shah GH, Panwar SK, Chaturvedi PP, Kane SN. *Indian J Med Paediatr Oncol.* 2011 Apr;32(2):76-81. doi: 10.4103/0971-5851.89776. Isolated primary extranodal lymphoma of the oral cavity: A series of 15 cases and review of literature from a tertiary care cancer centre in India.

LE NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DEL LABBRO

M. Cortese, P. Petrone, V. Laurendi, D. Petrone

Introduzione

Sebbene la maggior parte dei tumori delle labbra si sviluppino sul versante cutaneo e sul vermiglio ed abbiano origine dall'epitelio di rivestimento, non infrequenti sono le neoplasie che originano sul versante mucoso a spese delle strutture sottostanti: connettivo, ghiandole salivari accessorie, strutture vascolari e linfatiche. Questi tumori, pur essendo dal punto di vista epidemiologico abbastanza rari^{1,2,3,4,5}, sono estremamente importanti, sia dal punto di vista clinico che chirurgico, a causa dei cambiamenti morfologici e funzionali che determinano. Le neoplasie di questo distretto vengono solitamente considerate separatamente da quelle del cavo orale, pur rientrando nello stesso capitolo.

Il paradosso statistico è che se la cavità orale è facilmente accessibile per le biopsie delle lesioni sospette le diagnosi precoci sono poche; di conseguenza, il tasso di mortalità negli ultimi tre decenni e mezzo è rimasto elevato (oltre il 50%).

Probabilmente la scarsa frequenza di questi tumori influenza la diagnosi istopatologica per cui occorrono competenze elevate e metodiche di indagine impegnative: immunoistochimiche, molecolari (PCR, RT-PCR, ibridizzazione) e citogenetiche (FFPE-formalina fixed paraffin embedded e FISH-ibridazione in situ fluorescente) per permetterne il riconoscimento. La diversa origine embriogenetica delle labbra: labbro inferiore da due gemme mandibolari laterali e labbro superiore dalla gemma naso frontale e dai bottoni mascellari, così come la presenza nel labbro di una parte cutanea (labbro bianco) e di una parte mucosa (labbro rosso) spiega la diversa natura di una lesione neoplastica e giustifica pure la differente diffusione metastatica di una lesione insorta su una o sull'altra struttura. D'altro canto l'intima aderenza del rivestimento cutaneo al muscolo sottostante rende ragione della facile diffusione delle lesioni neoplastiche. Scopo della presente trattazione è la descrizione delle neoplasie maligne non epiteliali e pertanto tralascieremo la descrizione di tutte quelle lesioni che si originano dall'epitelio di rivestimento per soffermarci solo su quelle insorte sulle strutture ad esso sottostanti.

Derivano dai tessuti connettivali i sarcomi: i fibrosarcomi, i liposarcomi, i raiodomiosarcomi, i leiomiosarcomi, i neurosarcomi, gli angiosarcomi

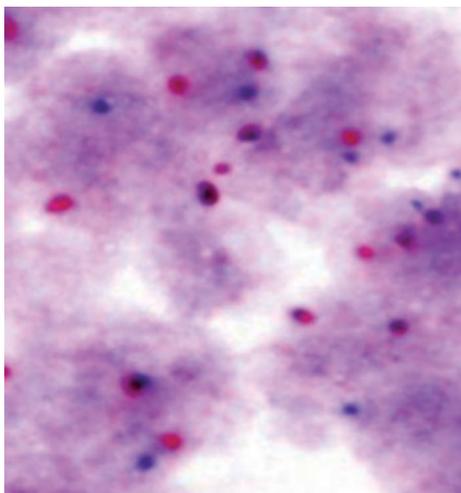


Fig. 1: FFPE



Fig. 2: FISH

ed i linfangiosarcomi. Originano dalle strutture ghiandolari salivari i carcinomi mucoepidermoidi, i carcinomi adenoidocistici, gli adenocarcinomi a cellule aciniche, il carcinoma su adenoma pleomorfo. Origina invece dai tessuti emolinfopoietici il linfoma non-HDGC diffuso a grandi cellule B che rappresenta oltre il 60% di tutti i linfomi NHDK del cavo orale, il linfoma a cell T^{6,7}, il linfoma mantellare (MCL), il linfoma della zona marginale extranodale MALT associato, il linfoma di Burkitt, il plasmocitoma extramidollare, l'istiocitosi a cellule di Langherans. Quanto al melanoma orale primario a carico del labbro, impropriamente è inserito in questo capitolo forse perché la sua rarità (i melanociti sono in questa sede inattivi e scarsi) non permette una valutazione in una casistica ben definita.⁸

Epidemiologia ed istopatologia

Il cancro delle labbra, considerato dal punta di vista epidemiologico unitamente a quello orale, si colloca al quindicesimo posto come incidenza (2,1% di tutte le neoplasie), con 3,8 nuovi casi/anno ogni 100.000 abitanti, con un rapporto uomo donna di 2/1.

Il tasso di mortalità è di 1,9 decessi ogni 100.000 abitanti ed anche in questo caso gli uomini sopravanzano le donne con una sopravvivenza più alta rispetto ai tumori di ogni altro distretto del cavo orale.^{9,10} La distribuzione mondiale di tale affezione trova un picco in alcuni paesi dell'Asia meridionale e dell'Europa centro-orientale, legato ad abitudini voluttuarie

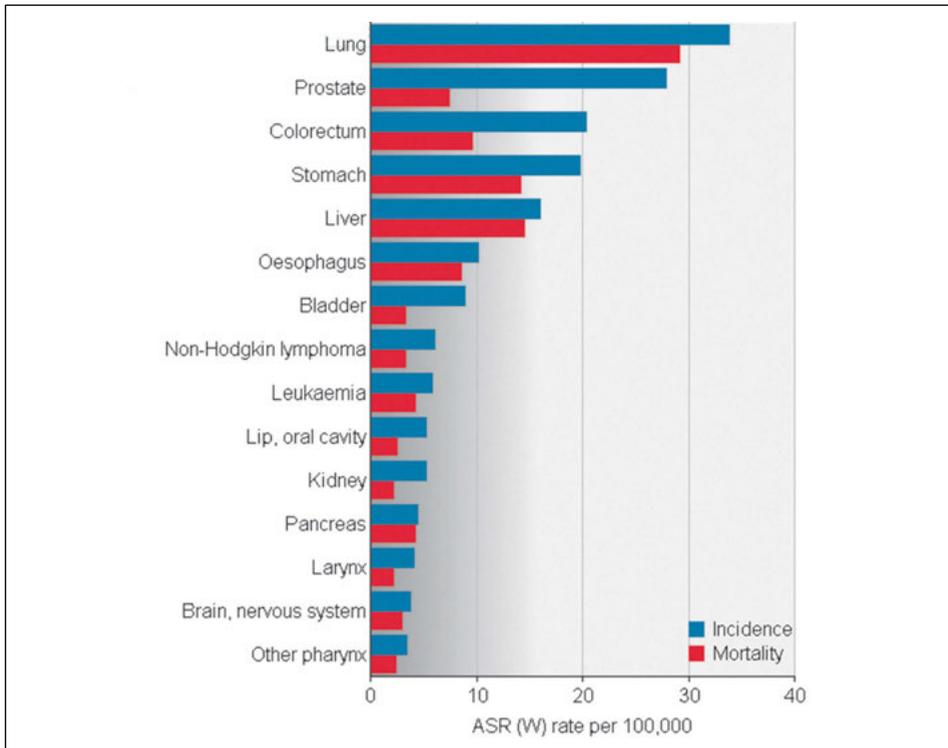


Fig. 3

come il fumo, l'alcol, la masticazione del betel; in India è al quarto posto d'incidenza tra tutte le neoplasie¹¹. I paesi a minore diffusione sono quelli africani e del Sud America¹².

I dati epidemiologici dimostrano inoltre un legame con l'età, infatti l'incidenza cresce con l'avanzare dell'età con la punta massima nella fascia di età superiore ai 75 anni^{13,14}.

I fattori di rischio rivelatisi particolarmente significativi per le forme di neoplasie epiteliali¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷ non appaiono correlabili alle forme non epiteliali. Per queste ultime, sebbene l'eziologia sia di fatto sconosciuta, è stato ipotizzato il coinvolgimento di fattori ambientali tossici (pesticidi, benzene, solventi), l'esposizione alle radiazioni o terapie immunosoppressive¹⁸ in pazienti trapiantati, così come patologie pregresse di ordine sistemico, quali le malattie autoimmuni come la sindrome di Sjögren¹⁹, l'amiloidosi²⁰⁻²¹ e le gammopatie monoclonali²². Ultimamente anche i virus di Epstein-Barr²³, l'HSV e l'HPV è stato ipotizzato possano avere un ruolo nello sviluppo di tumori del labbro, analogamente a quanto accade per il cavo orale.



Fig. 4: sarcoma.

Clinica

Dal punto di vista clinico le lesioni possono manifestarsi come ulcerazioni, in forma vegetante o infiltrante, non dolenti, a limiti sfumati, di consistenza dura ed infiltranti più o meno estesamente i tessuti circostanti; il loro colorito è vario dal rosso brunastro al violaceo ma talvolta possono apparire di colorito chiaro. A volte la neoplasia si sviluppa su un'area discheratosica o di pregressa precancerosi, rivestita da croste superficiali, facilmente asportabili, con sanguinamento minimo o nullo, a cui sottostà una tessuto duro infiltrante la muscolatura e facilmente sanguinante.

TUMORI CONNETTIVALI

Originano dalle diverse componenti connettivali i sarcomi che se si manifestano raramente nella cavità buccale lo sono ancor meno sulle labbra ed interessano indifferentemente sia il labbro superiore che quello inferiore. La maggior parte dei sarcomi si presentano sottoforma di noduli sottoepiteliali che possono ulcerarsi e diffondersi ai tessuti vicini. La diagnosi avviene essenzialmente attraverso l'indagine istologica ed immunoistochimica. La prognosi varia a seconda dell'istotipo, del grading e della stadiazione.

L'istiocitosi maligna si presenta sottoforma di noduli multipli che evolvono in ulcere, talora dolenti, capaci di facili recidive e metastasi.



Fig. 5: istiocitosi maligna.

Il sarcoma di Kaposi HIV-correlato si presenta con macule violacee multiple che si trasformano rapidamente in noduli dolenti, infiltranti i tessuti circostanti tanto da alterare le funzioni buccali. I pazienti affetti dalla malattia solitamente vanno incontro al decesso per altre cause, come le infezioni diffuse per compromissione del sistema immunitario.

TUMORI GHIANDOLARI

L'incidenza dei tumori maligni nelle ghiandole salivari minori delle labbra è piuttosto scarsa e si realizza più frequentemente a carico del labbro inferiore rispetto a quello superiore.²⁴⁻²⁵⁻²⁶⁻²⁷⁻²⁸⁻²⁹⁻³⁰ Solo Neville³¹, nella sua esperienza su 103 tumori del labbro, riferisce che l'84,5% interessavano il labbro superiore, mentre il 15,5% interessavano il labbro inferiore. Alcune casistiche (tab.1) riportano la prevalenza di carcinomi mucoepidermoidi, seguita dai carcinomi adenoidocistici e meno frequentemente dagli adenocarcinomi a cellule aciniche e dai carcinomi insorti su adenoma pleomorfo. Un interessante lavoro di Razavi²⁸ condotto su 4553 pazienti sottoposti a biopsia del cavo orale, riporta in 283 di essi la presenza di tumori maligni a livello del labbro, ad origine nel 17% dalle strutture ghiandolari salivari minori, sotto forma di carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoido-cistico ed adenocarcinoma. Incidenza pressochè simile è riportata da Gleeson²⁵ in uno studio riguardante 336 pazienti con tumori maligni del cavo orale con interessamento del labbro da parte di



Fig. 6: carcinoma adenoideocistico.

tumori ghiandolari nel 21% dei casi, con prevalenza di carcinomi adenoideocistici e di adenocarcinomi, meno frequentemente di carcinomi mucoepidermoidi e carcinomi insorti su adenomi pleomorfi.

Si presentano di solito come lesioni a lenta evoluzione, di colorito rosso bluastrò, indolenti, che vanno differenziate da un mucocele o da una cisti da ritenzione mucosa. Talvolta la lesione neoplastica produce parestesie del labbro dovute alla invasione perineurale³¹; ciò potrebbe giustificare la prognosi negativa pur in presenza di un tasso di sopravvivenza relativamente alto (circa il 70%) a 5 anni, ma a netta riduzione nel corso degli anni successivi³⁰⁻³²⁻³³⁻³⁴ per la tendenza alla facile recidiva, alla possibilità di metastasi nei linfonodi cervicali e più tardi, nel corso della malattia, anche a livello polmonare. In definitiva i carcinomi delle ghiandole salivari minori risultano più aggressivi rispetto agli analoghi a carico delle ghiandole salivari maggiori.

TUMORI DI ORIGINE EMATOLOGICA

Il **linfoma** è abbastanza raro nella casistica dei tumori a carico del labbro⁷. Nel suo studio Epstein³⁵ ha osservato, tra il 1969 ed il 1998, 361 casi di linfoma maligno del cavo orale e solo in 3 casi era interessato il labbro. Si presenta come una lesione ricoperta da mucosa integra, di colorito che varia dal rossastro al violaceo, di consistenza dura, lievemente dolente con eventuali parestesie locali ed a rapida crescita. I

	ELLIS (1991)	Waldron (1988)	EVESON & CAWSON (1985)
Tot. Casi	3355	426	336
Tumori Maligni			
Carcinoma mucoepidermoide	21,50%	15,30%	8,90%
Adenocarcinoma a cell. aciniche	3,50%	3,50%	1,80%
Carcinoma adenoidocistico	7,70%	9,40%	13,10%
Tumore misto maligno	1,70%	1,40%	7,10%
Adenocarcinoma polimorfo a basso-grado di malignità	2,20%	11,00%	-
Altri	12,10%	1,90%	15,2
Totale	48,70%	42,50%	46,40%

Tab. 1

pazienti presentano spesso rapida perdita di peso, astenia, sudorazioni notturne, febbre ed interessamento multiplo di linfonodi del collo a vari livelli. La maggior parte (85 % dei casi), sono linfomi a cellule B³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸ di piccole o grandi dimensioni, follicolari o diffusi e caratterizzati da comportamento maligno di grado intermedio. Il loro trattamento si differenzia dalle forme precedenti, destinate alla chirurgia, in quanto



Fig. 7: linfoma non Hdgk B cell.



Fig. 8: melanoma.

nelle forme ad alta o media aggressività si trattano con polichemioterapia da sola o associata a radioterapia; mentre quelle a basso grado di malignità di solito non sono trattate poichè la sopravvivenza a 10 anni resta comunque elevata.

MELANOMA

Nella forma orale primitiva a carico del labbro si manifesta raramente, rappresentando lo 0,5-1,5% dei melanomi in genere. Il melanoma del vermiglio del labbro è un'entità ancor più rara ma forse sottostimata a causa della sua confusione con altre lesioni pigmentate benigne: nevi pigmentati, efelidi, lentiggini.³⁹ Clinicamente si presenta come una lesione pigmentata piana o nodulare, spesso associata ad ulcerazione; caratterizzata da margini irregolari tendenti all'infiltrazione. È classificato in una forma lenticolare maligna (migliore prognosi), a diffusione superficiale (prognosi intermedia) e in forma nodulare (prognosi peggiore). La sede di manifestazione sembra essere solo sul labbro inferiore⁴⁰ e la precoce diffusione metastatica linfonodale sembra essere la regola. La diagnosi precoce è di fondamentale importanza per ridurre al minimo il rischio di diffusione ematogena, linfatica, perineurale e transduttale. Circa il 25% dei pazienti presenta metastasi linfonodali al momento della diagnosi e tale percentuale sale per lesioni di dimensioni superiori ai 5 mm di diame-

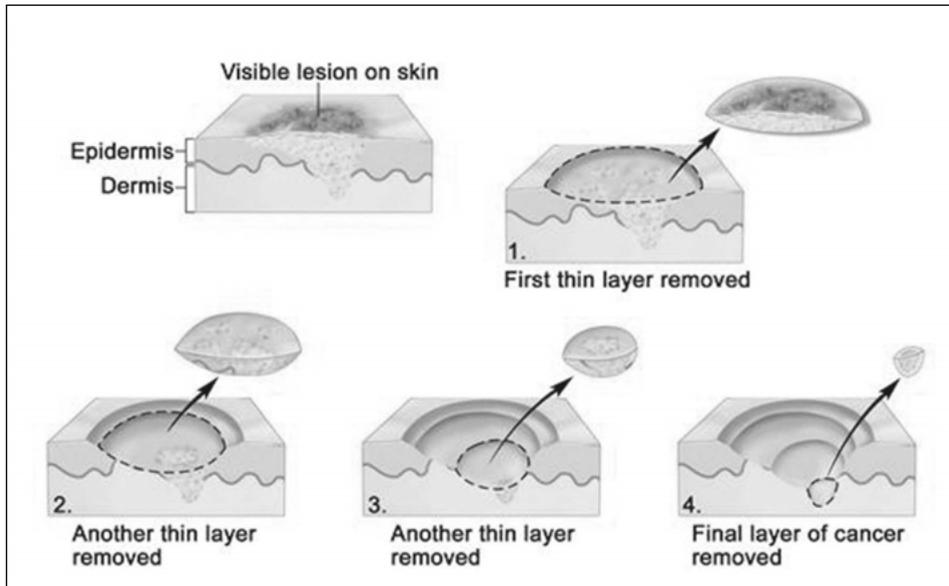


Fig. 9

tro. La diagnosi è fatta mediante biopsia e colorazione immunohistochemica per la ricerca degli antigeni HMB, Melan-A e proteina S-100.

IL TRATTAMENTO CHIRURGICO

Per il fatto che i tumori non epiteliali maligni del labbro originano spesso da strutture profonde giustifica la considerazione che la loro rimozione chirurgica non è semplice, in quanto il piano di clivaggio tra tessuto normale e anormale non è sempre evidente; per questo motivo occorrono ampie rimozioni di tessuto “visivamente” sano circostante la lesione. In linea di massima nei primi interventi di exeresi occorre mantenersi ad oltre 1 cm dal bordo visibile della lesione, negli eventuali reinterventi risulta utile l'utilizzo di metodi di ingrandimento per essere orientati nella rimozione. Utile la mappatura ed il controllo microscopico dei margini di resezione⁴¹ durante la seduta operatoria. Questo consente di verificare con precisione l'adeguatezza dell'asportazione del tumore prima di procedere alla riparazione chirurgica.

Inoltre il trattamento di queste lesioni deve essere efficace in prima istanza dato che una eventuale recidiva oltre che rendere il risultato più mutilante espone a diffusione neoplastica locale cutanea e linfonodale regionale. Inoltre gli interventi riparativi saranno selezionati in base alla sede ed alle dimensioni delle lesioni (vedi tab 2-3). Nelle piccole rimozioni viene utilizzata la plastica sec. Wedge o la plastica a V ed Y. Nelle grandi

Labbro superiore bianco	Labbro superiore rosso
Asportazione < 1/3	Asportazione > 1/3
Lembo di Webster, Lembo di Abbè, Lembo di Estlander	Lembo di Webster, Lembo di Karapandzic inverso
Lembo nasogenieno	Lembo nasogenieno
Innesto di cute totale	Lembo a ventaglio di Gillies

Tab. 2: Chirurgia riparatrice del labbro superiore

Labbro inferiore bianco		Labbro inferiore rosso
Asportazione < 1/3	>1/3 Asportazione < 2/3	Asportazione > 2/3
Sutura a V o W	Lembi eterolaterali di Abbè	Lembo di Webster
	Lembo "a gradini" di Johanson	Lembo di Karapandzic
Innesto di cute totale	Lembo "a ventaglio" di Gillies	

Tab 3: Chirurgia riparatrice labbro inferiore

rimozioni si utilizzano i flap di avanzamento della mucosa labiale, il flap di Abbè, Il flap di Estlander, la tecnica di Karapandzic o quella di Gilles (nasolabiale).

Flap di avanzamento della mucosa

FLAP DI ABBÉ

Consiste nella creazione di un peduncolo dal labbro superiore o inferiore irrorato dall'arteria labiale. Ideale per lesioni labiali che coinvolgono 1/3-2/3 del labbro e che non coinvolgono la commissura.

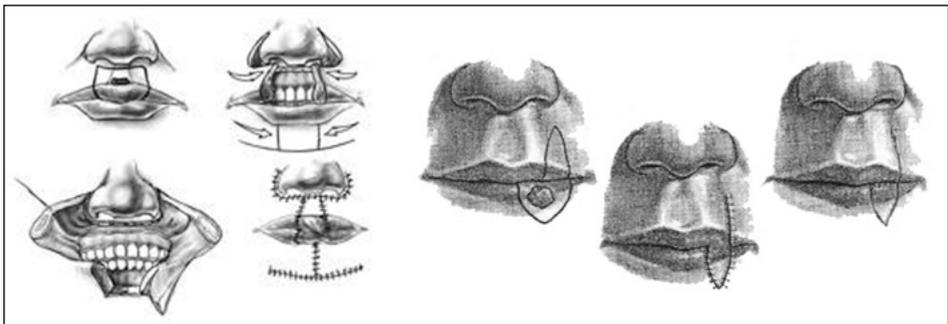


Fig. 10

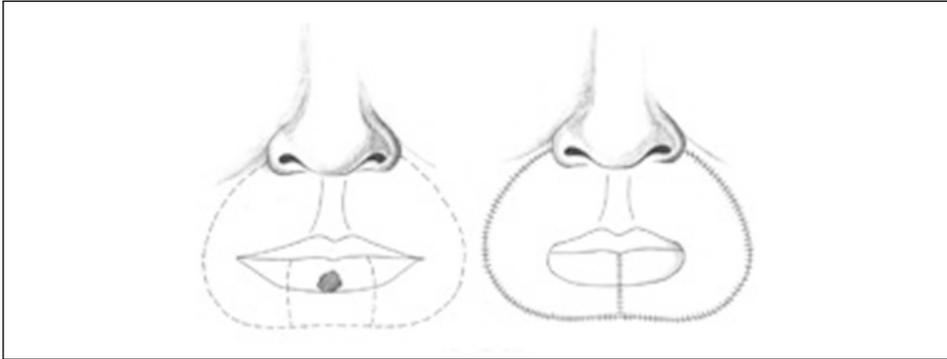


Fig. 11

FLAP DI ESTLANDER

Simile al flap di Abbé, si usa negli interessamenti della commissura.

FLAP DI KARAPANDZIC

Indicato per lesioni estese a meno di metà del labbro superiore e meno di 2/3 del labbro inferiore a tutto spessore. Ideale per i difetti di forma rettangolare della zona centrale del labbro inferiore.

FLAP DI GILLES (NASOLABIALE)

Flap di rotazione ed avanzamento

La rotazione del flap avviene attorno alla commissura per crearne una nuova. Ideale per lesioni del labbro superiore.

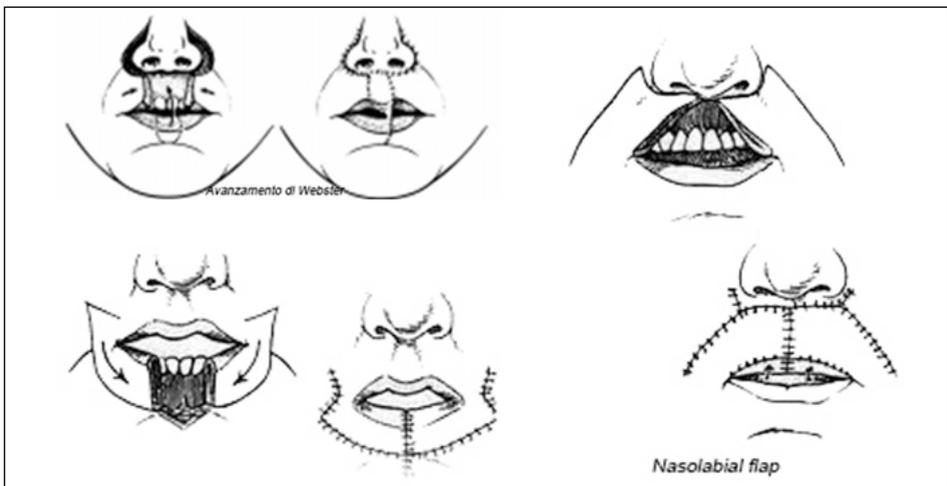
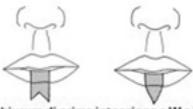
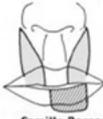
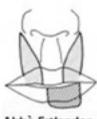
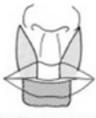
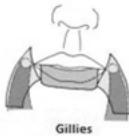


Fig. 12

Classificazione dei metodi ricostruttivi del labbro inferiore					
dimensione lesione	lesioni senza interessamento della commissura bucciale			lesioni con interessamento della commissura bucciale	
	lesioni mediali	lesioni laterali			
< 1/3 labbro	 <p>chiusura di prima intenzione a W e V</p>				
1/3 - 1/2 labbro	 <p>Camille-Bernard</p>	 <p>Abbè-Estlander</p>	 <p>Estlander</p>	 <p>DAO flap</p>	 <p>Estlander modif.</p>
1/2 - 2/3 labbro	 <p>Camille-Bernard</p>	 <p>DAO flap</p>		 <p>DAO flap</p>	 <p>Estlander modif.</p>
2/3 e tutto labbro	 <p>Gillies</p>				 <p>lembo libero e di mm. temporale</p>

DAO flap: depressor anguli oris flap microtitanio

 lesione
  flap
  muscolo

Tab. 4

Nella tabella 4 sono rappresentate le tecniche ricostruttive più in uso.

Il problema dello svuotamento

Considerando che drenaggio venoso e drenaggio linfatico seguono lo stesso percorso e che nei due labbri hanno medesima direzione, si giustifica la simile diffusione metastatica linfonodale. Per il labbro superiore il deflusso è obliquo e in direzione della vena facciale per raggiungere i linfonodi sottomascolari e quindi quelli sottodigastrici, per il labbro inferiore, la metà mediana drena verso i linfonodi sottomentonieri a livello del triangolo interdigastrico, le parti laterali seguono anch'essi la via sottomascolare e sottodigastrica⁴². La ricerca di adenopatie può limitarsi quindi a queste regioni ed altrettanto dicasi per l'atto chirurgico. Se si considera inoltre che la percentuale di adenopatie metastatiche iniziali in pazienti con lesioni T1 e T2 è stimata al di sotto del 10%, per salire al 18% nelle lesioni della commissura labiale e negli stadi avanzati di malattia, si comprende facilmente la condotta "attendista" che accompagna il trattamento chirurgico dei linfonodi del



Fig. 13

collo. La maggior parte degli Autori raccomanda pertanto nei pazienti T1, T2, N0, un semplice controllo con metodica “wait and see”, nei pazienti N+ una dissezione linfonodale selettiva sottomentoniera-sottomascellare-sottodigastrica e sopraomioidea (livelli I-II-III). Il dubbio si pone se lo svuotamento debba essere uni o bilaterale. La maggior parte degli Autori concorda sullo svuotamento unilaterale e dallo stesso lato della lesione per pazienti N1 da tumori in stadio non avanzato ed a basso grado di malignità, svuotamento bilaterale e del comparto centrale per pazienti N2-N3 se omolaterali alla lesione e per tutti gli N+ se controlaterali alla lesione. In caso di invasione linfonodale, istologicamente documentata, allo svuotamento deve seguire una radioterapia complementare.

Il ruolo della radioterapia

La radioterapia esterna applica raggi X o gamma, generati da acceleratori lineari e unità di telecobaltoterapia, nella sede del tumore. Oggi è meno utilizzato l’irraggiamento interstiziale definito “radioterapia interna o bra-

chiterapia” che consiste nell’applicazione di materiale radioattivo, iridio cobalto o cesio, inseriti nel tumore sotto forma di fili, aghi o semi⁴³⁻⁴⁴.

La radioterapia con fotoni ad alte dosi di radiazioni, 50-75Gy, avente scopo di radicalità o palliazione ha un utilizzo più ampio e può essere utilizzata in via esclusiva od in associazione alla chirurgia. La si utilizza da sola nel trattamento radicale dei linfomi in stadio iniziale. È altresì indicata in tutti quei tumori che mostrano caratteristiche localmente aggressive, in presenza di invasione perineurale o di infiltrazione dei tessuti molli. La radioterapia a fotoni ad intensità modulata della dose (IMRT) è una modalità tridimensionale con vantaggi nella somministrazione della dose distribuita a volumi irregolari che consentono il risparmio delle strutture viciniori. Questa metodica consente inoltre il trattamento in fase unica senza campi aggiuntivi ed offre la possibilità di irradiare con dosi maggiori le aree a rischio tumorale elevato e con dosi minori quelle a rischio basso o intermedio. Quest’ultima caratteristica è ulteriormente accentuata con l’evoluzione della IMRT con la VMAT che modula l’intensità dell’irraggiamento secondo piani ad archi multipli angolati, con conseguente miglioramento della distribuzione della dose e minore interessamento dei tessuti normali. La radioterapia postoperatoria è invece indicata nei casi ad alto rischio di recidiva loco regionale e viene somministrata nei pazienti in cui dopo l’intervento chirurgico è sospettata la presenza di malattia residua e comunque in tutti quei soggetti che hanno subito un intervento chirurgico per recidiva di malattia o in caso di metastasi linfonodali istologicamente dimostrate. È noto che i pazienti trattati con chirurgia combinata a RT hanno prognosi migliore⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹. La radioterapia palliativa è infine utilizzata nei tumori inoperabili al fine di alleviare il dolore e ritardarne la progressione⁵⁰.

La radioimmunoterapia, generalmente ben tollerata per gli scarsi effetti collaterali, viene proposta in pazienti che non possono ricevere terapie aggressive. In Italia è disponibile un solo tipo di radioimmunoconiugati (rituximab con ittrio90), la cui somministrazione è approvata per i linfomi indolenti follicolari in recidiva oppure in prima linea come consolidamento dopo chemioterapia.

Il ruolo della chemioterapia

È ancora discusso se la chemioterapia possa avere un ruolo determinante nella gestione di questi tumori o se riveste solo un ruolo palliativo. Certo che l’associazione radio-chemioterapia è dimostrato avere migliore controllo della malattia, sia che questa venga somministrata con unico farmaco⁵¹ che in regime di polichemioterapia⁵²⁻⁵³.

I protocolli polichemioterapici come il CHOP (ciclofosfamida, adriammina, vincristina, prednisolone) o farmaci singoli come il cisplatino, il 5-fluorouracile, doxorubicina ed il platinel sono i più utilizzati; ad essi si sono affiancati negli ultimi anni anche farmaci immunosoppressori come il ganciclovir e gli anticorpi monoclonali anti cellule-B e rituximab per i tumori linfoproliferativi derivati dalla linea cellulare B¹⁷.

I protocolli con farmaci singoli come cisplatino, 5-fluorouracile, metotrexate, bleomicina, carboplatino, taxani hanno tassi di risposta compresi tra il 10 e 25% ma durata di risposta breve: 2-3 mesi; la polichemioterapia (più utilizzata è il CDDP+5Fu) ha tassi di risposta superiore ma la sopravvivenza rimane bassa: 31-32%. I taxani in associazione a CDDP+5Fu migliorano la sopravvivenza anche se indici prognostici sfavorevoli sono comunque i pregressi trattamenti eseguiti, lo stadio avanzato di malattia, la performance status scadente e le comorbidità⁵⁴⁻⁵⁵.

Gli anticorpi monoclonali sono specifici per i linfomi di derivazione B linfocitaria ed utilizzano isotopi radioattivi che si legano alle cellule tumorali tramite l'anticorpo che le riconosce e successivamente le distruggono grazie alla componente radioattiva. Il radioimmunocongiugato consente di raggiungere e trattare contemporaneamente e con grande efficacia multiple localizzazioni di malattia; inoltre è in grado di rintracciare focolai di cellule neoplastiche in uno stadio in cui non siano documentabili con le metodiche standard di diagnostica strumentale. La radioimmunoterapia è generalmente ben tollerata e gli effetti collaterali sono molto rari, tanto che in alcuni casi viene proposta a pazienti che non possono ricevere terapie aggressive. In Italia è disponibile un solo tipo di radioimmunocongiugato (ibritumomab tiuxetano: combinazione di anticorpo anti-CD20 rituximab con ittrio90) la cui somministrazione è approvata per i linfomi indolenti follicolari in recidiva oppure in prima linea come consolidamento dopo chemioterapia.

Nessuno studio finora è stato in grado di determinare se la chemioterapia prolunga il tempo di sopravvivenza, ma è chiaro che in una grande percentuale di casi inoperabili si realizza la regressione temporanea della malattia anche a scopo palliativo⁵³.

Bibliografia

1. Moore Sr, Johnson nW, Pierce Am, et al. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral dis* 1999; 5: 185-195
2. Mashberg A, Samit A (1995) Early diagnosis of symptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 45:328-351
3. Johnson NW. A global view of the epidemiology of cancer of oral cancer. In *Oral Cancer: Detection of Patients and Lesions at Risk*, ed. Johnson. N.W. 1991. Ch.1. Cambridge
4. Sargeran K, Murtomaa H, Safavi SM, Vehkalahti MM, Teronen O. Survival after diagnosis of cancer of the oral cavity. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008 Apr;46(3):187-91.
5. Daftary DK, Murti PR, Bhonsle RB, Gupta PC, Mehta FS, Pindborg JJ. Risk factors and risk markers for oral cancer in high incidence areas of the world. In *Oral Cancer*: 1991.
6. Spencer Kemp, George Gallagher. Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* Volume 105, Issue 2, February 2008, Pages 194-201
7. Charalambos C. Solomides, MD. Lymphomas of the oral cavity: Histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Human Pathology*, Vol 33, Issue 2, February 2002, 153-157
8. Laskaris, *Pocket Atlas of Oral Diseases* 2006, pg 94-95
9. Globocan 2008, International Agency for research on Cancer-WHO. URL settembre 2013
10. Parkin DM; Bray F, Ferlay J, Pisani P (Mar-Apr 2005). Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. (John Wiley & Sons) 55(2): 74-108
11. India estimated cancer incidence, all ages: both sexes in «Globocan 2008», International Agency for research on Cancer-WHO
12. Jemal A; Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D (Mar-Apr 2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. (John Wiley & Sons) 61(2): 69-90
13. World Both Sexes estimated incidence by age in «Globocan 2008», International Agency for research on Cancer-WHO.
14. Gli andamenti temporali della patologia oncologica in Italia: dati del Registro tumori (1986-1997), Associazione italiana dei registri tumori (AIRTUM)
15. Zygogianni A. G., Kyrgias G, Karakitsos P, Psyrris A, Kouvaris J, Kelekis N, Kouloulis V (6 gennaio 2011). Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncology* 3
16. Rodriguez T., Altieri A, Chatenoud L, Gallus S, Bosetti C, Negri E, Franceschi L, Levi F, Talamini R, La Vecchia C (febbraio 2004). Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncology* 40: 207-213
17. Rosenquist K (2005). Risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Swed Dent J Suppl* (179): 1-66

18. Chen C, Akanay-Diesel S, Schuster FR, Klee D, Schmidt KG, Donner BC. An unusual manifestation of post-transplant lymphoproliferative disorder in the lip after pediatric heart transplantation. *Pediatr Transplant*. 2012 Nov;16(7):E320-4
19. Keszler A, Adler LI, Gandolfo MS, Masquijo Bisio PA, Smith AC, Vollenweider CF. MALT lymphoma in labial salivary gland biopsy from Sjögren syndrome: importance of follow-up in early detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013 Mar;115
20. Gabali A, Ross CW, Edwards PC, Schnitzer B, Danciu TE. Pediatric extranodal marginal zone B-cell lymphoma presenting as amyloidosis in minor salivary glands: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2013 Apr;3514.
21. Flaig MJ, Ihrler S. Sjögren-associated MALT-type lymphoma of labial salivary glands: rare constellation with amyloidosis and IgM-paraproteinemia. *Pathologe*. 2009 Nov;30(6):442-5
22. Ryu M, Han S. Pediatric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of lip: a case report and literature review *Oral surgery, Oral Medicine, Oral Radiology and Endodontology* vol. 107, issue 3, march 2009, pages 393-7
23. Charalambos C, Solomides, MD. Lymphomas of the oral cavity: Histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. *Human Pathology, Volume 33, Issue 2, February 2002, Pages 153-157*
24. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *J Pathol*. 1985 May;146(1):51-8
25. Gleeson M. Malignant Salivary tumours. In Scott Brown's Otolaryngology, 6th edition, Butterworth- Heinemann, Oxford 1997
26. Bal M.S., Prabhkar B.R., Kapur K. Tumours of salivary gland s- a report of 154 cases. *Indian Journal of Otolaryngology and Neck Surgery* Volume 2 ,n°4, December 1993
27. Spiro RH, Dubner S, Salivary gland tumors. *Current Opin Oncol* 1990; 2:589-95
28. S. M. Razavi DDS, MS*, S. Sajadi DDS** Epidemiological Study of Oral and Perioral Cancers in Isfahan *Dental Research Journal* Vol. 4, No. 1, Spring-Summer 2007: 18-25
29. Waldron CA, el-Mofty SK, Gnepp DR.. Tumors of the intraoral minor salivary glands: a demographic and histologic study of 426 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1988 Sep; 66(3): 323- 333
30. Ellis GL, Wiscovitch JG. Basal cell adenocarcinomas of the major salivary glands. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1990 Apr;69(4):461-9.
31. Neville BW, Damm DD, Weir JC, Fantasia JE. Labial salivary gland tumors. *Cancer*. 1988 May 15;61(10):2113-6
32. van der Wal JE, Snow GB, van der Waal I. Intraoral adenoid cystic carcinoma. The presence of perineural spread in relation to site, size, local extension, and metastatic spread in 22 cases. *Cancer* 1990; 66(9):2031-3.
33. Kakarala K, Bhattacharyya N. Survival in oral cavity minor salivary gland carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:122
34. Lopes MA, Santos GC, Kowalski LP. Multivariate survival analysis of 128 cases of oral cavity minor salivary gland carcinomas. *Head Neck* 1998;20:699

35. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: a population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001 Nov;92(5):519-25
36. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Oral & maxillofacial pathology.* 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2002. p. 356, 376–80, 420–30, 480–90, 517–24, 574–80, 582–3.
37. MR. Zarei, G. Chamani, MS. Hashemipoor, A. Haghdoost, An Epidemiologic study of Oral and Pharyngeal Nonsquamous Cell Malignant Tumors in Kerman province, Iran *Journal of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (2007; Vol: 4, No.1)*
38. Bombeccari GP, Guzzi G, Ruffoni D, Gianatti A, Mariani U, Spadari F. Mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma of the lower lip in a child. *J Pediatr Surg.* 2011 Dec;46(12):2416
39. Van Wingerden JJ, De Visscher JG, Raubenheimer EJ. Primary malignant melanoma of the vermilion of the lip. *S Afr J Surg.* 2007 May;45(2): 66-8, 70
40. Medina JE, Ferlito A, Pellitteri PK, A current management of mucosal melanoma of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2003 Jun;83(2):116-22
41. Gross, Kenneth Gary; Steinman, Howard K.; Rapini, Ronald P. (1999). *Mohs Surgery: Fundamentals and Techniques.* Saint Louis: Mosby. pp.193–203.
42. Spriano G. Gli svuotamenti linfonodali del collo nei carcinomi cervico-cefalici. *Atti XXIII Convegno Nazionale di Aggiornamento AOOI.* 1999
43. Mazaron JJ et al. (2009). GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiotherapy and Oncology* 91 (2): 150-156
44. Schoenfeld JD, Sher DJ, Norris CM Jr, Haddad RI, Posner MR, Balboni TA, Tishler Salivary gland tumors treated with adjuvant intensity-modulated radiotherapy with or without concurrent chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82 (1):308-14.
45. Cianchetti M, Sandow PS, Scarborough LD, Morris CG, Kirwan J, Werning JW, Mendenhall WM. Radiation therapy for minor salivary gland carcinoma. *Laryngoscope.* 2009 Jul;119 (7):1334-8
46. Garden AS, Weber RS, Ang KK, Morrison WH, Matre J, Peters LJ. Postoperative radiation therapy for malignant tumors of minor salivary glands. Outcome and patterns of failure. *Cancer.* 1994 May 15;73 (10):2563-9.
47. Salgado LR, Spratt DE, Riaz N, Romesser PB, Wolden S, Rao S, Chin C, Hong JC, Wong R, Lee NY. Radiation Therapy in the Treatment of Minor Salivary Gland Tumors. *AmJClin Oncol.* 2013 Feb 20
48. Bell RB, Dierks EJ, Homer L, Potter BE. Management and outcome of patients with malignant salivary gland tumors. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jul;63 (7):917-28.
49. Zeidan YH, Shultz DB, Murphy JD, An Y, Chan C e coll. Long-term outcomes of surgery followed by radiation therapy for minor salivary gland carcinomas. *Laryngoscope.* 2013 Apr 1.
50. Spiro RH. The management of salivary neoplasms: an overview. *Auris Nasus Larynx.* 1985;12 Suppl 2: 122-7.

51. Suen JY, Johns ME. Chemoterapy for salivary gland cancer. *Laryngoscope* 1982;92:235-9
52. Schramm VL, Srodes C, Myers EN, Cisplatin therapy for adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol* 1981; 107:739-41
53. Licitra L, Marchini S, Spinazzè S, Rossi A, Rocca A. Cisplatin in advanced salivary gland carcinoma. *Cancer* 1991;68:1874-7
54. Forastiere A, Koch W, Trotti A; Head and neck cancer. *NEJM* 2001; 345: 189-1900
55. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F; Randomized comparison of cisplatin, methotexate, bleomycin and vincristine(CABO) versus cisplatin and 5-fluororacil(CF) versus cisplatin in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2005; 23(15): 3562-7

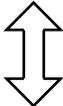
TUMORI MALIGNI NON EPITELIALI DEL PALATO

A. Palumbo, M. De Benedetto

Le neoplasie maligne non epiteliali del palato rappresentano una entità eterogenea di tumori non inquadrabili in un'unica categoria in quanto l'origine etiopatogenetica è differente a seconda del tessuto interessato. Le neoplasie primitive non odontogene del cavo orale vengono classificate in vario modo dai diversi Autori. Ad esempio, alcuni fanno rientrare tra le neoplasie non epiteliali quelle a carico delle ghiandole salivari minori¹, altri le escludono² in quanto considerate sempre di natura epiteliale. A tal proposito l'OMS raccomanda questo tipo di classificazione:

- Tumori maligni dell'epitelio pavimentoso
- Tumori maligni dell'epitelio ghiandolare
- Tumori maligni dei tessuti molli
- Tumori del sistema dei melanociti
- Tumori del tessuto osseo
- Tumori ad istogenesi incerta
- Tumori non classificabili.

In questo capitolo verranno escluse le neoplasie epiteliali in genere e verranno prese in considerazione le forme che originano dai rimanenti tessuti. Il cancro del cavo orale rappresenta il 2,1% di tutte le neoplasie. È anche noto che circa il 90% di detti tumori sono rappresentati dal carcinoma squamocellulare o spinocellulare. Il rimanente 10% riguarda i tumori non epiteliali che presentano delle caratteristiche peculiari, sia dal punto di vista etiopatogenetico, clinico, diagnostico e terapeutico, sia dal punto di vista prognostico. Sulla base di quanto detto, tra gli istotipi non epiteliali distinguiamo:

TUMORI NON EPITELIALI SOLIDI		Sarcomi ossei Sarcomi delle parti molli
TUMORI NON EPITELIALI SEMISOLIDI		Linfomi di H e NH Melanomi

SARCOMA

È un tumore raro, rappresenta l'1% di tutti i tumori nell'adulto e il 15% di tutti i tumori nel bambino. Origina dal tessuto connettivo e colpisce nervi, muscoli, grasso, articolazioni, ossa. La forma più frequente in assoluto è il sarcoma di Kaposi che è una neoplasia multifocale che origina dalla proliferazione delle cellule endoteliali e che colpisce, oltre la cute, le mucose e i visceri. Nella genesi di questa lesione possono avere un ruolo anche dendrociti sottomucosi o del derma, macrofagi, linfociti e, forse, mast-cellule. I fattori che influiscono in maniera determinante nell'insorgenza della malattia sono:

- predisposizione genetica (fattori genetici e razziali)
- influenze ambientali in differenti aree geografiche
- alterazioni immunitarie (immunodepressione).

PATOGENESI

La patogenesi del SK è indubbiamente legata alla immunodepressione. Fino a qualche tempo fa, il SK era raro nel mondo occidentale, ma poi vi è stata una vera e propria epidemia in seguito alla comparsa dell'infezione da HIV e di gravi forme di immunodepressione indotte farmacologicamente. Anche nei soggetti trapiantati, infatti, la prevalenza del SK sembra essere più alta che nella popolazione immuno-competente. È associato ad una conta di linfociti $< 200/\text{mm}^3$.

Un altro fattore determinante per l'insorgenza della neoplasia è costituito dalle infezioni, soprattutto virali³. Un herpes virus umano, individuato recentemente e noto come HHV8, è stato fortemente associato al SK. La recente identificazione di sequenza del DNA dell'HHV8 (detto anche KSHV), nelle cellule fuse endoteliali del SK, suggerisce una eziologia virale⁴. Esiste una correlazione positiva tra il riscontro di elevati livelli di siero-reattività HHV8 e il rischio di sviluppare la malattia nel sesso maschile. Questo virus avrebbe un ruolo significativo nel determinare e/o sostenere la patologia, attraverso un'alterazione delle citochine e dei fattori di crescita rilasciati localmente. La modalità di trasmissione di HHV8 è ancora sconosciuta, anche se è più alta l'incidenza del SK negli omosessuali maschi con AIDS rispetto agli eterosessuali⁵. Ciò ha suggerito una possibile trasmissione sessuale, ipotesi avvalorata dal fatto che la localizzazione più frequente è rappresentata dal cavo orale in questi pazienti omo o bisessuali con scarse o nulle difese immunitarie. D'altronde, in uno studio retrospettivo condotto in 10 anni sulla popolazione dello Zimbabwe, che è risaputo a più alto tasso di incidenza di diffusione dell'HIV, è stata riscontrata la presenza del SK in quasi il 60% dei soggetti HIV positivi con una localizzazione a livello del palato del 70,2% rispetto alle altre localizzazioni, con

netta prevalenza del sesso maschile (2:1) e un'età compresa tra i 30 e i 34 anni, per i maschi, e tra i 25 e i 29 anni, per le donne, tanto che in questo paese simile neoplasia ha superato nettamente la percentuale del OSCC⁶. Inoltre, studi molto più recenti hanno confermato la netta relazione tra infezione da HIV e SK con altrettanta netta prevalenza della localizzazione palatale che spesso rappresenta l'esordio dell'HIV^{7,9}. In un altro studio pure recente è stato discusso il caso di un paziente HIV negativo con SK della giunzione palatale in cui l'istologia ha riscontrato una positività all'HHV8. La lesione, però, era unica e quindi trattata chirurgicamente con successo⁸. Oltre al fattore immunitario, sembra giocare un ruolo importante anche la posizione geografica come il profilo genetico in termini di predisposizione. In realtà il SK è frequente nel bacino del mediterraneo (Italia, Grecia), nell'Europa Orientale (Ebrei) e in quella settentrionale (Norvegia e Svezia). In queste aree il rapporto maschi-femmine è di 10:1 anche se la neoplasia sembra avere un decorso più grave e rapidamente evolutivo nel sesso femminile⁹. Per quanto riguarda i pazienti immunodepressi farmacologicamente, sembra che la Ciclosporina A, molto usata nei trapianti renali, abbia un ruolo fondamentale nel determinismo della malattia⁹. In definitiva, l'infezione virale HIV e/o HHV8 favorirebbe la liberazione di mediatori chimici in grado di iniziare la proliferazione di una cellula endoteliale indifferenziata che, a sua volta, produrrebbe una serie di citochine in grado di favorire la sua espansione proliferativa, nonché la neoangiogenesi e, parallelamente, l'attivazione di fibroblasti con richiamo di cellule infiammatorie. L'insieme di questi eventi è responsabile dello sviluppo della tipica lesione del SK con la segnalata predilezione della sede palatale in rapporto alle abitudini sessuali⁹.

CLINICA

Clinicamente si distinguono 4 forme di SK:

1. **Forma "classica"** (sporadica): fu quella descritta per la prima volta nel 1872 da Kaposi. Le localizzazioni nodali sono prevalentemente cutanee.
2. **Forma "africana"** (endemica): tipica dell'Africa centrale e colpisce prevalentemente bambini e giovani adulti. Si presenta sotto varie forme.
3. **Forma "iatrogena"**: secondaria a trattamenti immunosoppressori in pazienti trapiantati. Le localizzazioni orali sono molto frequenti.
4. **Forma "epidemica"**: chiamata così perché associata all'infezione da HIV. Attualmente e nei Paesi evoluti la malattia si osserva nel 23% dei pazienti con AIDS. Il rapporto M/F è di circa 20:1. Ha un andamento aggressivo e porta a morte entro 1 o 2 anni. La localizzazione palatale è la forma più frequente.



Fig. 1: Fonte: atlante dermatologico.it.

Le lesioni orali sono quindi caratteristiche della forma epidemica e sono indice di una infezione da HIV avanzata. Solitamente, i pazienti presentano una quota di linfociti CD4+ < 200/mm³. Le lesioni orali compaiono nel 22% dei casi come prima e, talvolta, unica manifestazione clinica della malattia, mentre nel 45% dei casi sono associate a lesioni cutanee e/o viscerali. Le lesioni, singole o multiple, si localizzano nel 95% dei casi a livello del palato duro, raramente in zona mediana. La lesione iniziale si presenta come una macula o una chiazza rotondo ovoidale, di colore rosso violaceo, nerastra o blu-stra non rilevata. Vi è quindi una caratteristica sequenza temporale delle lesioni che, inizialmente, sono piatte e con il tempo diventano lesioni esofitiche nodulari scure e, in alcuni casi, possono ulcerarsi. Le lesioni orali, prima di ulcerarsi, sono asintomatiche; poi, nei casi avanzati, possono comparire dolore, bruciore, sanguinamento e spesso sovrainfezione batterica di difficile eradicazione. In realtà, specie nel cavo orale, insieme al sarcoma possono coesistere candidosi, leukoplachie, gengiviti e parodontopatie avanzate. A livello del distretto testa-collo il SK, sotto forma nodulare, si localizza anche a livello della punta del naso, sulla fronte, sul padiglione auricolare, sul collo e sulla regione orbitaria^{10,11}.



Fig. 2: Fonte: dentalcare.it.

Frequentemente le manifestazioni cliniche sono precedute o accompagnate da astenia, febbre, perdita di peso, linfadenopatie superficiali, infezioni opportunistiche e altre neoplasie.

Vediamo in figura 1 una immagine del SK in paziente con AIDS con le classiche macule palatali violacee in fase di esordio.

Mentre nell'immagine successiva (Fig. 2) si può vedere una papula rilevata, sempre del palato duro in procinto di ulcerarsi.

ISTOLOGIA

È generalmente accettato che il quadro istologico del SK, in corso di infezione da HIV, non è distinguibile da quello delle altre forme di SK. Esso origina dalle cellule endoteliali le quali reagiscono alle colorazioni immunostochimiche per i markers CD31 e CD34. Nelle fasi precoci di sviluppo (pre-sarcomatose) è presente una proliferazione angiomatosa (vascolare) con la formazione di spazi vascolari, a fessura (vasi con pareti sottili e morfologia irregolare) e la presenza di un infiltrato mononucleato perivascolare (linfociti e plasmacellule). Nelle fasi intermedie, le alterazioni angiomatoidi sono più diffuse e sono presenti spazi vascolari irregolari insieme ad una proliferazione perivascolare di cellule fusiformi (spindle cells) e angolari. Nelle fasi più tardive, l'aspetto è sempre più dominato dalla proliferazione di cellule fusiformi angolari e le mitosi diventano più numerose.

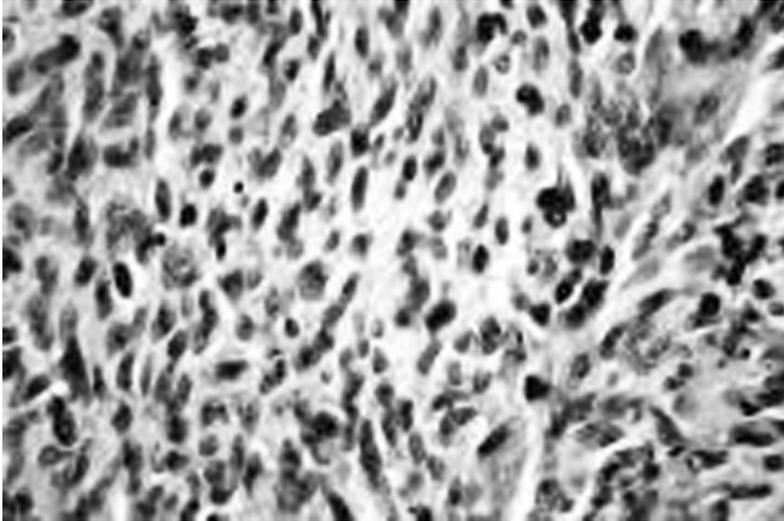


Fig. 3: Fonte: Neuroscienze – Dizionario della Salute.

Altre componenti del quadro istologico sono:

- presenza di stravasi di eritrociti
- depositi di pigmento emosiderinico e macrofagi carichi di pigmenti ematici
- infiltrato infiammatorio mononucleato.

Le lesioni iniziali (**macule piane**) sono localizzate a livello della lamina propria e consistono in una proliferazione vasale con formazione di vasi atipici. Nelle lesioni tardive (**noduli**) c'è un diffuso interessamento della lamina propria. In queste lesioni è presente una florida proliferazione di cellule affusolate con pochi spazi vascolari atipici. I globuli rossi sono intrappolati tra gli spazi delle cellule fusate.

Nella figura 3 si possono vedere le tipiche cellule fusate con un certo grado di atipia immerse in uno stroma vascolare irregolare.

La diagnosi differenziale va fatta con diverse entità cliniche:

- alcuni tipi di epulide
- angiomi o angiosarcomi
- emangiomi
- melanoma
- lesioni emorragiche traumatiche (porpora orale, ecchimosi)
- eritroplachia
- angiomatosi bacillare.

L'esame istologico è dirimente.

TERAPIA

Dal punto di vista terapeutico distinguiamo un trattamento locale da uno sistemico. Quello stomatologico è ovviamente palliativo, teso alla riduzione della sintomatologia. In genere non si interviene se la malattia si limita a poche lesioni orali asintomatiche. Si impone in caso di lesioni ulcerate dolorose con limitazione funzionale di masticazione e deglutizione. Se le lesioni sono singole, può essere utile l'escissione chirurgica (bisturi o laser). L'impiego locale di farmaci antineoplastici come l'Uniblastina alcaloide (che agisce inibendo la replicazione cellulare come veleno del fuso mitotico), l'interferone alfa associato a Zidovudina¹² (che è un farmaco antiretrovirale), agenti sclerosanti mediante iniezioni intralesionali, hanno solo un effetto palliativo. Essi danno buoni risultati e sono a basso costo.

Essendo il SK una patologia sistemica, è l'Oncologo che gioca un ruolo fondamentale. La Chemioterapia è impiegata nelle forme diffuse, mentre la radioterapia trova indicazione nelle forme localizzate. Il trattamento sistemico permette di ottenere la regressione delle lesioni in circa 1/3 dei casi. La maggior parte dei pazienti con AIDS muore per le infezioni opportunistiche piuttosto che per conseguenza del tumore.

PROGNOSI

La prognosi dei pazienti con AIDS, che sviluppano SK orale senza infezioni opportunistiche, è di circa 14 mesi. Mentre in presenza di tali infezioni la sopravvivenza scende a 6-9 mesi.

LINFOMA

Con il termine di "linfoma" si indica un gruppo eterogeneo di neoplasie che hanno in comune l'origine dai linfociti. Essi si dividono in risposta ad un agente estraneo non solo ai fini della sua eliminazione ma anche per creare una memoria immunitaria nei suoi confronti. Nel linfoma la divisione dei linfociti inizia senza una causa apparente e diventa incontrollata. Fondamentalmente si distinguono linfomi che originano dalla espansione clonale di una cellula B, normalmente coinvolta nella produzione di anticorpi, e quelli originanti dall'espansione clonale della cellula T.

Importante, ai fini terapeutici, è fare una distinzione tra forme "Non Hodgkin" e "Hodgkin", in quanto la malattia di Hodgkin è curabile nel 90% dei casi vs il 60% della forma Non Hodgkin. Nel LH è presente una cellula tumorale caratteristica, chiamata di Reed-Sternberg. Essa deriva da un linfocita B nel 98% dei casi e da un linfocita T nel restante 2%. L'assenza di tale cellula identifica il LNH. I recenti progressi in campo istologico e di biologia

molecolare consentono una diagnosi precisa riguardo l'istotipo e quindi una previsione sulla risposta terapeutica. Per ovvi motivi non è questa la sede per approfondire l'argomento, ma si precisa come accanto alle localizzazioni linfonodali che sono la grande maggioranza vi sono coinvolgimenti extranodali (30-40%) rappresentati, tra l'altro, da possibile interessamento del palato¹³. A questo proposito vi sono diversi studi, anche recenti, che hanno messo in evidenza come la localizzazione primaria palatale, come esordio clinico della malattia, non è poi così rara^{14,24}. Il vantaggio sta nel fatto che la diagnosi può essere precoce e quindi la terapia intrapresa rapidamente aumenta la possibilità di guarigione (100% con la sola Radioterapia nelle forme localizzate al palato come esordio). D'altronde la coesistenza di sovrainfezioni micotiche impone un concomitante trattamento antifungino pena la perdita del paziente^{15,16}.

EPIDEMIOLOGIA

Il linfoma, nelle sue varianti, incide per meno del 5% di tutte le neoplasie maligne del cavo orale e in particolare della regione palatale e si presenta come una lesione esofitica che tende rapidamente ad estendersi al palato molle e soprattutto alle strutture ossee sottostanti determinandone l'usura evidenziabile con le comuni metodiche di imaging¹⁷. È stato anche evidenziato come la forma di linfoma più frequente a livello palatale è il tipo B-cell¹⁸. La variante mantellare è invece estremamente rara a questo livello e ne sono stati descritti solo 4 casi in Letteratura¹⁹.

DIAGNOSI

La diagnosi comunque è sempre istologica. Anche la forma follicolare è molto rara con 3-4 casi in Letteratura²⁰. Parallelamente è possibile una localizzazione palatale come metastasi di un Linfoma Anaplastico a grandi cellule generalizzato. Clinicamente la lesione è sovrapponibile alle altre forme se non per il fatto della rapidità evolutiva spesso con ulcerazione precoce²¹. Anche qui la diagnosi istologica è dirimente con la positività di markers specifici per questa forma (CK, LCA, CD3, CD30, CD20)²².

Nella figura 4 si vede la caratteristica lesione linfomatosa localizzata al palato.

Si segnala anche la possibilità di riscontrare, sempre a questo livello, un Linfoma Plasmablastico che è una rara forma di LNH molto frequente nei pazienti HIV positivi con una prognosi migliore²³.

Tuttavia negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento di questa patologia coinvolgente il cavo orale e in particolare il palato duro e molle con una sintomatologia sovrapponibile alle altre neoplasie in rapporto sicuramente a fattori ambientali²⁵.



Fig. 4: Fonte: Deyhimi P, Dent Res J 2012.

TERAPIA

Dal punto di vista terapeutico, trattandosi di malattie sistemiche, la Chemioterapia ha un ruolo predominante mentre la terapia locale di supporto, nelle forme avanzate e ulcerate, ha solo una funzione analgesica.

MELANOMA

È un tumore maligno dei melanociti, con localizzazione prevalentemente cutanea, mentre l'interessamento del cavo orale, e in particolare del palato, è piuttosto rara.

EPIDEMIOLOGIA

Presenta una percentuale variabile secondo l'area geografica: in Giappone, il melanoma orale rappresenta circa il 12% di tutti i melanomi, di contro, in Europa e USA, ha una percentuale variabile dallo 0,2 all'8%. I fattori di rischio per il cavo orale sono tuttora sconosciuti a differenza di quelli relativi alla forma cutanea molto ben conosciuti²⁶. A livello intraorale,

si è ritenuto che la presenza di una melanosi potesse precedere lo sviluppo di un melanoma. Questa alterazione, però, non sembra realmente rappresentare la fase precoce della neoplasia³⁰. È altresì noto che sia le lesioni cutanee che quelle mucose possono, per molto tempo, avere uno sviluppo superficiale o radiale prima di una crescita verticale. I melanomi della mucosa orale sono meno conosciuti di quelli cutanei ed hanno una prognosi infausta, in quanto presentano un lungo periodo asintomatico²⁷. Essi sono più frequenti nelle persone anziane mentre la forma cutanea predilige la giovane età. Non c'è una predilezione di sesso, mentre la localizzazione al palato è di gran lunga più frequente (80%) insieme alla mucosa masticatoria superiore (10%).

DIAGNOSI

La diagnosi di presunzione clinica si basa sull'aspetto morfologico, riassunto dalla formula mnemonica ABCDE:

- **A**simmetria della lesione
- **B**ordi irregolarmente dentati (margini irregolari)
- **C**olore distribuito in modo disomogeneo
- **D**imensioni superiori a quelle di un nevo congenito
- **E**levazione della lesione.

Il riconoscimento di due fasi di crescita dei melanomi (prima fase: crescita orizzontale, seconda fase: crescita verticale) ha portato ad una classificazione delle lesioni in diverse entità clinico-patologiche valida soprattutto per le forme cutanee²⁸. In particolare, il melanoma orale si può presentare pianeggiante, ma può anche essere rilevato o nodulare. Inizialmente, è asintomatico, mentre le lesioni avanzate possono apparire esofitiche, ulcerate dolenti e sanguinanti (Fig. 5).

Si possono distinguere 5 tipi di melanoma orale:

- Nodulare pigmentato
- Nodulare non pigmentato
- Maculare pigmentato
- Tipo misto pigmentato
- Tipo misto non pigmentato.

Per il loro rapido accrescimento, al momento della diagnosi, parte dei melanomi orali presentano un diametro di almeno 1 cm e circa il 50% dei pazienti ha già metastasi (linfonodi regionali, polmoni, fegato, cervello e ossa)²⁹.

ISTOLOGIA

La diagnosi è chiaramente istologica, in particolare si possono riscontrare melanociti atipici con aree chiare nel citoplasma sotto forma di aggregati



Fig. 5: Fonte: C. Feliciani, Istituto Dermatologia, Università Cattolica.

all'interno dell'epitelio. In questa fase l'accrescimento è radiale piuttosto che verticale e un intervento chirurgico precoce porta a guarigione quasi nel 100% dei casi. La diagnosi differenziale con una forma sarcomatosa si basa sulla immunistochemica con positività, per il melanoma, di S-100, MMA e HMB-45.

TERAPIA

Una volta confermata la diagnosi, il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica con margini incisionali posti a 2-5 cm dal bordo. Può seguire Radioterapia anche se questa ha solo un ruolo di supporto. La Chemioterapia associata a Immunoterapia rappresenta il cardine per la cura di questi tumori anche se i risultati sono piuttosto deludenti. I melanomi orali, infatti, sono altamente maligni e ad elevata mortalità.

PROGNOSI

In media, la sopravvivenza è di 2 anni. A 5 anni, il tasso di sopravvivenza è solo del 20% contro un 65% della forma cutanea. Dal punto di vista clinico, sono espressione di prognosi infausta la dimensione e il rapido accrescimento soprattutto se associato a compromissione del tessuto osseo palatale sottostante o a metastasi. Quindi tutto si basa sullo spes-

Stadio 0	Melanoma in situ
Stadio I	Melanoma minore o uguale a 1 mm con o senza ulcerazione, oppure di diametro compreso tra 1 e 2 mm senza ulcerazione
Stadio II	Melanoma di diametro compreso tra 1 e 2 mm con ulcerazione o maggiore di 2 mm con o senza ulcerazione ma senza linfadenopatie
Stadio III	Qualsiasi spessore tumorale con coinvolgimento linfonodale
Stadio IV	Metastasi a distanza

Tab. 1

sore del tumore misurato in mm dallo strato granulare al più profondo melanocita identificabile (Spessore di Breslow). Più il tumore è superficiale migliore è la prognosi. La prognosi peggiore dei melanomi orali può essere dovuta:

- diagnosi tardiva
- biologicamente più aggressivo
- difficoltà nel trattare le lesioni orali
- maggior frequenza della forma nodulare.

In definitiva qualunque lesione sospetta va asportata precocemente perché, per questo tipo di tumori il tempismo può essere risolutivo. In realtà, studi recenti hanno individuato delle particolari molecole di adesione neoplastica, la cui presenza, ad esempio, di CD166 è segno di massiva invasione vascolare, così come una bassa espressione di CD54 sembra associarsi ad una maggiore tendenza alla necrosi³¹. Attualmente sono in corso altri studi basati sulla evidenza che lo stesso melanoma mucoso del palato umano si riscontra anche nel cane e questo sta portando gli Autori a individuare, su modelli preclinici animali, come sia probabilmente una mutazione genica sconosciuta a innescare la trasformazione cellulare³².

Bisogna ricordare anche che è utile, nel caso di evidenza di metastasi da melanoma, insieme alla esplorazione accurata di tutto il distretto cutaneo, sottoporre il paziente ad una visita specialistica ORL con videat del cavo orale e, in particolare della zona palatale, in quanto il primitivo potrebbe essere a questo livello come dimostrato da ulteriori e recenti lavori^{33,34} (Fig. 6).

Anche dal punto di vista terapeutico, in considerazione della scarsa sensibilità del tumore, specie nella variante mucosa, ai trattamenti integrati



Fig. 6: Fonte: Matsuoka K, Int J Surg 2013.

standard, si sono aggiunti altri tipi di terapia. Infatti, proprio nel trattamento delle neoplasie del cavo orale, l'impiego della terapia Fotodinamica (PDT) sta dando risultati promettenti che necessitano però di ulteriori validazioni su numeri maggiori³⁵. Il suo impiego come prima linea però non è stato ancora riconosciuto, per cui, allo stato attuale, questa modalità terapeutica rappresenta una alternativa con chiare finalità palliative e trova applicazione elettiva nelle forme locali avanzate inoperabili³⁶. Proprio in considerazione della elevata aggressività del melanoma palatale, delle scarse possibilità terapeutiche e, quindi, dell'elevata mortalità cui si associa, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha proposto una stadiazione specifica per il melanoma del cavo orale come neoplasia primitiva (Tab. 1).

Questa classificazione condivisa consente di eseguire studi e ricerche appropriate con risultati uniformi in modo da arrivare, prima possibile, al meccanismo patogenetico che porta alla comparsa del tumore che, proprio per la sua rarità, necessita di studi facilmente confrontabili applicati su modelli condivisi³⁷.

Bibliografia

1. John W. Werning. Oral Cancer: diagnosis, management and rehabilitation. Ed 2007.
2. Seifert e sabin. Istological classification of salivary tumors. WHO 1991.
3. Chang Y, Cesarman E. et al. Identification of herpes virus-like DNA sequences in AIDS associated Kaposi's Sarcoma. Science 266. 1865-1869, 1994.
4. Dictor M, Rambeck E. et al. HH8V-DNA in Kaposi's Sarcoma lesions, AIDS Kaposi's Sarcoma cell lines, endothelial Kaposi's Sarcoma simulators, and the skin of immunosuppressed patients. Am J Pathol, 148: 2009-2016, 1996.
5. Ficarra G., Berson A et al .Kaposi's Sarcoma of the oral cavity: a study of 134 patients with a revive of the pathogenesis, epidemiology, clinical aspects, and treatment. Oral Surg oral med pathol, 66: 543-550, 1988.
6. Marimo C. Epidemiology of oral Kaposi's Sarcoma in Zimbabwe 1988-1997: a population- based study. Centr Afr J Med 54: 1-4 2008 Jan-Apr.
7. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Kaposi's Sarcoma: a review and update. Int J Dermatol, 52(6):666-72, 2013 Jun.
8. Gaber MA. Bakry OA. Shehata WA. Isolated oral Kaposi Sarcoma in an HIV-negative patient: a case report. Anal Quant Cytol Histol : 35 (4) :237-40, 2013 Aug.
9. Idone F, Neuendorf AD, Scaglioni M et al. Il Morbo di Kaposi. Clinica di Chirurg Plast – Università delle Marche.
10. Tan WC, Chan LC .Kaposi's Sarcoma: case report and treatment options. Med J Malaysia, 66(4): 383-4, 2011 Oct.
11. Mu A, Nassar N. A man with oral lesions, constipation and back pain. Int J STD AIDS, 2013 Dec 18.
12. Penel N, Nisse C, Feddal S, et al. Epidemiology of soft tissue sarcomas in adults. Presse Med 6; 30 (28): 1405-13, 2001 Oct.
13. Angelosanto N. Linfomi Hodgkin e non Hodgkin: diagnosi precoce e trattamento. Conferenza feb 2012.
14. Milgrom SA, Yahalom J. Indolent non-Hodgkin lymphoma primarily involving the hard palate: outcome following radiotherapy. Leuk Lymphoma, 54(6): 1208-11, 2013 Jun.
15. Khan AA, Garg A, Dhawan S, et al. T cell non- Hodgkin's lymphoma with colesional mucormycosis presenting as palatal perforation: a case report. J Indian Med Assoc 110 (7): 499-500, 2012 Jul.
16. Javakrishnan R, Thomas G, Kumar A et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the hard palate. J Indian Med Assoc, 109 (10): 755-6, 2011 Oct.
17. Frei M, Dubach P, Reichart PA et al. Diffuse swelling of the buccal mucosa and palate as first and only manifestation of an extranodal non-Hodgkin "double-hit" lymphoma: report of a case. Oral Maxillof Surg, 16 (1) : 69-74, 2012 Mar.
18. Roche P, O'Neill P et al. Isolated diffuse type B-cell lymphoma of the palate: an unusual entity. BMJ Case Rep. 23, 2013 May.
19. Kyo C, Kawaoka Y et al. Mantle cell lymphoma presenting with a tumor of the hard palate. Intern Med, 49 (15): 1663-6, 2010 Aug.

20. Lima Mde D, Artico G, Soares FA et al. Follicular lymphoma in the palate with clinical appearance similar to salivary gland tumors. *Quintessence Int*, 41 (8): 661-3, 2010 Sep.
21. Chang CC, Rowe JJ et al. Mantle cell lymphoma of the hard palate: a case report and review of the differential diagnosis based on the histomorphology and immunophenotyping pattern. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 96 (3): 316-20, 2003 Sep.
22. Deyhimi P, Keshani Fet al. Metastatic Anaplastic large cell lymphoma of the oral cavity. *Dent Res J*, 9(Suppl 1): S127-31, 2012 Dec.
23. Isachouridou O, Christoforidou A et al. Plasmablastic lymphoma of the oral cavity, a B cell-derived lymphoma associated with HIV infection: a case series. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 269(6): 1713-9, 2012 Jun.
24. Aydil U, Kizil Y et al. Neoplasms of the Hard Palate. *J Oral Maxillof Surg*, 16 2013 Oct
25. Mirpuri-Mirpuri PG, Alvarez-Cordovès MM et al. Primary presentation of non-Hodgkin lymphoma. Report of a case. *Semerger* 39(6): e25-8, 2013 Sep.
26. Barker B, Carpente WM et al. Oral mucosal melanomas: The WESTOP Banff workshop proceedings. *Oral Surg Oral Med Pathol*, 83: 672-679, 1997.
27. Rapini RP, Goltz Le et al. Primary malignant melanoma in of the oral cavity: a review of 177 cases. *Cancer*, 55: 1543-1551, 1985.
28. Barrett AW, Bennett JH et al. A clinicopathological and immunohistochemical analysis of primary oral malignant melanoma. *Oral Oncol*, *Eur J cancer*, 31B: 100-5, 1995.
29. Garzinodemo P, Carbone M et al. Melanomi del cavo orale. *Revisione della Letteratura*. *Minerva Stomatol*, 46: 329-335, 1997.
30. Meleti M et al. Melanocytic nevi of the oral mucosa: no evidence of increased risk for oral malignant melanoma: an analysis of 119 cases. *Oral Oncology*, 2007.
31. Bologna SB, Nico MM et al. Adhesion molecules in primary oral mucosal melanoma: study of claudins, integrins and immunoglobulins in a series of 35 cases. *Am J Dermatopathol* 35(5): 541-54, 2013 Jul.
32. Simpson RM, Bastian BC et al. Sporadic naturally occurring melanoma in dogs as a preclinical model for human melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res*, 27(1):37-47, 2014 Jan.
33. Matsuoka K. Oral malignant melanoma detected after resection of amelanotic pulmonary metastasis. *Int J surg Case Rep* 4(12):1169-72, 2013 Oct.
34. Bishop KD, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: A population-based analysis. *Int J Cancer*, 22, 2013 Nov.
35. Huang YY, Vecchio D et al. Melanoma resistance to photodynamic therapy: new insights. *Biol Chem* 394(2):239-50, 2013 Feb.
36. Kawczyk-Krupka A, Bugaj AM et al. Photodynamic therapy in treatment of cutaneous and choroidal melanoma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 10(4): 503-9, 2013 Dec.
37. Patel SG, Prosed ML et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*, 24: 247-257, 2002.

LE NEOPLASIE NON EPITELIALI DELLA GUANCIA

L. Grammatica, S. Russo

Le neoplasie maligne non epiteliali della guancia rappresentano un gruppo di patologia statisticamente poco incidenti e molto differenti per biologia, età di insorgenza e prognosi. Questo implica una certa difficoltà nella sistematizzazione soprattutto delle procedure terapeutiche e dei risultati oncologici.

Neoplasie di derivazione mesenchimale

I sarcomi dei tessuti molli (STM) comprendono una grande varietà di tumori di origine mesenchimale che hanno diverse caratteristiche cliniche e differente comportamento biologico. Queste neoplasie maligne non epiteliali vengono classificate in due gruppi: quelle a derivazione dal tessuto osseo o cartilagineo e quelle a derivazione dai tessuti molli (suddivise a loro volta in relazione al tessuto di origine)¹.

I sarcomi della testa e del collo costituiscono il 2%-15%² di tutte le neoplasie mesenchimali maligne e meno dell'1% di tutti i tumori maligni di questo distretto³.

La quarta edizione della classificazione della World Health Organization (WHO) del 2013 distingue le neoplasie mesenchimali a seconda dell'istotipo e raccomanda la classificazione del grado di malignità in relazione al grado di differenziazione istologica, alla necrosi tumorale ed all'indice mitotico⁴, secondo quanto riportato dalla French Federation of Cancer Center, in:

- grado 1 - basso
- grado 2 - intermedio
- grado 3 - alto.

L'incidenza complessiva dei STM negli adulti è di circa 3-5 nuovi casi/100.000 abitanti/anno con una stima annuale in Italia di circa 1500-2000 casi/anno. I sarcomi dei tessuti molli comprendono più di 50 tipi istologici diversi ciascuno con specifiche caratterizzazioni istologiche e peculiari comportamenti clinici, si manifestano in tutte le età ma mostrano una distribuzione bimodale, sono infatti più comuni tra i bambini e intorno ai 60 anni⁴.

Anche nella localizzazione cervico-cefalica che rappresenta circa il 5%-10% di tutti i STM^{5,6}; sono presenti tumori di derivazione cellulare diversa tuttavia raggruppati in letteratura come unica entità per la loro somiglianza nella presentazione e nella storia clinica oltre che per la tipologia di trattamento.

Ad oggi le due casistiche più autorevoli di sarcomi dei tessuti molli del distretto testa-collo constano di non più di un centinaio di pazienti^{6,7,8}.

Il *rabdomiosarcoma* (RMS) costituisce circa il 18% di tutti i sarcomi dei tessuti molli della testa-collo, con netta preponderanza in età pediatrica, seguito, per incidenza, dall'*istiocitoma fibroso maligno* (MFH) che è l'istotipo più frequente nell'adulto e rappresenta circa il 14%-40% dei STM nell'adulto⁹, dal *fibrosarcoma* (5%-15% dei STM nell'adulto), dall'*angiosarcoma* (circa 14% dei STM nell'adulto) e dai *tumori maligni della guaina dei nervi periferici* (circa 10%).

Tra tutti gli altri sarcomi a localizzazione testa collo riportati in letteratura vi sono anche lesioni neoplastiche non classificate che rappresentano complessivamente circa il 17%^{10,11,12,13,14}.

Nel distretto cervico-cefalico le regioni più frequentemente interessate da questi tumori sono il collo, lo scalpo, il volto, i tessuti molli delle vie aerodigestive superiori (VADS), la regione naso sinusale, lo spazio parafaringeo e la fossa infratemporale^{3,15}. I sarcomi dei tessuti molli del cavo orale sono invece molto rari¹⁶, infatti in un lavoro di M. Gorsky, che raccoglie un periodo di valutazione di oltre 45 anni per un totale di 11250 casi di neoplasie maligne del testa-collo, sono descritti solo 16 casi di sarcomi dei tessuti molli del cavo orale (0.14% di tutti i tumori maligni testa-collo)¹⁶. Analogamente anche M.D. Anderson Hospital Tumor Institute¹⁷, nel corso di un periodo di 40 anni, sono stati trattati solo 16 casi di rabdomiosarcoma a sede orale.

Di fatto la maggior parte dei sarcomi dei tessuti molli del cavo orale sono stati pubblicati come isolati case report¹⁶.

La tipizzazione istologica e la classificazione dei sarcomi è spesso difficile e prevede un notevole grado di variabilità inter-osservatore, esistente anche tra patologi esperti, con una discrepanza diagnostica che talvolta raggiunge il 25%-40% delle lesioni esaminate.

L'uso di routine dell'immunoistochimica ha facilitato la definizione istologica, ma anche tali tecniche non sembrano essere risolutive, in quanto, anche con l'utilizzo di queste, l'interpretazione dei risultati necessita di una notevole esperienza; solo di recente l'impiego d'indagini di citogenetica molecolare e di analisi biochimica sembra possa ridurre considerevolmente la variabilità legata all'interpretazione soggettiva⁴.

Nel distretto testa-collo il programma terapeutico delle neoplasie mesenchimali è dettato dall'istotipo del tumore, dalla stadiazione, dalla regione anatomica coinvolta e dall'età del paziente¹⁸. Solitamente è previsto un

trattamento multidisciplinare soprattutto per le lesioni ad alto grado che non possono essere resecate in blocco, infatti nella regione cervico-cefalica, a differenza dei sarcomi localizzati a livello del tronco e delle estremità, l'adiacenza a strutture viscerali e neuro-vascolari nobili spesso preclude un ampio margine di resezione in blocco, così, la maggior parte di queste lesioni necessiteranno di terapia adiuvante post-operatoria¹⁹.

Anche in queste forme, come per altre neoplasie mesenchimali l'incidenza delle recidive locali e le percentuali di sopravvivenza¹⁹ sono correlate all'adeguatezza dell'asportazione chirurgica, laddove eseguita, infatti la resezione limitata o non radicale di un sarcoma comporta un tasso di recidiva locale elevato (90%), mentre la chirurgia demolitiva compartimentale ha un rischio di recidiva locale del 21% circa²⁰, inoltre in queste forme, generalmente, non appare indicata la dissezione profilattica dei linfonodi del collo, considerata la bassa incidenza delle metastasi linfonodali latero-cervicali^{21,22,23}.

La radioterapia postoperatoria è opportuna se i margini sono interessati o "close", se la neoplasia, al riscontro istologico definitivo risulta ad alto grado e se il paziente è stato sottoposto a dissezione linfonodale latero-cervicale per interessamento metastatico del collo^{24,25,26}.

Il ruolo della chemioterapia è invece ancora da ben definire e i protocolli terapeutici, ad oggi adottati, che utilizzano principalmente la doxorubicina e l'ifosfamida in associazione, non sono differenti da quelli utilizzati per il trattamento dei sarcomi di altre sedi²⁷.

Il principale vantaggio nell'uso della chemioterapia per il sarcoma dei tessuti molli è il miglioramento del controllo locale e delle metastasi a distanza²⁷, è inoltre proposta come terapia adiuvante nel trattamento dei sarcomi highgrade dei tessuti molli dopo resezione chirurgica²⁸ o nei malati con malattia sistemica anche se solo il 20% di questi sembra effettivamente rispondere alla terapia antitumorale¹⁶.

Nei casi di recidiva a livello locale la manifestazione clinica avviene generalmente entro 2 anni dal trattamento^{24,29}; in questi casi può essere proposta una terapia di salvataggio chirurgica e/o radioterapica mentre nei casi non trattabili con queste procedure è consigliabile una chemioterapia di palliazione³⁰.

La maggior parte delle statistiche relative ai tassi di sopravvivenza dei sarcomi del distretto testa - collo suggeriscono risultati peggiori rispetto a quelli a localizzazione agli arti con tassi di sopravvivenza a 5 anni compresi tra il 45% e il 62%, mentre i tassi corrispondenti al controllo locale variano dal 41% al 81% e quelli relativi alla sopravvivenza libera da malattia dal 27% al 66%^{21,31,32,33}.

Secondo J.P. Van Damme il grado della neoplasia e lo stato dei margini istologici dopo chirurgia forniscono informazioni predittive del controllo

locale⁶; a tal riguardo, valutando i risultati in relazione al grado di differenziazione istologica secondo quanto proposto dalla French Federation of Cancer Center, DH. Kraus²¹ ha rilevato un tasso di controllo locale di circa l'88%, nei tumori a basso grado e del 60% per le lesioni di alto grado, mentre H. Willers²⁹ ha riportato un controllo locale del 92% nei tumori a basso grado e del 60% per le lesioni ad alto grado; tuttavia, poiché questi tumori presentano una bassa incidenza di metastasi linfonodali loco-regionali le percentuali di sopravvivenza, riportate in letteratura, appaiono condizionate principalmente dallo stato di controllo locale e dalla presenza di metastasi a distanza^{34,35,36,37}.

L'interpretazione dei risultati oncologici per tali neoplasie deve tuttavia essere considerata con cautela, infatti, eterogeneità di questi tumori, la presenza di casistiche esigue e l'utilizzo di differenti modalità terapeutiche rende difficile il confronto tra le esperienze riportate in letteratura.

RABDOMIOSARCOMA

Descritto da Weber nel 1854, è un tumore maligno che riassume le caratteristiche fenotipiche e biologiche dei muscoli scheletrici embrionali, costituisce il risultato di mutazioni delle cellule mesenchimali pluripotenti e rappresenta, nella forma primitiva, la localizzazione più frequente nel distretto testa-collo⁹.

La maggior parte dei RMS viene diagnosticata in età pediatrica, infatti circa il 70% dei 121 casi descritti di RMS a localizzazione nel cavo orale risulta essere di origine embrionale; è più comune nei maschi³⁸, mentre negli adulti, questo istotipo è estremamente raro³⁹.

La classificazione istologica^{40,41} dei RMS prevede quattro sottotipi:

- **embrionali:** insorgono soprattutto in età pediatrica, costituiscono circa il 40%-60% di tutti i RMS³⁸ e mostrano una prognosi migliore degli altri istotipi;
- **alveolare:** meno incidente rispetto alla forma precedente, manifesta la prognosi peggiore;
- **botroide;**
- **pleomorfo.**

Circa il 28%-40% di tutti RMS si localizza nel distretto testa-collo e tra questi, lo 0,04% ha sede nel cavo orale^{41,42,43,44}. L'orbita, i seni paranasali, la cavità nasale, la rinofaringe, l'orecchio medio, la mastoide e i tessuti molli del viso sono le localizzazioni più frequenti, mentre la lingua, il palato e i tessuti molli della guancia sono le sottosedie più frequenti nelle localizzazioni del cavo orale^{45,46,47,48,49,50,51}; a tal riguardo, se alcuni autori⁵² hanno indicato essere la lingua la regione anatomica più comunemente interessata, DC. Doval, in una casistica di 142 RMS a diversa localizza-

zione, ha riscontrato solo l'1,4% di localizzazioni in questa regione anatomica^{53,54,55}, indicando invece la gengiva come la sede più frequente. Da un punto di vista prognostico, se nella popolazione pediatrica l'introduzione di trattamenti terapeutici multimodali ha significativamente migliorato i tassi di sopravvivenza dal 20% del 1970 al 70% circa del 2001⁵⁶, nei pazienti adulti, invece, in cui vi è una maggiore incidenza per i sottotipi alveolare e pleomorfo, i risultati sono meno favorevoli, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni di circa il 30%⁵⁷; pur tuttavia, sebbene, la prognosi del RMS della regione orale non appaia prevedibile, Bras¹⁷ descrive nella propria casistica di 16 casi, l'87,5% di sopravvivenza dopo 4 anni di follow-up.

ISTIOCITOMA FIBROSO MALIGNO

Descritto per la prima volta da O'Brien e Stout nel 1960⁵⁸ è il sarcoma più comune negli adulti e nel 3%-7% dei casi interessa la regione testa-collo con netta prevalenza tra i 50 e i 70 anni di età e preponderanza per il sesso maschile; nel 30 % dei casi i pazienti sviluppano la patologia dopo radioterapia⁵⁹.

In letteratura sono descritti cinque tipi istologici di Istocitoma fibroso maligno (MFH): infiammatorio, a cellule giganti, mixoide, pleomorfo, e angiomatoso⁹.

Nei casi a localizzazione testa e collo, circa un terzo coinvolge il tratto naso-sinusale, le restanti sedi coinvolte sono le ossa cranio-facciali (15%-25%), i tessuti molli del viso e del collo (10%-15%) e le ghiandole salivari maggiori (10%-15%)^{60,61}, mentre solo occasionalmente l'MFH si localizza nei tessuti molli della cavità orale infatti in letteratura sono stati descritti meno di 50 casi; in questa sede la lingua è il sito primario più interessato⁶².

Fattori prognostici negativi includono l'età avanzata, il sesso maschile e la dimensione del tumore. La prognosi varia a seconda dei sottotipi morfologici^{63,64}; in particolare il sottotipo mixoide, che sembra essere il più aggressivo, ha un alto tasso di recidiva locale pari a circa il 50%-60% e presenza di metastasi nel 20%-35% dei malati.

Il tasso di sopravvivenza globale che a 5 anni è di circa il 59%-77%^{65,66,67}, nelle forme radio indotte risulta peggiore (dal 10% al 30%)⁹.

Dai dati di letteratura si evince che la terapia di scelta, per i migliori risultati oncologici, è la resezione chirurgica ampia con margini adeguati, laddove possibile, eventualmente inserita in un programma multimodale⁶⁸.

FIBROSARCOMA

Il fibrosarcoma è un tumore mesenchimale maligno che origina dai fibroblasti e costituisce solo il 5%-10 % di tutti i tumori mesenchimali. Questo

istotipo solo nello 0,05% si localizza nella regione della testa e del collo e di questi circa il 23% si manifesta nella cavità orale^{69,70} sia in sede intraossea che nei tessuti molli; colpisce tutte le età con prevalenza per gli adulti (4[^]-6[^] decade) e senza predilezione di sesso.

L'eziologia del fibrosarcoma rimane oscura, sebbene siano stati ipotizzati quali importanti fattori l'esposizione a radiazioni (il 10% dei pazienti affetti da questa neoplasia ha sviluppato la malattia dopo radioterapia), il riscontro di progressi fatti traumatici, l'esistenza di una displasia fibrosa o di una osteomielite cronica⁹.

Clinicamente la lesione può causare dolore, gonfiore, parestesia e ulcerazioni della mucosa sovrastante, nelle forme biologicamente più aggressive, tende a crescere rapidamente.

Il trattamento di scelta è l'intervento chirurgico radicale mentre la radioterapia e la chemioterapia possono essere utilizzate, singolarmente o in associazione, nei casi inoperabili o come trattamento palliativo.

La prognosi del tumore dipende dal grado istologico, dalle dimensioni del tumore e dall'adeguato trattamento terapeutico eseguito⁹.

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per questa malattia è variabile dal 20% al 35%^{71,72,73} per le lesioni ad alto grado e raggiunge il 62%-82%^{74,75} in quelle a basso grado.

LEIOMIOSARCOMA

I tumori dei muscoli lisci sono rari soprattutto nella regione intraorale dove il tessuto muscolare liscio è poco rappresentato.

Il leiomioma (LMS) costituisce il 6% di tutti i sarcomi dei tessuti molli e il 3% dei casi sono localizzati nella testa-collo^{76,77}.

In letteratura il tasso di incidenza nel cavo orale è di circa 0,06%⁷⁶ infatti la review del 2000 di L. Wertheimer-Hatch⁸⁰ ed il lavoro del 2013 di Ömer Sağlam riportano solo 8 casi di leiomioma della guancia su un totale di 68 casi di leiomiomi del cavo orale e faringe.

Le sedi più comuni del LMS della cavità orale sono la mascella (58%) la mandibola, la lingua, la guancia, il palato duro e molle, il pavimento della bocca e il labbro mentre sono meno frequenti sulla restante mucosa buccale.

La distinzione istologica tra forma benigne e maligne della muscolatura liscia microscopicamente non è facile, pertanto, per questo scopo, sono impiegati i criteri istologici di Evans⁷⁸.

Rispetto ad altre localizzazioni del corpo umano, il potenziale biologico di malignità delle lesioni tumorali della muscolatura liscia intraorale è piuttosto elevato^{79,80} con un alto tasso (35%) di recidiva anche dopo intervento chirurgico demolitivo per cui sono previsti protocolli terapeutici integrati⁸¹.

Le metastasi a distanza nei LMS intra-oralis si verificano in circa 40% dei casi; il polmone è il più comune sito metastatico, mentre solo il 15% delle metastasi sono state osservate nei linfonodi cervicali⁸¹.

ANGIOSARCOMA

L'angiosarcoma è una neoplasia maligna a provenienza dalle cellule endoteliali dei vasi sanguigni o linfatici, l'85% dei pazienti ha un'età superiore a 60 anni; gli uomini sono colpiti più delle donne con un rapporto 2:1⁸².

L'angiosarcoma è un tumore biologicamente molto aggressivo, infatti circa il 20%-45% dei pazienti presenta metastasi a distanza già all'esordio^{84,85}. La localizzazione nella cavità orale è estremamente rara, pochi casi infatti sono stati descritti in letteratura (16 casi)⁸⁶; le sedi più colpite sono la lingua, il labbro e il palato mentre i casi descritti della mucosa buccale sono soltanto 3^{87,88}.

Neoplasie linfoproliferative

I linfomi primari nella regione della testa e del collo rappresentano la terza neoplasia^{88,89}, in ordine di frequenza, dopo carcinomi a cellule squamose e i tumori delle ghiandole salivari.

Le due principali categorie di linfomi maligni sono i linfomi non-Hodgkin (LNH) e i linfomi di Hodgkin(LH).

Questi ultimi si presentano spesso come malattia nodale con una predilezione per il collo e il mediastino.

I linfomi non-Hodgkin, in circa il 40% dei casi hanno invece una propensione a diffondersi in localizzazioni extranodali. Nella regione della testa e del collo la sede più comune dei linfomi non-Hodgkin extranodali è l'anello di Waldeyer^{91,92}.

I linfomi del cavo orale, compresa la localizzazione della guancia, sono rari e rappresentano meno del 5 % dei casi riportati, con il linfoma non-Hodgkin diffuso a grandi cellule B (DLBCL) quale istotipo più frequente^{92,93}, infatti C.C.Solomides⁹⁴ lo ha riportato nel 68% dei 71 casi descritti, mentre P.C. Van der Waal⁹⁵ lo ha riscontrato nel 50% dei 40 casi segnalati.

Il linfoma diffuso a grandi cellule B rappresenta circa il 30%-40% di tutte le localizzazioni dei casi di LNH, anche se la sua maggiore predominanza nella cavità orale non ha un'esatta spiegazione^{96,97}.

Sotto la denominazione di DLBCL, l'OMS include anche una variante plasmoblastica, rara, che si presenta tipicamente nella cavità orale di pazienti affetti da infezione HIV correlata riportata in letteratura in 54 casi⁹⁸.

Il coinvolgimento della mucosa del cavo orale può essere espressione di una lesione primaria ma più frequentemente è invece la manifesta-

zione locale di una malattia diffusa⁹⁹; le sedi più comune dei linfomi non-Hodgkin extranodali nella regione orale sono la gengiva e il palato¹⁰⁰, mentre le manifestazioni della guancia, della mucosa buccale, della lingua, del pavimento della bocca e delle labbra sono state riportate molto raramente in letteratura, infatti solo pochi casi (circa 30) di LNH della guancia sono citati nella letteratura inglese¹⁰¹.

I pazienti con linfoma intraorale spesso presentano segni clinici aspecifici¹⁰⁰, tant'è che tali lesioni possono inizialmente essere scambiate per processi infiammatori o reattivi.

I linfomi localizzati di tipo non-Hodgkin della regione cervico-cefalica sono trattati con sola radioterapia o in combinazione con chemioterapia¹⁰².

Come riportato in letteratura^{103,104} la maggior parte di questi malati che manifestano solo una malattia loco regionale (stadio I e II), raggiungono tassi di sopravvivenza di circa 40 mesi^{105,106} con malattia disseminata, (stadio III e IV) presentano differenze significative sia nelle percentuali sopravvivenza che per il tempo libero da recidiva¹⁰⁷.

Melanoma

Il melanoma della mucosa orale (MMO) è un tumore estremamente raro derivante dalla crescita incontrollata dei melanociti presenti nello strato basale della mucosa orale.

La sua incidenza varia da 0,2% all'8% di tutti i melanomi, colpisce tutte le razze, ma, in particolare, questa localizzazione è riscontrata in Giappone, India e Africa; complessivamente circa 160.000 nuovi casi sono diagnosticati ogni anno e secondo un rapporto dell'OMS, circa 48.000 decessi per melanoma correlati avvengono nel mondo ogni anno¹⁰⁸.

Il MMO rappresenta il 50% di tutti i melanomi delle mucose, più del 20% di tutti i melanomi della regione della testa-collo e l'1,6% di tutte le neoplasie del distretto cervico-facciale¹⁰⁹; si può manifestare tra i 30 e i 90 anni di età, con una maggiore incidenza nella sesta decade.

Nell'80%-90% dei malati con MMO la lesione compare sulla mucosa cheratinizzata del palato duro e della gengiva¹¹⁰; altri siti interessati sono la mucosa buccale e il pavimento della bocca.

Clinicamente è abbastanza facile da diagnosticare poiché si presenta come lesione pigmentata con forma e contorno irregolare, è per lo più asintomatico e clinicamente, spesso, si manifesta solo quando vi è ulcerazione o emorragia dell'epitelio sovrastante.

Per la diagnosi del melanoma primitivo della cavità orale G. Greene ha descritto specifici criteri selettivi che comprendono la dimostrazione cli-

nica del melanoma nella mucosa, la presenza di un'attività giunzionale e l'assenza di un melanoma primitivo extraorale, escludendo quindi che possa trattarsi di una localizzazione secondaria¹¹¹.

I melanomi della mucosa orale sono classificati¹¹² in cinque tipi: nodulari pigmentati, nodulari non pigmentati, maculari pigmentati, pigmentati misti, e, infine, non pigmentati misti. Alcune rare forme di MMO (10% di tutti melanomi.), difficili da diagnosticare, sono melanotici^{113,114}. Il sistema di classificazione di Clark per valutare la profondità di invasione e lo spessore di Breslow, utilizzato nelle localizzazioni cutanee, non ha invece evidenza scientifica, quale fattore prognostico, nel melanoma del cavo orale a causa della rarità delle lesioni e dell'assenza del derma nella cavità orale¹¹⁵.

Le più comuni localizzazioni metastatiche del melanoma della mucosa orale sono i linfonodi loco-regionali, il fegato e il polmone, con ampia diffusione in queste sedi soprattutto nella malattia avanzata.

La rarità del melanoma primitivo della mucosa della guancia rende problematica una sistematizzazione delle procedure terapeutiche adottate. La maggior parte degli autori concorda sul trattamento chirurgico radicale, se fattibile, con la radioterapia e la chemioterapia come trattamento adiuvante¹¹⁰.

L'elettrochemioterapia, da poco introdotta tra le procedure terapeutiche, rappresenta, al momento, un approccio palliativo seppure associato a benefici in termini di qualità di vita che, prevedibilmente, potrebbe offrire, in futuro, nel setting terapeutico neoadiuvante, un migliore effetto sul controllo locale del tumore e sulla possibilità di utilizzare procedure chirurgiche più conservative¹¹⁶.

La sopravvivenza media nei malati con MMO è di circa 18 mesi dal momento della diagnosi e circa l'80% dei pazienti muore entro 5 anni mentre alcuni AA hanno pubblicato tassi di sopravvivenza a 5 anni non superiori al 5-9%^{117,118}. La prognosi particolarmente infausta del melanoma della mucosa orale potrebbe essere in ragione sia del ricco apporto vascolare della cavità orale che determina una più facile diffusione sistemica delle cellule neoplastiche¹¹⁹, sia per la celere invasione da parte del MMO delle strutture anatomiche profonde ed in particolare dei muscoli della cavità orale che provoca una maggiore possibilità di diffusione metastatica della neoplasia.

Tale prognosi infausta è ancora peggiore nelle forme di melanoma metastatico (MM) anche se i risultati di recenti studi clinici hanno dato nuove speranze ai pazienti affetti da MM soprattutto grazie all'introduzione di due nuovi farmaci biomolecolari quali l'Ipilimumab e il Vemurafenib.

Tale terapia si basa sulla selezione dei pazienti attraverso lo studio del pathway biomolecolare, infatti, approssimativamente il 40%-60%

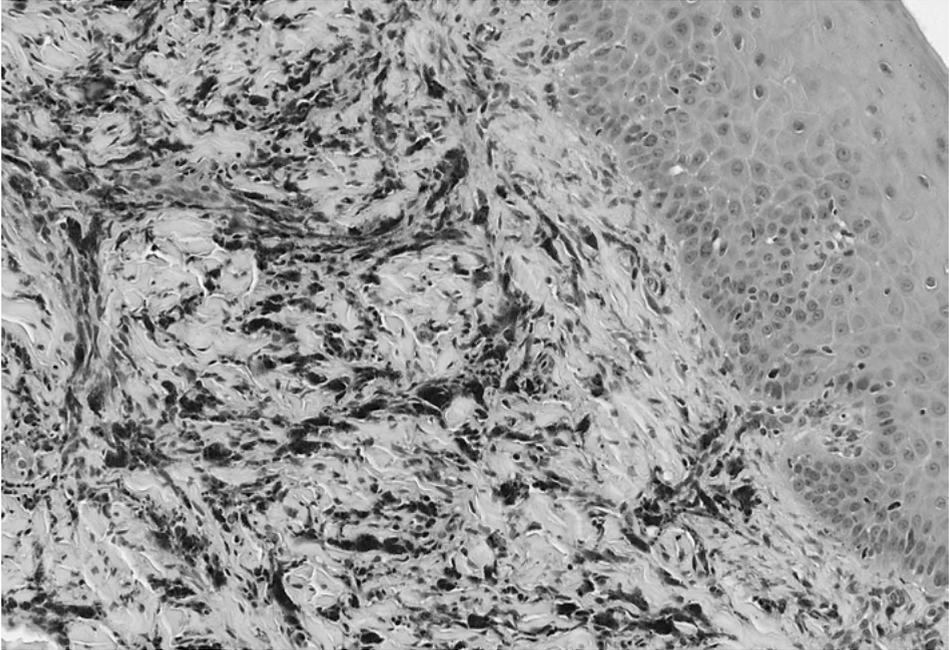


Fig. 1: Melanoma della guancia.

dei melanomi presentano mutazioni di BRAF che portano alla attivazione costitutiva del segnale a valle attraverso la via mediata da MAPK. Il 75%-90% di queste mutazioni consiste nella sostituzione dell'acido glutammico con la valina al codone 600 (BRAF V600E).

La dimostrazione che il melanoma dipenda in maniera importante dal pathway RAF/MEK/ERK ha offerto la possibilità di sviluppare farmaci capaci di inibire la chinasi B-RAF con conseguente blocco a valle della cascata. Questi farmaci, potenti inibitori della chinasi BRAF mutata, hanno dimostrato nei vari studi di fase I, II e III la capacità di fornire risposte obiettive tra il 50% e l'80% con miglioramento significativo sia della sopravvivenza libera da progressione che della sopravvivenza globale.

Tuttavia, purtroppo, mediamente dopo circa 6-8 mesi, quasi tutti i pazienti vanno incontro a ripresa evolutiva del melanoma a causa dell'insorgenza di meccanismi di resistenza che la neoplasia mette in atto al fine di superare il blocco BRAF^{120,121}.

Bibliografia

1. Shah J, Patel S. *Atlas of clinical oncology e cancer of the head and neck: soft tissue and bone tumour*. London: BC Decker INC Hamilton;2001. pp. 309e29, chapter 17
2. Brockstein B. *Management of sarcomas of the head and neck*. *Curr Oncol Rep* 2004;6(4):321–7
3. Phillip K. Pellitteri, Alfio Ferlito, Patrick J. Bradley, Ashok R. Shaha, Alessandra Rinaldo *Management of sarcomas of the head and neck in adults*, *Oral Oncology* 39 (2003) 2–12
4. Sarcomi dei tessuti molli. Linee guida Associazione Italiana Ospedalieri Italiani. Edizione 2013
5. M. Pandey, K. Chandramohan, G. Thomas, A. Mathew, P. Sebastian, T. Somanathan, E. K. Abraham, B. Rajan, M. Krishnan Nai: *Soft tissue sarcoma of the head and neck region in adults*. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 32: 43–48.
6. J.P. Van Damme, S. Schmitz, J.P. Machiels, C. Galant, V. Grégoire, B. Lengele, M. Hamoir *Prognostic factors and assessment of staging systems for head and neck soft tissue sarcomas in adults* *EJSO* 36 (2010) 684–690
7. Huber G, Matthews W, Dort J. *Soft-tissue sarcomas of the head and neck: a retrospective analysis of the Alberta experience 1974 to 1999*. *Laryngoscope* 2006;116:780–5.
8. Bentz BG, Singh B, Woodruff J, Brennan M, Shah JP, Kraus D. *Head and neck soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of outcomes*. *Ann Surg Oncol* 2004;11:619–28.
9. James Paul O'Neill, Mark H. Bilsky, Dennis Kraus, *Head and Neck Sarcomas. Epidemiology, Pathology, and Management* *Neurosurg Clin N Am* 24 (2013) 67–78
10. Freedman AM, Reinman HM, Woods JE. *Soft-tissue sarcomas of the head and neck*. *Am J Surg* 1989;158:367–72.
11. Farhood AI, Hadju SI, Shiu MH, Strong EW. *Soft tissue sarcoma of the head and neck in adults*. *Am J Surg* 1990;160:365–9.
12. Tran LM, Mark R, Meier R, et al. *Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies*. *Cancer* 1992;70:169–77.
13. Sturgis EM, Potter BO. *Sarcoma of the head and neck*. *Curr Opin Oncol* 2003;15:239–52.
14. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, et al. *Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications*. *Br J Cancer* 1993;68:201–7.
15. Remco de Bree, Isaïc van der Waal, Eelco de Bree, C. René Leemans *Management of adult soft tissue sarcomas of the head and neck* *Oral Oncology* 46 (2010) 786–790.
16. M. Gorsky, J.B. Epstein *Head and neck and intra-oral soft tissue sarcomas*. *Oral Oncology* 34 (1998) 292–296.
17. Bras J, Batsakis JG, Luna MA. *Rhabdomyosarcoma of the oral soft tissues*. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology* 1987;64:585–596
18. Wanebo HJ. *Head and neck sarcoma*. In: Johnson JT, Didolkar MS, editors. *Head and neck cancer*, vol 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 39–47.

19. Patel SG, See ACH, Williamson PA, Archer DJ, Evans PH. *Radiation induced sarcoma of the head and neck*. *Head Neck* 1999;21:346–54.
20. Enneking WK. *Musculoskeletal surgery*. New York: Churchill Livingstone; 1983.
21. Kraus DH. *Sarcomas of the head and neck*. *Curr Oncol Rep* 2002;4:68–75.
22. Friend SH, Bernardis R, Rogelj S, et al. *A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma*. *Nature* 1986;323:643–6.
23. Hoffman HT, Robinson RA, Spiess JL, Buatti J. *Update in management of head and neck sarcomas*. *Curr Opin Oncol* 2004;16:333–41.
24. Tran LM, Mark R, Meier R, et al. *Sarcomas of the head and neck. Prognostic factors and treatment strategies*. *Cancer* 1992;70:169–77.
25. Fayda M, Aksu G, Yaman Agaoglu F, et al. *The role of surgery and radiotherapy in treatment of soft tissue sarcomas of the head and neck region: review of 30 cases*. *J Craniomaxillofac Surg* 2009;37:42–8
26. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, et al. *Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications*. *Br J Cancer* 1993;68:201–7.
27. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. *A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma*. *Cancer* 2008;113:573–81.
28. Benjamin RS. *Chemotherapy for sarcomas of the head and neck*. In: Johnson JT, Didolkar MS, editors. *Head and neck cancer*, vol 3. Amsterdam: Elsevier Science Publishers; 1993. p. 49–54
29. Willers H, Hug EB, Spiro IJ, Efid JT, Rosenberg AE, Wang CC. *Adult soft tissue sarcomas of the head and neck treated by radiation and surgery or radiation alone: patterns of failure and prognostic factors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:585–93.
30. De Bree R, Tjink BM, van Groeningen CJ, Leemans CR. *Electroporation therapy in soft tissue sarcoma: a potentially effective novel treatment*. *Sarcoma* 2006;2006:85234.
31. Singh RP, Grimer RJ, Bhujel N, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. *Adult head and neck soft tissue sarcomas: treatment and outcome*. *Sarcoma* 2008;2008:654987.
32. Cormier JN, Pollock RE. *Soft tissue sarcomas*. *CA Cancer J Clin* 2004;54:94–109.
33. Le QT, Fu KK, Kroll S, et al. *Prognostic factors in adult soft-tissue sarcoma of the head and neck*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:975–84
34. Snehal G. Patel, Ashok R. Shaha and Jatin P. Shah *Soft Tissue Sarcomas of the Head and Neck. An Update* *American Journal of Otolaryngology*, Vol 22, No 1 (January-February), 2001: pp 2-18
35. Timmons C, Dawson D, Richards C, et al: *Epstein- Barr virus-associated leiomyosarcomas in liver transplantation recipients. Origin from either donor or recipient tissue*. *Cancer* 76:1481-1489, 1995
36. Orlow I, Drobnjak M, Zhang Z, et al: *Alterations of INK4A and INK4B genes in adult soft tissue sarcomas: effect on survival*. *J Natl Cancer Inst* 91:73-79, 1999
37. Kim S, Lewis J, Brennan M, et al: *Overexpression of cyclin D1 is associated with poor prognosis in extremity soft-tissue sarcomas*. *Clin Cancer Res* 4:2377-2382, 1998

38. Peters E, Cohen M, Altini M, Murray J. *Rhabdomyosarcoma of the oral and palatal region*. Cancer 1989;63:963-966.
39. Dito WR, Batsakis JG. *Rhabdomyosarcoma of the head and neck*. Archives of Surgery 1962;84:582-588.
40. Cristiane Miranda França, Eliana M. M. Caran, Maria Teresa S. Alves, Adriana D. Barreto, Nilza N. F. Lopes, *Rhabdomyosarcoma of the Oral Tissues – two new cases and literature review* Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006;11:E136-40.
41. Gururaj Patil, Sangamesh Halawar, Shitalkumar Sagari, Roopa Babannavar, Sharad Purohit *Rhabdomyosarcoma Occurring on Mandibular Gingiva in an Adult* Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2013 Sept, Vol-7(9): 2088-2089
42. Simon JH, Paulino AC, Ritchie JM, Mayr NA, Buatti JM. *Presentation, prognostic factors and patterns of failure in adult rhabdomyosarcoma*. Sarcoma. 2003; 7(1):1-7.
43. Chi AC, Barnes JD, Budnick S, Agresta SV, Neville B. *Rhabdomyosarcoma of the maxillary gingiva*. J Periodontal. 2007 Sep; 78(9):1839-45.
44. Wang C. *Childhood rhabdomyosarcoma: recent advances and prospective views*. J Dent Res 2011, doi:10/1177/0022034511421490.
45. Chigurupati R, Alfatooni A, Myall RW, Hawkins D, Oda D. *Orofacial rhabdomyosarcoma in neonates and young children: a review of the literature and management of four cases*. Oral Oncol 2002;38:508–15.
46. Fatusi OA, Ajike SO, Olateju SO, Adebajo AT, Gbolahan OO, Ogunmuyiwa SA. *Clinico-epidemiological analysis of orofacial rhabdomyosarcoma In a Nigerian population*. Int J Oral Maxillofac Surg 2009;38:256–60.
47. Esther Manor, Ben-Zion Joshua, Michael Nash, Peter A. Brennan, Lipa Bodner *Cytogenetics of primary embryonal rhabdomyosarcoma of the cheek* British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 50 (2012) 788–790
48. Hicks J, Flaitz C. *Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children*. Oral Oncol 2002;38:450-459.
49. Ozkan Miloglu, Sare Sipal Altas, Mustafa Cemil Buyukkurt, Burak Erdemci, Oguzhan Altun *Rhabdomyosarcoma of the Oral Cavity: A Case Report* European Journal of Dentistry July 2011 - Vol.5
50. McGill T: *Rhabdomyosarcoma of the head and neck: An update*. Otolaryngol Clin North Am 22:631, 1989
51. Barnes L. *Surgical Pathology of the Head and Neck*. New York: Marcel Dekker, 1985. p. 787797.
52. Yamamoto H, Kozawa Y, Takagi M, Otake S. *Rhabdomyosarcoma of the left mandible*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1984;42:613-618.
53. Doval DC, Kannan V, Acharya RS, Mukherjee G, Shenoy AM, Bapsy PP. *Rhabdomyosarcoma of the tongue*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 1994;32: 1833186.
54. Proops DW, Mann JR. *The presentation of rhabdomyosarcomas of the head and neck in children*. Journal of Laryngology & Otology 1984;98:3811390.
55. Almanaseer IY, Trujillo YP, Taxy JB, Okuno T. *Systemic rhabdomyosarcoma with diffuse bone marrow involvement. Case report of an unusual presentation*. American Journal of Clinical. Pathology 1984;82:3499353.

56. Newman A, Rice D: *Rhabdomyosarcoma of the head and neck*. Laryngoscope 94:234, 1984
57. Esnaola NF, Rubin BP, Baldini EH, et al. *Response to chemotherapy and predictors of survival in adult rhabdomyosarcoma*. Ann Surg 2001;234(2):215–23.
58. Harusachi Kanazawa, Toshihide Watanabe and Atsushi Kasamatsu *Primary Malignant Fibrous Histiocytoma of the Mandible: Review of Literature and Report of a Case*, J Oral Maxillofac Surg 61:1224-1227, 2003
59. O'Brien JE, Stout AP. *Malignant fibrous xanthomas*. Cancer 1964;17:1445–55.
60. Yumi Mochizuki, Ken Omura, Hiroyuki Harada, Kou Kayamori, Norihiko Okada, Akira Yamaguchi *Malignant fibrous histiocytoma of the jaws: a report of 3 cases* Asian Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 22 (2010) 143–147
61. Hiromi Nagano, Kouji Deguchi, Yuichi Kurono. *Malignant fibrous histiocytoma of the bucca: A case report*. Auris Nasus Larynx 35 (2008) 165–169
62. Alexander D. Rapidis, Dennis D. Andressakis, George A. Lagogiannis and Emmanuel E. Douzinas. *Malignant Fibrous Histiocytoma of the Tongue: Review of the Literature and Report of a Case* J Oral Maxillofac Surg 63:546–550, 2005
63. Mentzel T, van den Berg E, Molenaar WM. *Myxofibrosarcoma, pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone*. In: Fletcher C, Unni KK, Mertens F, editors. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of soft tissue and bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 102–3.
64. Weiss SW, Enzinger FM. *Myxoid variant of malignant fibrous histiocytoma*. Cancer 1977;39:1672–85.
65. Sabesan T, Xuexi W, Yongfa Q, Pingzhang T, Ilankovan V. *Malignant fibrous histiocytoma: outcome of tumors in the head and neck compared with those in the trunk and extremities*. Br J Oral Maxillofac Surg 2006;44:209–12.
66. Bielack SS, Schroeders A, Fuchs N, Bacci G, Bauer HC, Mapeli S, et al. *Malignant fibrous histiocytoma of bone: a retrospective EMSOS study of 125 cases* European Musculo-Skeletal Oncology Society. Acta Orthop Scand 1999;70:353–60.
67. Daw NC, Billups CA, Pappo AS, Jenkins JJ, Mahmoud HH, Krasin MJ, et al. *Malignant fibrous histiocytoma and other fibrohistiocytic tumors in pediatric patients: the St Jude Children's Research Hospital experience*. Cancer 2003;97:2839–47
68. Wu X, Qi Y, Tang P. *A comparison of malignant fibrous histiocytoma of head, neck and extremities*. Chin Med J 2000;113:532–5.
69. Lo Muzio L, Mignogna MD, Pannone G, Staibano S, Testa NF. *A rare case of fibrosarcoma of the jaws in a 4-year-old male*. Oral Oncol 1998;34:383–6.
70. Mark RJ, Sercarz JA, Tran L, Selch M, Calcaterra TC. *Fibrosarcoma of the Head and Neck. The UCLA experience*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1991;117:396–401
71. Pereira CM, Jorge J Jr, Di Hipolito O Jr, Kowalski LP, Lopes MA. *Primary intraosseous fibrosarcoma of jaw*. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:579–81.
72. Handlers JP, Abrams AM, Melrose RJ, Milder J. *Fibrosarcoma of the mandible presenting as a periodontal problem*. J Oral Pathol 1985;14:351–6
73. Sadoff RS, Rubin MM. *Fibrosarcoma of the mandible: A case report*. J Am Dent Assoc 1990;121:247–8

74. Sturgis EM, Potter BO. *Sarcomas of the head and neck region*. *Curr Opin Oncol* 2003;15(3):239–52.
75. Mark RJ, Sercarz JA, Tran L, et al. *Fibrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991;117(4):396–401.
76. Ömer Sağlam, Samet Vasfi Kuvat, Ümit Taşkin, Alper Yildirim, Emre Hocaoğlu. *Leiomyosarcoma of the soft palate*. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013;23(2):112–114
77. Barnes L. *Tumors and tumor-like lesions of the soft tissues*. In: Barnes L, editor. *Surgical pathology of the head and neck*. New York: Marcel Dekker; 2001. p. 904–7.
78. Evans RW. *Histological appearances of tumors with a consideration of their histogenesis and certain aspects of their clinical features and behaviour*. Edinburgh:Livingstone; 1956.
79. Farman AG. Benign smooth muscle tumours. *S Afr Med J* 1975;49:1333–40.
80. Wertheimer-Hatch L, Hatch GF 3rd, Hatch B S KF, Davis GB, Blanchard DK, Foster RS Jr, . *Tumors of the oral cavity and pharynx*. *World J Surg* 2000;24:395–400.
81. Schenberg ME, Slootweg PJ, Koole R. *Leiomyosarcomas of the oral cavity. Report of four cases and review of the literature*. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 1993;21:3422347.
82. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Henson DE, et al. *Cutaneous angiosarcoma. Analysis of 434 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program. 1973–2007*. *Ann Diagn Pathol* 2011;15(2):93–7.
83. Ward JR, Feigenberg SJ, Mendenhall NP, et al. *Radiation therapy for angiosarcoma*. *Head Neck* 2003;25(10):873–8.
84. Ward JR, Feigenberg SJ, Mendenhall NP. *Radiation therapy for angiosarcoma*. *Head Neck* 2003; 25(10):873–8.
85. Kohler HF, Neves RI, Brechtbuhl ER. *Cutaneous angiosarcoma of the head and neck: report of 23 cases from a single institution*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(4):519–24.
86. Tadashi Terada, *Angiosarcoma of the mandibular gingival* *Int J Clin Exp Pathol* 2011;4(8):791–793
87. Fanburg-Smith JC, Furlong MA, Childers EL. *Oral and salivary gland angiosarcoma: a clinicopathologic study of 29 cases*. *Mod Pathol* 2003; 16: 263–271.
88. Etemad-Moghadam S, Tirgary F, Keshavarz S, Alaeddini M. *Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases*. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Sep;39(9):869–72..
89. De Pena CA, Van Tassel P, Lee YY. *Lymphoma of the head and neck*. *Radiol Clin North Am* 1990;28:723–43
90. Jordan RC, Speight PM. *Extranodal non-Hodgkin's lymphomas of the oral cavity*. *Curr Top Pathol* 1996;90:125–46.
91. Kolokotronis A, Konstantinou N, Christakis I, Papadimitriou P, Matiakis A, Zaraboukas T, et al. *Localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity and maxillo-facial region: A clinical study*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99:303–10

92. Bhattacharyya I, Chehal HK, Cohen DM, Al-Quran SZ. *Primary diffuse large B-cell lymphoma of the oral cavity: Germinal center classification*. Head Neck Pathol 2010;4:181-91.
93. Epstein JB, Epstein JD, Le ND, Gorsky M. *Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:519-25.
94. Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. *Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection*. Hum Pathol 2002;33:153-7.
95. van der Waal RI, Huijgens PC, van der Valk P, van der Waal I. *Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index*. Int J Oral Maxillofac Surg 2005;34:391-5.
96. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML. *A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood 1994;84:1361-92.
97. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project*. Cancer 1982;49:2112-35.
98. Brown RS, Campbell C, Lishman SC, Spittle MF, Miller RF. *Plasmablastic lymphoma: a new subcategory of human immunodeficiency virus-related non-Hodgkin's lymphoma*. Clin Oncol(R Coll Radiol) 1998;10:327-9.
99. Joel B. Epstein, Joshua D. Epstein, Nhu D. Le, and Meir Gorsky, DMD, Vancouver, British Columbia, Canada; Seattle, Wash; and Tel Aviv, Israel *Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases* Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2001;92:519-25
100. Kemp S, Gallagher G, Kabani S, Noonan V, O'Hara C. *Oral non-Hodgkin's lymphoma: Review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2008;105:194-201
101. Maheshwari GK, Baboo HA, Gopal U, Wadhwa MK. *Primary extra-nodal non-Hodgkin's lymphoma of the cheek* J Postgrad Med. 2000 Jul-Sep;46(3):211-2.
102. Ruijs CD, Dekker AW, van Kempen-Harteveld ML, van Baarlen J, Hordijk GJ. *Treatment of localized non-Hodgkin's lymphomas of the head and neck*. Cancer 1994;74:703-7.
103. Chan JKC. *The new World Health Organization classification of lymphomas: the past, the present and the future*. Hematol Oncol 2001; 19: 129-150.
104. Foon KA, Fisher RI. *Lymphomas*. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, Eds: Williams Hematology 6th edn. New York: McGraw-Hill 2001: 1237-1262
105. Eisenbud L, Sciubba J, Mir R, Sachs SA. *Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: a review of thirty-one cases: Part I. Data analysis*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1983; 56: 151-156.

106. Slootweg PJ, Wittkamp ARM, Kluin PM, de Wilde PCM, van Unnik JAM. *Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the oral tissues: an analysis of 20 cases.* J Maxillofac Surg 1985;13: 85–92.
107. Wolvius EB, van der Valk P, van der Wal JE, van Diest PJ, Huijgens PC, van der Waal I, Snow GB. *Primary extranodal non-Hodgkin lymphoma of the oral cavity An analysis of 34 cases.* Eur J Cancer B Oral Oncol 1994; 30: 121–125.
108. Hicks MJ, Flaitz CM. *Oral mucosal melanoma: Epidemiology and pathobiology.* Oral Oncol. 2000;36:152–69.
109. Ahmadi-Motamayel F, Falsafi P, Baghaei F. *Report of a rare and aggressive case of oral malignant melanoma.* Oral Maxillofac Surg. 2013;17:47–51.
110. Gondivkar SM, Indurkar A, Degwekar S, Bhowate R. *Primary oral malignant melanoma: A case report and review of the literature.* Quintessence Int. 2009;40:41–6
111. Greene Gw, Haynes Jw, Dozier M, Blumberg JM, Bernier JL. *Primary malignant melanoma of the oral mucosa.* Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1953 Dec;6(12):1435-43.
112. Tanaka N, Mimura M, Ichinose S, Odajima M. *Malignant melanoma in the oral region: ultrastructural and immunohistochemical studies.* T.Med Electron Microsc. 2001 Sep;34(3):198-205.
113. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C, Gombos F, Di Spirito F, Cirillo N. *Oral malignant melanoma: A review of the literature.* J Oral Pathol Med. 2008;37:383–8.
114. Rapidis AD, Apostolidis C, Vilos G, Valsamis S. *Primary malignant melanoma of oral mucosa.* J Oral Maxillofac Surg. 2003;61:1132–9.
115. Suresh Babbari, R. V. Subramanyam, V. Aparna, and P. Sowjanya *Intraoral malignant melanoma.* Niger Med J. 2013 Jul-Aug; 54(4): 278–281.
116. Cancer. 2013 Dec 1;13:564. *Long-lasting response to electrochemotherapy in melanoma patients with cutaneous metastasis.* Caracò C, Mozzillo N, Marone U, Simone E, Benedetto L, Di Monta G, Di Cecilia ML, Botti G, Ascierio PA.
117. Hashemipour MS. *Malignant melanoma of the oral cavity.* J Dent. 2007;4:44–51
118. Symvoulakis EK, Kyrmizakis DE, Drivas EI, Koutsopoulos AV, Malandrakis SG, Skoulakis CE, et al. *Oral mucosal melanoma: A malignant trap.* Head Face Med. 2006;2:7.
119. Wanjari PV, Warhekar AM, Wanjari SP, Reddy V, Tekade S, Shrivastava P. *Primary Oral Malignant Melanoma.* J Indian Acad Oral Med Radiol. 2011;23:76–9.
120. Blesa JMG, Pulido EG, Candel VA, Pulla MP. *Melanoma: from darkness to promise.* Am J Clin Oncol. 2011 ;34(2):179-187. Review.
121. Guida M, Pisconti S, Colucci G. *Metastatic melanoma: the new era of targeted therapy.* Expert Opin Ther Targets.

NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DELL'ORO-IPOFARINGE

M.L. Fiorella, C.Russo, R. Fiorella

Tumori dell'orofaringe

L'orofaringe è interamente rivestito da mucosa ad epitelio pavimentoso, da cui deriva il 90% dei tumori maligni della regione, tuttavia la presenza di numerose formazioni ghiandolari salivari minori nella sottomucosa di: palato molle, pilastri tonsillari, trigono retromolare e tonsilla linguale e di conglomerati linfatici nella capsula tonsillare giustifica una distribuzione differenziata del restante 10% delle neoplasie maligne. Tumori non epiteliali riportati in Letteratura, oltre i tumori delle ghiandole salivari minori ed i linfomi, sono: sarcomi, melanomi e plasmocitomi. In particolare il 15% dei tumori maligni del palato molle è rappresentato da carcinomi salivari mucoepidermoidi o adenoidocistici e il 10% dei tumori maligni tonsillari da linfomi².

Dal punto di vista clinico, spesso la sintomatologia è silente sino al raggiungimento di notevoli dimensioni della massa o alla comparsa di tumefazioni laterocervicali, essa comunque varia in funzione della sottosedo interessata

I tumori del palato molle interessano la superficie anteriore e possono raggiungere i pilastri tonsillari e la base lingua, più raramente raggiungono il rinofaringe.

I tumori della base lingua possono rimanere a lungo misconosciuti e presentarsi con un sensazione di corpo estraneo, disfagia, odinofagia, alterazioni della voce, e talvolta otalgia riflessa e trisma nelle fasi avanzate. Anteriormente la lesione può estendersi al corpo linguale, supero lateralmente alla tonsilla, ed inferiormente alla vallecola, all'epiglottide ed allo spazio preepiglottico.

I tumori della parete posteriore sono spesso diagnosticati in ritardo per l'assenza di sintomatologia nella sede interessata, quindi possono manifestarsi solo tardivamente con dolore, sanguinamento e tumefazione laterocervicale.

ANATOMIA PATOLOGICA

I tumori delle ghiandole salivari minori dell'orofaringe sono solitamente rappresentati dai carcinomi adenoido cistico, mucoepidermoide e dall'adenocarcinoma. Clinicamente appaiono come masse sottomucose

o lesioni ulcerate. Il trattamento consigliato è l'asportazione chirurgica, con eventuale radioterapia complementare. La disease specific survival varia dal 60% al 90% in funzione dell'eterogeneità degli istotipi. La diffusione per via linfatica di questi tumori è rara³.

Il *Carcinoma Adenoideo cistico*, in passato chiamato anche "cilindroma", rappresenta il 6% di tutti i tumori delle ghiandole salivari e la neoplasia più frequente delle ghiandole salivari minori con una incidenza dal 33 al 55%. Colpisce dalla quarta alla sesta decade di vita, con una prevalenza leggermente maggiore nella donna rispetto all'uomo. Si presenta come una massa unilobulare dura a lento accrescimento, talvolta ulcerata, accompagnata da dolore nelle fasi di accrescimento avanzato. Dal punto di vista istologico il tumore appare parzialmente capsulato o non dotato di capsula, con invasione dei tessuti circostanti. Microscopicamente è composto da cellule mioepiteliali e cellule duttali. Si manifesta con tre diverse forme: cribriforme, tubulare e solido. La lesione cribriforme (ghiandolare), la più frequente, è caratterizzata da isole di cellule epiteliali basalioidi contenenti spazi simil cistici cilindrici. Queste aree cilindriche spesso contengono un materiale mucoide basofilo, un prodotto eosinofilo ialino o una sostanza mista mucoide ialina. Le isole cribriformi possono essere anche circondate da questo materiale ialino o esserne completamente immerse. Le cellule tumorali sono piccole e cuboidali con nuclei basofili e scarso citoplasma.

La variante tubulare è caratterizzata da spazi ghiandolari di lunghi tubuli ricoperti da cellule epiteliali e circondate da strati singoli o multipli di cellule basalioidi, all'interno il lume ghiandolare può apparire vuoto o contenere secrezione.

La variante solida, infine, è composta di isole epiteliali solide con aree centrali di necrosi, le cellule appaiono piccole basofile, ipercromatiche con un nucleo densamente granulare e scarse figure mitotiche.

Le lesioni secondo il grading sono: di tipo 1 ben differenziate e rappresentate dalla forma tubulare e cribriforme, di tipo 2 caratterizzate dalla forma cribriforme o mista con aree solide inferiori al 30%, di tipo 3 con una forte predominanza della forma solida.

Le metastasi si manifestano più frequentemente a distanza ed in particolare nel polmone piuttosto che a livello linfonodale laterocervicale. Dal punto di vista istochimico questi tumori si suddividono in un gruppo con prevalenza di formazioni duttali positive al CEA (antigene Carcinoembrionario), all'EMA (Antigene epiteliale di membrana), con citocheratina di basso ed alto peso molecolare e S-100. Un secondo gruppo esprime positività per la SMA (actina muscolo specifica) e citocheratina di basso peso molecolare. Il trattamento di scelta è quello chirurgico con ampi margini di resezione, mentre è ancora controverso il trattamento adiu-

vante. Diversi Autori raccomandano sempre la radioterapia postoperatoria, ma soprattutto è indicata per tumori con metastasi linfonodali, invasione perineurale, istotipo solido e recidive.

La risposta alla chemioterapia appare invece limitata. Metastasi a distanza si possono manifestare anche dopo molti anni dal trattamento, nonostante un adeguato controllo loco-regionale.

Fattori prognostici sfavorevoli sono considerati: la presenza di metastasi laterocervicali, lo stadio avanzato, i margini chirurgici positivi, l'istotipo solido o il grading elevato e l'invasione perineurale.

Il *Carcinoma muco epidermoide* rappresenta il secondo tumore delle ghiandole salivari minori. Si manifesta con maggior frequenza tra la terza e la sesta decade di vita, con una lieve predilezione per il sesso femminile. Dal punto di vista istologico questi tumori si distinguono in: basso, medio ed alto grado di malignità. Le forme a basso grado si presentano con multipli nidi squamosi circoscritti contenenti numerose cellule chiare. Molti di questi contengono una preminente componente secernente mucina costituita da spazi cistici ricoperti da cellule colonnari. Le forme di grado intermedio sono meno cistiche ed hanno tendenza a formare nidi più ampi ed irregolari di cellule squamose. Le forme di alto grado sono prevalentemente solide, con maggior grado di atipia cellulare, simile al carcinoma squamoso. Fattori predittori di morbilità e mortalità sono considerati gli stessi riportati per il carcinoma adenoido cistico. Dal punto di vista istochimico, il dosaggio della PCNA (proliferating cell nuclear antigen) e dell'Antigene Ki-67 sono indici di proliferazione del tumore.

Il trattamento chirurgico è quello di scelta, con aumento dell'incidenza di recidive in caso di margini positivi (50% nelle forme a basso e medio grado, 80% nell'alto grado). La radioterapia adiuvante in associazione alla chirurgia nelle forme ad alto grado di malignità, in caso di margini dubbi o positività dei linfonodi, determina un miglioramento del controllo locale di malattia dal 50 al 71%⁴.

L'*Adenocarcinoma* rappresenta il 4-10% dei tumori delle ghiandole salivari minori.

Microscopicamente è caratterizzato da differenti patterns architetturali: ghiandolare, papillare, cistico, cribiforme e solido. Nella maggior parte dei casi le cellule appaiono con nuclei ipercromatici e pleomorfi, è presente abbondante necrosi ed un elevato numero di mitosi. La prognosi di questa neoplasia dipende dallo stadio clinico e dal grado di malignità, in Letteratura è riportata una sopravvivenza più favorevole per i tumori a sede nel cavo orale ed orofaringe rispetto a quella delle ghiandole salivari maggiori, con una sopravvivenza a 10 anni nel I stadio del 75% che scende al 36% nel II stadio. La sopravvivenza a 15 anni per adenocarci-

nomi di basso, intermedio ed alto grado è rispettivamente del 54%, 31% e 3%.

Carcinoma linfoepiteliale è un indifferenziato accompagnato da abbondante infiltrato linfoide non neoplastico. È un tumore raro che rappresenta l'1% dei tumori delle ghiandole salivari, e colpisce nell'80% dei casi la ghiandola parotide, seguita dalla ghiandola sottomandibolare, e solo raramente interessa le ghiandole salivari minori. Nelle aree endemiche (Giappone, Sud-est asiatico, regioni artiche) vi è un'associazione quasi del 100% con il virus di Epstein-Barr, che risulterebbe quindi implicato nella genesi del tumore. Clinicamente possono risultare circoscritti al tessuto ghiandolare o mostrare invasione extraghiandolare. Metastasi loco-regionali possono essere presenti nel 10-40% dei casi e metastasi a distanza nel 20% dei casi con interessamento di: polmone, fegato, osso e sistema nervoso centrale. La sopravvivenza a 5 anni è stata descritta nel 75%-86% dei casi di exeresi chirurgica su T ed N, e radioterapia combinata. La prognosi è strettamente correlata allo stadio del tumore.

La gestione dei tumori delle ghiandole salivari, come già detto, prevede nella gran parte dei pazienti, l'asportazione chirurgica seguita da radioterapia. La radioterapia postoperatoria è indicata nei casi di malattia residua micro- o macro-scopica, di recidiva, di tumori ad alto grado di malignità e/o in stadio avanzato (interessamento dei linfonodi cervicali) e infine nel caso di rottura del tumore durante un intervento chirurgico). La radioterapia può essere indicata anche per tumori non reseccabili. Risultati promettenti provengono dai trattamenti iper frazionati e dalla combinazione di radioterapia convenzionale con ipertermia o terapia con particelle pesanti. Nei carcinomi delle ghiandole salivari la chemioterapia è usata generalmente negli stadi localmente avanzati e metastatici, con un intento palliativo. Lo studio clinico di questi tumori è difficile per la loro rarità e la varietà di istotipi, per cui non sono stati definiti dei trattamenti standard. Farmaci singolarmente attivi sono: cisplatino, methotrexate, adriamicina, ciclofosfamide, fluorouracile, vinorelbina, taxolo. I dati disponibili suggeriscono l'esistenza di due gruppi di tumori con diverso spettro di sensibilità ai farmaci: carcinoma mucoepidermoide e carcinoma spinocellulare risultano ad esempio sensibili al methotrexate, mentre l'adriamicina sembra maggiormente attiva negli istotipi simil-adenocarcinomatosi (carcinoma adenocistico, adenocarcinoma). In questi ultimi la combinazione più largamente studiata è costituita da ciclofosfamide, adriamicina e cisplatino (CAP), ed offre una percentuale di risposte globali del 30-50%, di durata mediana da 3 a 7 mesi. Risultati analoghi si sono avuti con la combinazione cisplatino + vinorelbina. Nei carcinomi mucoepidermoide e spinocellulare sono di solito impiegate le associazioni cisplatino + fluorouracile o cisplatino + bleomicina + methotrexate.

Il taxolo ha attività sul carcinoma mucoepidermoide e l'adenocarcinoma ma non sul carcinoma adenocistico, e la combinazione taxolo + carboplatino è risultata moderatamente attiva. I tumori delle ghiandole salivari esprimono talvolta i recettori estrogenici: si può in tali casi effettuare un tentativo di terapia ormonale con antiestrogeni⁵.

I linfomi dell'orofaringe sono molto rari nel tipo Hodgkin, rappresentano invece il 15% dei tumori di tale sede quelli Non-Hodgkin. Sono descritti in Letteratura come singoli casi nella sottosede del palato molle, più frequentemente sono del tipo a grandi cellule B ad alto grado di malignità e si manifestano come lesioni ulcerate o tumefazioni della mucosa. Più frequenti appaiono i linfomi in sede tonsillare, dove rappresentano l'80% di tutte le localizzazioni nell'anello del Waldeyer⁶⁻⁷. Per la loro trattazione si rimanda al capitolo specifico.

La localizzazione mucosa dei melanomi è piuttosto rara rappresentando l'8-15% di tutti i melanomi del distretto testa-collo⁸. Il picco di incidenza si manifesta dalla sesta all'ottava decade di età senza predilezione di sesso. I melanociti sono cellule a contenuto pigmentoso melaninico derivanti dalla cresta neurale che si trovano nello strato basale dell'epidermide. La loro funzione nella mucosa del distretto orofaringeo è poco chiara, poiché nel loro citoplasma contengono melanosomi con un aumento sostanziale della produzione di melanina solo in condizioni patologiche. Si manifestano come tumefazioni non dolenti, talvolta ulcerate e sanguinanti, pigmentate nel 75% dei casi con differente colorazione: nero, grigio, rosso o bianco. Microscopicamente sono caratterizzati da una forma in situ limitata all'epitelio ed all'interfaccia epitelio-connettivale ed una forma invasiva infiltrate gli strati connettivali. Il loro comportamento è più aggressivo delle forme cutanee con maggiore incidenza di metastatizzazione e recidiva. Il trattamento di scelta è l'escissione chirurgica con ampi margini sani, sebbene essi tendano ad una diffusione radiale che spesso interessa ampie aree di mucosa. Indicato è lo svuotamento laterocervicale in caso di metastasi linfonodali clinicamente evidenti. L'utilità della biopsia del linfonodo sentinella nelle forme mucose non è supportata da evidenze scientifiche⁹. Il ruolo della radioterapia¹⁰ è ancora poco chiaro, poiché data l'elevata capacità del melanoma di riparazione del danno tissutale, esso sembra resistente agli schemi convenzionali di frazionamento e pertanto sembra rispondere solo a trattamenti ad alte dosi. Allo stato attuale il suo impiego è limitato in caso di margini positivi, recidive locali, o trattamenti palliativi. La chemioterapia è impiegata con intento adiuvante o palliativo. L'immunoterapia ha mostrato beneficio solo in piccole percentuali di pazienti, con miglioramento delle risposte in caso di impiego di IL-2 ed interferone α in associazione al cisplatino. La prognosi è infausta con dati della letteratura che riportano

una sopravvivenza a 5 anni del 10-15%, con recidive descritte entro i primi tre anni sul T dal 55% al 66% e sull'N dal 16% al 35% .

Il plasmocitoma Extramidollare (PE) è una malattia immunoproliferativa monoclonale di cellule B che insorge in sedi differenti dal midollo osseo senza l'evidenza di un mieloma multiplo. Sebbene la maggior parte di essi nel distretto testa collo si localizzano in sede sottomucosa, la sottosede più frequentemente colpita è la regione del rinofaringe e dei seni paranasali. Solo il 10,5% dei PE delle VADS è localizzato nella tonsilla palatina e nel palato molle¹¹. La terapia radiante è considerata trattamento di scelta, con un controllo locale di malattia dell'80%-100%. Rimane tuttavia dibattuto il dosaggio ottimale e la necessità di una radioterapia elettiva sui linfonodi laterocervicali, a causa della diagnosi estremamente rara e della Letteratura che si basa solo su indagini retrospettive con dosaggi tra i 35Gy ed i 60Gy. Negli ultimi anni l'introduzione della IMRT (radioterapia ad intensità modulata) nei tumori testa collo ha migliorato la preservazione d'organo. L'approccio chirurgico da solo, anche in casi di margini negative sembra essere inadeguato. La progressione in mieloma multiplo si apprezza nel 10%-40% dei casi entro 2-3 anni. Allo stato attuale non è stato descritto alcun ruolo curativo della chemioterapia¹².

Le terapie di scelta nei tumori delle ghiandole salivari minori, nei sarcomi e nei melanomi sono rappresentate dalla chirurgia e dalla radioterapia, da sole o combinate e dalla chemioterapia utilizzata sempre con le precedenti.

Per le lesioni limitate T1 sono possibili interventi chirurgici conservativi con approccio endorale.

La *buccofaringectomia transmandibolare* è indicata nei tumori che originano o si estendono alla regione tonsillare (o amigdaloglosso-palatina) ed ai pilastri palatini, con diffusione in basso al solco amigdaloglosso, alla base lingua ed alla zona di giunzione linguale ed infine in caso di infiltrazione ossea dell'angolo mandibolare (10% dei casi). L'estensione verso il basso alla regione sotto-tonsillare ed alla regione di incrocio delle tre pliche, con interessamento della porzione sottoioidea dell'epiglottide può costituire un'indicazione per una laringectomia sopraglottica associata (evenienza piuttosto rara) o una laringectomia totale in casi rigorosamente selezionati. Più frequentemente la BFTM in caso di estensione alla parte bassa della parete latero-faringea, si amplia con una resezione limitata all'incrocio delle tre pliche, al bordo libero dell'epiglottide ed alla vallecchia adiacente. L'ampliamento alla volta del palato deve limitarsi alla porzione postero-esterna.

L'*approccio mediante mandibulotomia anteriore* offre un'eccellente visuale di tutti i tumori dell'orofaringe laterale, della giunzione linguale

e della base lingua. È indicato per i tumori della base lingua, del solco amigdaloglossale e della regione sotto-tonsillare con possibile estensione alla metà inferiore della loggia tonsillare e al margine inferiore del pilastro anteriore. I tumori della regione tonsillare rispondono a questa indicazione chirurgica a condizione che non vi sia infiltrazione del periostio della mandibola o del muscolo pterigoideo. Il ricorso sempre più frequente alla mandibulotomia ha consentito di ridurre la perdita di sostanza ossea con necessità solo di osteosintesi mediante placche. La ricostruzione delle parti molli è di solito affidata a lembi liberi microanastomizzati. Nella maggior parte dei casi si rende necessario lo svuotamento laterocervicale mono o bilateralmente in relazione alla sede della lesione¹³.

Alla tecnica chirurgica tradizionale, negli ultimi anni si è affiancato l'impiego della chirurgia laser trans orale robotica (TORS), sebbene non ci siano ancora studi comparativi i termini di outcome e qualità di vita tra TORS e radioterapia o chemio-radioterapia.

La radioterapia esclusiva è indicata per lesioni T1 o T2. Negli stadi più avanzati (III-IV) la RT ha un ruolo importante soprattutto in un'ottica di preservazione d'organo, in particolare in tutti quei casi in cui l'opzione chirurgica comporterebbe danni funzionali sulla funzione laringea.

Indicazioni sull'impiego della chemioterapia nei tumori non epiteliali maligni dell'ipofaringe non sono standardizzate dato il numero esiguo di casi trattati⁵.

Tumori ipofaringe

L'incidenza dei tumori maligni dell'ipofaringe e delle sue sottosedimenti variano per localizzazione geografica, con maggiore incidenza nel sesso maschile e maggiore frequenza nella sede dei seni piriformi rispetto alle altre descritte. Il carcinoma squamoso rappresenta oltre il 95% delle neoplasie ipofaringee con frequenti manifestazioni multifocali. Il restante 5% è costituito da una varietà di neoplasie rare: tumori delle ghiandole salivari minori, sarcomi, linfomi e tumori neuroendocrini. Dalla letteratura emerge che il 77,3% di questi tumori si manifesta alla diagnosi nel III-IV stadio e la prognosi a 5 anni è la più sfavorevole rispetto a tutti i tumori maligni del distretto testa-collo¹⁵.

La sintomatologia d'esordio, solitamente aspecifica e molto sfumata, è rappresentata da disfagia meccanica dolorosa, odinofagia, faringodinia, otalgia riflessa, scialorrea e disfonia, ma tali sintomi compaiono spesso in fase avanzata a causa della rapida crescita in una zona anatomica priva di barriere. La ricca rete linfatica determina spesso la concomitante presenza di tumefazioni laterocervicali. Nell'iter diagnostico risultano fon-

damentali l'esame endoscopico delle VADS e l'imaging per identificare i limiti della lesione, l'esecuzione del prelievo biptico e l'eventuale presenza di secondi primitivi (sincroni) che si manifestano con un'incidenza del 16-18%. La TC o la RM mostrano livelli simili di accuratezza, ma spesso la Tc è da preferire per valutare l'infiltrazione cartilaginea.

Le lesioni retro-cricoidi possono infiltrare la regione sottomucosa e crescere circonferenzialmente interessando la cartilagine cricoidea ed il muscolo cricoaritenoidico ed in basso l'esofago cervicale. Le lesioni della parete posteriore sono più spesso ulcerate ed infiltrano la muscolatura faringea sottostante diffondendosi alle strutture nervose (plesso cervicale, nervo vago e glossofaringeo). Le lesioni del seno piriforme possono diffondersi medialmente verso la parete laterale del laringe con estensione alla regione sottoglottica, o infiltrarsi lungo la parete mediale o posteriore del faringe fino al seno piriforme contro laterale. Le lesioni della parete faringea posteriore spesso rimangono silenti fino al raggiungimento di grosse dimensioni prima della diagnosi, mentre l'interessamento della fascia prevertebrale è raro, più frequente è l'estensione superiore alla base della tonsilla e alla parete dell'orofaringe. La metastatizzazione linfonodale è piuttosto frequente, data la ricca rete linfatica, con incidenza del 75% nei tumori del seno piriforme, del 40% nelle forme retro cricoidee e nel 60% delle lesioni della parete faringea posteriore. Le metastasi a distanza sono più frequenti rispetto a tumori di altre sedi del tratto areo digestivo superiore con una incidenza del 60% in linfonodi, polmone e fegato¹⁶.

ANATOMIA PATOLOGICA

I linfomi possono presentarsi come sito primario nell'ipofaringe con una incidenza del 5%, o come sede secondaria all'interessamento sistemico. I sottotipi più frequentemente riscontrati sono il linfoma a cellule T angiocentrico, il linfoma Non Hodgkin extranodale ed il linfoma del MALT. Tali lesioni riscontrate in ipofaringe richiedono esclusivamente la stadiazione poiché il trattamento di prima linea consigliato è la radioterapia che mostra un ridotto fallimento loco-regionale, sebbene l'associazione concomitante con chemioterapia sia consigliata per la frequente progressione sistemica della malattia e le comparse di recidiva dopo il solo trattamento radioterapico¹⁷⁻¹⁸.

I tumori neuroendocrini rappresentano un sottotipo di tumori a piccole cellule estremamente rari nell'oro-ipofaringe. Sono infatti descritti in Letteratura pochi casi trattati con chirurgia o chemio radioterapia che hanno mostrato una notevole metastatizzazione a distanza, soprattutto in sede epatica con exitus del paziente entro i primi tre anni. Si tratta di neoplasie a vario grado di differenziazione. Il *carcinoide tipico* a basso

grado di malignità, costituisce l'entità più rara ed è caratterizzato da cellule rotonde organizzate in un pattern di crescita "organoide" di cordoni, nidi e isolotti di cellule neoplastiche. Ha prognosi eccellente con sopravvivenza a 5 anni del 90%. Il *carcinoide atipico* è il più frequente, differisce dal precedente per la presenza di necrosi ed alto indice mitotico. La sopravvivenza a 5 anni è di circa il 50% con metastasi linfonodale e a distanza (polmoni, fegato, osso) nel 40% dei casi. Il *carcinoma endocrino scarsamente differenziato* è caratterizzato da piccole cellule a differenziazione endocrina, con alta attività mitotica e abbondante necrosi. È altamente aggressivo con prognosi a 5 anni inferiore al 5%, e mortalità entro il primo anno del 70%.¹⁹

L'Adenocarcinoma ad insorgenza dalle ghiandole salivari minori dell'ipofaringe è evenienza estremamente rara ed è riportato in Letteratura come estensione di lesioni ad insorgenza dall'orofaringe, come è stato già trattato nella apposita sezione.

I sarcomi sono tumori maligni dei tessuti molli che rappresentano solo l'1% dei tumori maligni del distretto testa-collo. Il *Fibrosarcoma* è un tumore maligno primitivo composto da fibroblasti immaturi. È il III tumore maligno dei tessuti molli come incidenza. Si riconoscono 3 forme. Il Fibrosarcoma Infantile presente alla nascita o nella prima infanzia che è identico alla forma dell'adulto tranne che per il decorso clinico, assai più favorevole. Le metastasi polmonari sono rare (< 10%) e può essere curato con l'escissione chirurgica senza ulteriori terapie. Il Fibrosarcoma dell'adulto istologicamente ha il caratteristico aspetto delle cellule e fibre collagene che si intersecano a "spina di pesce". Istologicamente si classifica in 4 gradi di malignità. La prognosi è correlata al grado istologico: la sopravvivenza a 10 anni può variare dal 60 al 30% con la possibilità di recidiva locale valutata attorno al 40%. Il *Liposarcoma* è il tumore maligno primitivo di derivazione da cellule adipose (lipociti e lipoblasti) ed è il più frequente sarcoma dei tessuti molli. È un tumore tipico dell'età adulta con incidenza maggiore tra 40 e 60 anni ed è rarissimo nell'infanzia. Sono descritti numerosi sottotipi istologici (varietà lipoma-like, infiammatoria, sclerosante, a cellule rotonde e dedifferenziato) ma le due varietà più comuni sono il Liposarcoma Mixoide (lesione solitamente a basso grado di malignità, Stadio I) che è la varietà più frequente ed il Liposarcoma Pleomorfo che è ad alto grado di malignità e sempre di Stadio II. La sopravvivenza a 5 anni è molto buona per il Liposarcoma Mixoide correttamente trattato (> 90%), mentre è molto più scarsa (< 60%) nelle forme ad alto grado di malignità. L'*Istiocitoma Fibroso Maligno (IFM)* è costituito da cellule istiocitarie e fibroblastiche con una tipica e caratteristica disposizione storiforme. Il tumore può colpire con una certa frequenza anche l'osso oltre che i tessuti molli. Sono state riconosciute 5 varietà con diffe-

renti caratteristiche istologiche e prognostiche: tutte prediligono il sesso maschile e l'età adulta avanzata, tranne la varietà angiomatoide che si osserva nella prima e seconda decade. Il tumore si presenta pressoché costantemente in Stadio II-B e raramente rimane intracompartimentale. Il decorso è rapido ed aggressivo e le metastasi si localizzano ai polmoni. I tumori di grandi dimensioni (> 5 cm) e a localizzazione sottofasciale sono quelli che presentano la prognosi peggiore. Il *Neurosarcoma* (Schwannoma Maligno; Neurofibrosarcoma; Tumore Maligno della Guaina dei Nervi Periferici) nasce dai nervi periferici, la sua incidenza è di meno del 10% dei STM. Circa la metà dei casi origina in pazienti con Neurofibromatosi di von Recklinghausen, per questi motivi in un paziente con neurofibromatosi deve essere sempre valutato con attenzione un improvviso aumento di volume di un neurofibroma. Questo tumore è solitamente ad alto grado di malignità (Stadio II-B) con sopravvivenza a 5 anni non superiore al 50% e metastasi al polmone e alle ossa. La prognosi è migliore nelle forme solitarie rispetto a quelle con neurofibromatosi. Il *Rabdomiosarcoma* è il tumore maligno primitivo che deriva dalla muscolatura striata. Si riconoscono 3 forme principali: il rabdomiosarcoma polimorfo che è tipico dell'adulto; il rabdomiosarcoma alveolare che colpisce anch'esso l'età adulta ed il rabdomiosarcoma embrionario che è invece il STM più frequente in età pediatrica con le sottospecie botrioide e a cellule fusate. Il tumore è ubiquitario e le sedi più frequenti, oltre agli arti, sono: la testa ed il collo, il tratto uro-genitale ed il retroperitoneo. Il tumore è molto maligno e lo stadio è generalmente II-B. Il decorso del tumore è estremamente aggressivo con grande tendenza alla recidiva e alle metastasi. La prognosi è notevolmente cambiata con l'introduzione della chemioterapia complementare: infatti con la sola chirurgia la sopravvivenza a 5 anni era del 10%, mentre oggi con l'integrazione della radio e chemioterapia (Vincristina, Actinomicina D, Ciclofosfamida ed Adriamicina) si possono ottenere sopravvivenze del 70-80%. La variante alveolare tende ad avere una prognosi peggiore rispetto alla embrionaria. In Letteratura²⁰ è descritto un solo caso di *sarcoma sinoviale* dell'ipofaringe in un soggetto di 22 anni. I sarcomi sinoviali sono classificati in bifasico, monofasico e scarsamente differenziato. La forma monofasica è rappresentata da cellule epitelio-simili e cellule fusiformi fortemente eosinofile, che solitamente risultano essere la componente predominante. Tipica nel bifasico è anche la presenza di mast cellule, mitosi, aree di calcificazione e produzione di collagene. La meta statizzazione locale è descritta nel 10-15 % dei casi. Fattori prognostici negativi sono considerati l'età superiore ai 60 anni, il grado, la dimensione superiore ai 5 centimetri e l'attività mitotica. Si manifestano frequentemente (20-25% dei casi) in forma multifocale. L'invasione linfonodale è presente nel 75% dei casi, talvolta bilaterale-

mente ed anche in sede ricorrente. Metastasi polmonari, epatiche ed ossee possono svilupparsi in percentuali piuttosto elevate (15%).

Le esperienze circa il trattamento chirurgico delle neoplasie ipofaringee fanno riferimento essenzialmente ad interventi demolitivi, in ragione del fatto che questi tumori giungono a diagnosi in stadio avanzato. Inoltre, nei rari casi di diagnosi in stadio I, si tende ad optare per il trattamento radioterapico esclusivo. La terapia chirurgica conservativa, in particolare la resezione per via faringotomica laterale è un intervento che permette la resezione di tumori localizzati sulla parete laterale del seno piriforme che non superano i 2 cm e non raggiungono il fondo del seno piriforme e non interessano l'angolo laterale. L'emifaringolaringectomia orizzontale sovraglottica è indicata per lesioni localizzate all'incrocio delle tre pliche in cui l'interessamento della vallecchia sia limitato, che in basso non raggiungano il fondo del seno piriforme e la laringe si interessata solo nella porzione sovraglottica. L'emifaringolaringectomia sopracricioidea è raramente indicata per i limiti laringei che la lesione deve possedere (assenza di interessamento della loggia preepiglottica, dello spazio paraglottico, dell'articolazione crico-arterioidea e della regione sottoglottica). La chirurgia demolitiva è il trattamento di elezione per i T3 (più frequenti), T2 non trattabili diversamente e T4 operabili. L'emifaringolaringectomia totale è indicata per lesioni del seno piriforme che non raggiungono l'esofago, la parete posteriore del faringe o la regione retro cricoidea. La faringolaringectomia totale circolare associa la laringectomia totale ad una ipofaringectomia totale ed è indicata quando l'estensione della lesione non permette la conservazione di mucosa sufficiente per la ricostruzione del faringe, quindi lesioni che interessano uno o entrambi i seni piriformi con ampia estensione alla parete faringea posteriore.

Ogni qualvolta non sia possibile il mantenimento della continuità della via digestiva è necessario ricorrere a metodiche ricostruttive. Tra queste, le più collaudate sono la trasposizione dello stomaco al collo per via trans mediastinica, il trapianto di un'ansa digiunale rivascolarizzata con microanastomosi o il lembo libero antibrachiale con microanastomosi. In tutti questi interventi è imprescindibile lo svuotamento linfonodale del collo, vista l'alta percentuale di metastasi laterocervicali palesi o occulte. È generalmente riconosciuta l'indicazione allo svuotamento controlaterale del collo che diventa obbligatorio nelle lesioni della parete mediale del seno piriforme ed in quelle che evolvono verso la metà controlaterale dell'ipofaringe. In assenza di adenopatie in sede controlaterale, è ammesso uno svuotamento selettivo (II, III, IV livello). Il rischio di infiltrazione tiroidea da tumori del seno piriforme, specie se evolventi verso l'esofago cervicale, induce molte Scuole ad estendere il monoblocco operatorio ad una istmo-lobectomia tiroidea omolaterale alla lesione²¹.

Gli obiettivi del trattamento radioterapico includono la guarigione dalla malattia, la preservazione della funzione laringea e la riduzione del rischio di complicanze e sequele²². Nella ricerca della miglior terapia devono essere tenute distinte le varie sottosedi dell'ipofaringe. Le lesioni piccole, esofitiche e senza interessamento linfonodale (T1N0) possono essere ben curate con la sola radioterapia, qualunque sia la sottosede. Per aumentare il tasso di controllo locoregionale nel trattamento delle lesioni localmente avanzate in genere si fa ricorso ad un'associazione tra chirurgia e radioterapia. Un altro tipo di associazione proposto la radioterapia a dosi radicali seguita da chirurgia sui residui linfonodali che mostrerebbe miglioramento del controllo regionale del 10-15%, rispetto a dati storici. Il trattamento dei casi avanzati con sola radioterapia, eseguita con frazionamento classico, non consente probabilità di controllo e di sopravvivenza a 5 anni superiori rispettivamente al 25% ed al 15%. Gli effetti tossici acuti della radioterapia si manifestano a carico delle mucose della faringe con difficoltà di alimentazione, che in genere si manifesta durante la seconda parte del trattamento. Le possibili complicazioni e sequele della radioterapia curativa sono l'edema marginale laringeo, con indicazione alla tracheostomia, la condronecrosi laringea e la grave fibrosi del collo: tali complicanze e sequele sono oggi rare e non superiori globalmente al 5% dei casi trattati. Le complicanze del trattamento associato radiochirurgico sono le fistole faringo-cutanee (25-30%), le stenosi esofagee o tracheali (5%) e, raramente, la rottura della carotide (1%), quasi sempre conseguente ad una fistola²³⁻²⁴.

In conclusione gli elementi caratterizzanti i tumori non epiteliali dell'orofaringe sono la scarsa incidenza rispetto alle forme epiteliali, la sintomatologia aspecifica e non ben definita nella fase iniziale della malattia, la grande variabilità delle forme istologiche, con una differente storia naturale che diversifica il grado di malignità e di conseguenza la prognosi.

Le casistiche molto limitate riportate in Letteratura giustificano la mancanza di protocolli di trattamento univoci come avviene per le neoplasie epiteliali. La scelta della terapia si basa essenzialmente sulla sede e le dimensioni del tumore. Nei casi di neoplasie di dimensioni limitate (T1-T2) la terapia chirurgica rappresenta la prima opzione a condizione che non comporti importanti deficit funzionali. Per le neoplasie di grandi dimensioni (T3-T4), soprattutto se di grado elevato, la scelta ricade per il trattamento di preservazione d'organo tenuto conto della scarsa percentuale di sopravvivenza a distanza.

I protocolli integrati di chirurgia e chemio-radioterapia alla luce dei dati della Letteratura non consentono di esprimere un giudizio esaustivo sul miglioramento della prognosi.

Bibliografia

1. Cummings otolaryngology Head and Neck surgery. Fourth edition. Oropharyngeal malignancy. Chapter Seventysix: 1717-1728
2. Licitra L., Olmi P. Tumori della testa e del collo. 2011. Springer Ed.
3. DM Hyam, MJ Veness, GJ Morgan. Minor salivary gland carcinoma involving the oral cavity or oropharynx. Australian Dental Journal 2004;49:(1):16-19
4. Triantafyllidou K., Dimitrakoupolos J., Jordanidis F. et al. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature. Oral Diseases (2006) 12, 364–370
5. Licitra L., olmi P., Tumori della testa e del collo. 2011 Springer Ed.
6. Souto GR1, Pereira TS2, Castro AF3, et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified of the palate: A case report. Oral Maxillofac Surg. 2012 Mar;16(1):69-74. doi: 10.1007/s10006-010-0254-5. Epub 2010 Oct 28.
7. Frei M, Dubach P, Reichart PA, et al. Diffuse swelling of the buccal mucosa and palate as first and only manifestation of an extranodal non-Hodgkin 'double-hit' lymphoma: report of a case.
8. Neeraj N Mathur, Sheri A Poznanovic. Head and Neck Mucosal Melanomas. MED-SCAPE
9. Patel SG, Prasad ML, Escrig M, et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck*. Mar 2002;24(3):247-57
10. Harwood AR, Cummings BJ. Radiotherapy for mucosal melanomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 1982;8(7):1121-6.
11. Yu Sakai, Jun Ikeya, Ichiro Morita, Kimiya Sato. Extramedullary plasmacytoma of the tonsil diagnosed by fine-needle aspiration cytology. Annals of Diagnostic Pathology, Volume 12, Issue 1, February 2008, Pages 41–43
12. Milan Vosmik, Melanie Cermanova, Karel Odrázka. Solitary Extramedullary Plasmacytoma in the Oropharynx: Advantages of Intensity-Modulated Radiation Therapy. Clin Lymphoma Myeloma. 2007 May;7(6):434-7
13. Luboinski B., Marandas P. Chirurgia dell'orofaringe (buccofaringectomie). Enciclopedia medicochirurgica: tecniche chirurgiche ORL. 46-320.
14. Harrison L Louis B., Roy B. Sessions, Waun Ki Hong. Head and neck cancer: a multidisciplinary approach.
15. Snow J.B. jr. Malignant neoplasms of the hypopharynx. In: Cummings C.W., Fredrickson J.M., Harker L.A., Krause C.J., Schuller D.E.(Eds.). Otolaryngology Head and Neck Surgery. Vol. III. The C.V. Mosby Co., St. Louis-Toronto pp. 2017-2028, 1986.
16. Million R.R., Cassisi N.J. Management of head and neck cancer. A multidisciplinary approach. 2nd ed. Lippincott Company, Philadelphia; 1994.
17. Kim SJ, Kim WS. Int J Hematol. 2010 Dec;92(5):690-6. doi: 10.1007/s12185-010-0720-8. Epub 2010 Nov 18. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type.

18. Assanasen T, Wannakrairot P, Keelawat S, Pramprayoon N, Chaipipat M. *J Med Assoc Thai.* 2004 Sep;87 Suppl 2:S249-54. Extranodal malignant lymphoma of the upper aerodigestive tract in King Chulalongkorn Memorial Hospital according to WHO classification.
19. Takagawa R, Tanaka K, Yamada M, Nojiri K, Kumamoto T, Ueda M, Endo I. *Dis Esophagus.* 2011 Apr;24(3):E26-31. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01191.x. Epub 2011 Mar 25. Primary neuroendocrine carcinoma of the hypopharynx: a case report.
20. Jamshed A., Loya A., Tirmazi A et al. Sinovial cell sarcoma of the hypopharynx. *International J of Head and Neck Surg* 2013;4(2):86-88.
21. Lefebvre J., Mallet Y. Faringectomie e faringolaringectomie. *Enciclopedia medico-chirurgica, tecniche chirurgiche ORL* (2): 1-46-280.
22. Wang C.C. Radiation therapy for head and neck neoplasms. 3rd Ed. Wiley, New York; 1997.
23. Beauvillain C., Mahe M., Bourdin S. et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope*, 107: 648-53, 1997.
24. Zelefsky M.J., Kraus D.H., Pfister D.G. et al. Combined chemotherapy and radiotherapy versus surgery and postoperative radiotherapy for advanced hypopharyngeal cancer. *Head & Neck*, 18: 405-11, 1996.

NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DELLA TONSILLA

C. Vicini, A. De Vito

Introduzione

Il 10% al 12% delle neoplasie maligne delle Vie AeroDigestive Superiori (VADS) insorge a livello dell'orofaringe, alla quale appartiene la regione tonsillare. La incidenza dei tumori maligni della regione orofaringea è di 1–3/100.000 abitanti l'anno sia negli Stati Uniti che in Europa, con una predominanza nel sesso maschile, rispetto a quello femminile (rapporto di 3:1). L'età media di insorgenza dei sintomi e della diagnosi è la sesta decade. La mortalità delle lesioni neoplastiche maligne dell'orofaringe risulta ancora significativamente alta, considerando che solo il 10% delle neoplasie viene diagnosticata in fase precoce (stadio I), mentre oltre il 70% viene diagnosticata in fase avanzata (stadio III e IV). Il cancro della regione tonsillare rappresenta la seconda più frequente sede di insorgenza di una lesione neoplastica dell'orofaringe, dopo la base della lingua, con una alta percentuale di diagnosi in fase avanzata e una sopravvivenza a 5 anni del 50% nello stadio III e del 30% nello stadio IV.

I tumori maligni della regione tonsillare sono prevalentemente di natura primitiva. Da un punto di vista istopatologico, il carcinoma squamocellulare rappresenta il 90% dei tumori della regione tonsillare, mentre le lesioni maligne di natura non-epiteliale insorgono nel 10% dei pazienti e possono derivare dal tessuto fibroso, adiposo, vascolare, linfatico, muscolare e nervoso (Tab. 1), ma in letteratura è riportata una casistica estremamente limitata. Di relativo più frequente riscontro a livello tonsillare possono essere riscontrati i tumori maligni delle ghiandole salivari minori, i tumori maligni linfoepiteliali, il sarcoma di Kaposi e il melanoma maligno (Tab. 2).

Tumori maligni delle ghiandole salivari minori

Dal 9% al 23% dei tumori maligni delle ghiandole salivari possono insorgere a livello della cavità orale e dell'orofaringe. La tonsilla palatina rappresenta una delle sedi di più frequente riscontro, insieme al palato molle e alla base della lingua. Tra tutti gli istotipi riscontrabili (Tab. 3), il carcinoma adenoido cistico e il carcinoma mucoepidermoide sono quelli più frequenti.

TESSUTO DI ORIGINE	VARIANTE BENIGNA	VARIANTE MALIGNA
Fibroso	Fibroma e dermatofibroma	Fibrosarcoma, dermatofibrosarcoma, istiocitoma fibroso maligno, spindle cell sarcoma
Adiposo	Lipoma	Liposarcoma
Vascolare	Emangioma	Emangiosarcoma, emangiopericitoma
Linfatico	Linfangioma	Linfangiosarcoma
Muscolare liscio	Leiomioma	Leiomiosarcoma
Muscolare striato	Rabdomioma	Rabdomiosarcoma
Nervoso	Neurofibroma, neurilemmoma, schwannoma	Schwannoma maligno e sarcoma neurogenico

Tab. 1

Tumori maligni delle ghiandole salivari minori
Tumori maligni linfoepiteliali
Sarcoma di Kaposi
Melanoma maligno

Tab. 2

Il *Carcinoma Adenoido Cistico* delle ghiandole salivari minori viene diagnosticato nel 20% dei casi a livello dell'orofaringe. Si presenta come una lesione a lento ma progressivo accrescimento. A causa della invasione perineurale il controllo locale e a distanza risulta estremamente limitato. Le sedi più frequenti di metastasi sono i polmoni e l'osso. Meno frequente una localizzazione linfonodale. La prognosi si correla negativamente con dimensioni maggiori di 4cm, la invasione ossea, lo stadio avanzato e la ricorrenza della lesione dopo exeresi chirurgica. Questa tipologia tumorale risulta inoltre scarsamente radiosensibile.

Carcinoma mucoepidermoide	Adenocarcinoma mucinoso
Carcinoma adenoido cistico	Carcinoma oncocitico
Adenocarcinoma polimorfo a basso grado	Carcinoma duttale
Adenocarcinoma a cellule basali	
Carcinoma epieliale mioepiteliale	
Carcinoma a cellule chiare	

Tab. 3

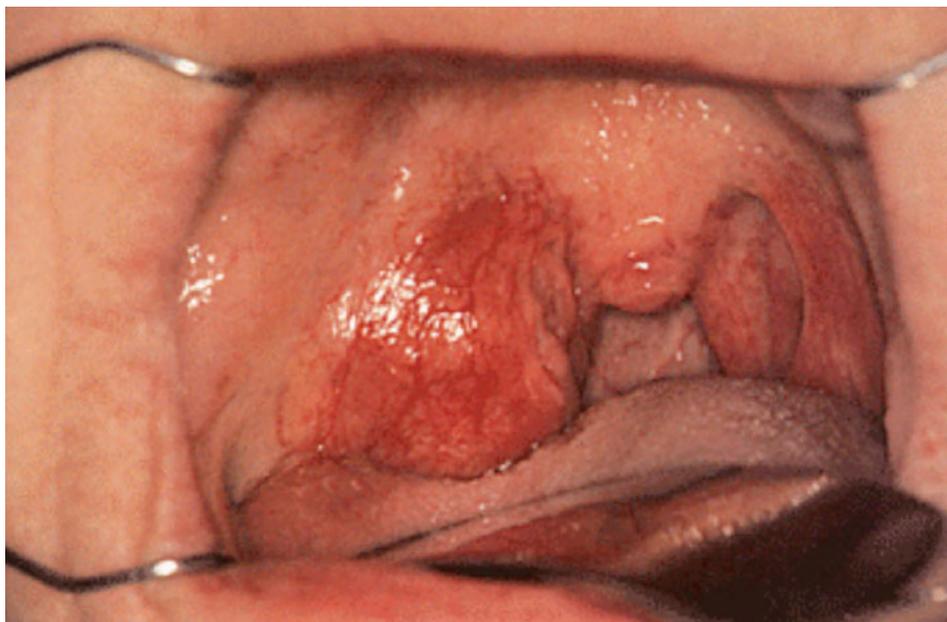


Fig. 1: Linfoma Non-Hodgkin della tonsilla destra.

Il *Carcinoma mucoepidermoide* rappresenta il più frequente istotipo di lesione maligna riscontrata a livello delle ghiandole salivari maggiori e interessa sino al 20% dei tumori maligni delle ghiandole salivari minori. La sua insorgenza a livello delle logge tonsillari risulta estremamente rara.

Tumori maligni linfoepiteliali (Fig. 1)

Il linfoma di Non-Hodgkin rappresenta la forma di linfoma di più frequente riscontro a livello della regione della testa-collo. Insorge in sede extranodale nel 20-30% dei casi, coinvolgendo comunemente il tessuto linfatico dell'anello del Waldeyer, localizzandosi nel 55% dei casi a livello della regione tonsillare. Istopatologicamente il linfoma Non-Hodgkin dell'orofaringe è frequentemente un linfoma della serie cellulare B. I principali segni clinici riportati sono disfagia e dolore. Il linfoma si può presentare come massa esofitica, a mucosa integra o ulcerata. Il trattamento è su base chemioterapico e/o radioterapico. Il trattamento combinato ha dimostrato risultati migliori rispetto alla sola radioterapia con una sopravvivenza a 5 anni dal 50% all'80%, a seconda del grado di localizzazione della malattia.

Sarcoma di Kaposi

Il Sarcoma di Kaposi è una forma di tumore del tessuto connettivo/vascolare, correlata al virus erpetico di tipo 8 (HHV8) nella forma classica a manifestazione cutanea, relativamente frequente in pazienti di età avanzata dell'Europa Orientale e dell'area Mediterranea e in pazienti in età pediatrica e giovane adulta provenienti dall'Africa. Può presentarsi a livello delle mucose e, anche se raramente a livello tonsillare, nella forma correlata a immunodeficienza acquisita secondaria a terapie immunosoppressive o a infezione da HIV (Sarcoma di Kaposi Orale). Si presenta come un insieme di aree, placche e noduli blu-rossastri, con o senza ulcerazioni. La forma orale risulta la più aggressiva, anche se responsiva della terapia antivirale nella forma correlata alla infezione da HIV.

Melanoma Maligno

Il melanoma della regione testa-collo rappresenta l'1% di tutti i melanomi e interessa la mucosa del cavo orale nel 50% dei casi. L'80% delle forme primitive dei melanomi del cavo orale / orofaringe insorge a livello del palato molle, dell'arco gengivale, della mucosa del cavo orale e della lingua. La regione tonsillare, anche se raramente, è invece interessata da forme metastatiche di melanoma. Il melanoma si presenta come aree della mucosa o della tonsilla asimmetriche, pigmentate più o meno nodulari con o senza ulcerazione. La prognosi del melanoma è estremamente limitata, con sopravvivenza del 50% dei pazienti a 5 anni se diagnosticato nello stadio I e di meno del 20% a 5 anni negli stadi avanzati.

Approccio diagnostico-terapeutico

La insorgenza clinica delle lesioni non epiteliali della regione tonsillare non differisce da quella dell'istotipo più comune, il carcinoma squamocellulare, caratterizzandosi per un aumento asimmetrico di una delle due tonsille palatine, associata ad algia più o meno intensa, disfagia e odinofagia. Anche la otalgia riflessa, difficoltà respiratoria e russamento possono essere i sintomi riferiti. Nel 75% dei casi tali sintomi insorgono nelle fasi avanzate dei tumori (stadio III e IV). Altri sintomi possono correlarsi alla insorgenza di metastasi loco-regionali a livello cervicale, la perdita di peso e al trisma, se si verifica un coinvolgimento dei muscoli pterigoidei (Fig. 2).



Fig. 2

Alla obiettività si rileverà una tumefazione in sede tonsillare, ulcerata o meno, sanguinante o meno, correlata a sintomi sistemici a seconda della patologia di base presente: linfoma di Non-Hodgkin, piuttosto che Sindrome da Immunodeficienza Acquisita (Sarcoma di Kaposi). Dopo la ispezione del cavo orale, sarà opportuno eseguire una completa valutazione endoscopica delle Vie Aero Digestive Superiori (VADS), anche per analizzare le lesioni del polo inferiore tonsillare. La palpazione bimanuale si assocerà alla ispezione, per esaminare la presenza e il grado di estensione laterale (loggia pterigoidea) e anteriore (mandibola), anche perché dal coinvolgimento delle strutture adiacenti dipende il trattamento da eseguire.

Oltre che la valutazione diretta, fondamentale risulta la analisi dell'imaging, soprattutto TC, RM e PET, ricordando la superiorità della RM nella analisi dei tessuti molli e la eventuale estensione della neoplasia alla base cranio e la PET per la ricerca di metastasi o un coinvolgimento sistemico, come nelle malattie linfoproliferative maligne.

Per completare l'approccio diagnostico è sempre indicato eseguire una valutazione completa delle VADS in narcosi, che consente di definire più dettagliatamente i limiti superficiali della lesione e, associando la

T1	Tumore delle dimensioni massime di 2 cm
T2	Tumore delle dimensioni tra 2cm e massimo 4cm
T3	Tumore delle dimensioni superiori ai 4 cm
T4a	Il tumore invade la Laringe, i muscoli linguali, muscolo pterigoideo mediale, il palato duro o la mandibola
T4b	Il tumore invade il muscolo pterigoideo laterale, l'area rinofaringea, la base cranio o la arteria carotide

Tab. 4: Classificazione T.N.M. UICC/AJCC, 7° edizione, 2009.

valutazione radiologica, il T (Tab. 4 e 5). Inoltre sarà possibile procedere ad una biopsia che sarà di necessità solo incisionale, ma dovrà soddisfare criteri minimi volumetrici, che consentano un esame istopatologico completo.

Trattamento delle lesioni in fase precoce, con particolare riguardo alle localizzazioni dei tumori maligni delle ghiandole salivari minori (STADIO I e II): se possibile si esegue una tonsillectomia, con rispetto dei limiti oncologici della lesione, per via trans-orale, estesa, se necessario a comprendere il piano del muscolo costrittore superiore del faringe ed esposizione del grasso dello spazio parafaringeo. Nei pazienti con limitata apertura orale, si potrà eseguire un approccio trans-mandibolare. I tumori che giungono a contatto con il periostio mandibolare necessitano di una resezione marginale della mandibola. Lo svuotamento linfonodale sarà parte integrante del trattamento, per il rischio superiore del 20% di metastasi linfonodali, anche nei colli cN0. La radioterapia è indicata nei casi in cui non sia stata raggiunta una radicalità macroscopica o microscopica o ci sia una rottura extracapsulare linfonodale o un numero di impegno linfonodale superiore a 3.

Trattamento delle lesioni in fase avanzata, con particolare riguardo alle localizzazioni dei tumori maligni delle ghiandole salivari minori (STADIO III e IV): La terapia chirurgica è presa in considerazione dopo attenta analisi delle strutture interessate dalla diffusione locoregionale della lesione. Ove si sia escluso un coinvolgimento della mandibola si procede ad una exeresi tumorale per via trans-mandibolare, mentre si procede ad una mandibulectomia segmentale in caso di invasione tumorale. In questo caso si dovrà contemplare un tempo ricostruttivo, con lembo libero (radiale il più utilizzato) e placca o lembo libero di fibula. Nei pazienti cN+ si associa uno svuotamento cervicale I – V, mentre nei cN0 uno svuotamento cervicale I-IV. La radio-chemioterapia concomitante rappresenta una alternativa terapeutica negli stadi avanzati di malattia, spesso preferita per i risultati demolitivi e disfunzionali della chirurgia. La Radioterapia postoperatoria è indicata quando ci sia una mancata radicalità macro-

Stadio 0	Th	N0	M0
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0 o N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
Stadio IVA	T4a	N0 o N1 o N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadio IVB	T4b	Ogni N	M0
	Ogni T	N3	M0
Stadio IVC	Ogni T	Ogni N	M1

Tab. 5: Stadiazione.

scopica o microscopica, metastasi linfonodali con rottura extracapsulare o di numero superiore a 3.

Il Follow up di questi pazienti dipende dalla stadiazione e dalla istologia. In linea generale si esegue una visita trimestrale per i primi due anni, quindi semestrale fino al quinto anno, con esecuzione di una ecografia collo semestrale, RX torace annuale, ecografia epatica annuale, CT massiccio facciale e collo annuale.

Bibliografia

1. Barnes L, Eveson JW, Reichart P et Al. WHO Classification of tumors, Pathology and Genetics Head and Neck Tumors. Lyon, France. WHO blue Books; 2005: 163–208
2. Jarvis SJ, Giangrande V, Brennan PA. Mucoepidermoid carcinoma of the tonsil: a very rare presentation. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013 Aug;33(4):286-8.
3. Olsen KD, Devine KD, Weiland LH. Mucoepidermoid carcinoma of the oral cavity. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981 Sep-Oct;89(5):783-91.
4. Uli Harreus. Malignant Neoplasms of the Oropharynx. In Cummings Otolaryngology. Head&Neck Surgery, Fifth Edition, 2010: 1358 – 1374
5. Şalplahta D, Comănescu MV, Anghelina F et Al. Non-Hodgkin lymphomas of Waldeyer's ring Rom J Morphol Embryol 2012, 53(4):1057–1060
6. Al-Brahim N, Zaki AH, El-Merhi K, Ahmad MS. Tonsillar Kaposi sarcoma in a patient with membranous glomerulonephritis on immunosuppressive therapy. *Ear Nose Throat J.* 2013 Jul;92(7):E1-4.
7. Ozbudak IH, Guney K, Mutlu D, Gelen T, Ozbilim G. Bilateral tonsillar and esophageal Kaposi sarcoma in an HIV-negative patient. *Ear Nose Throat J.* 2011 Jul;90(7):E23-6
8. Chiesa F. “Percorsi diagnostici e terapeutici”, Istituto Europeo di Oncologia 2003 35-36.
9. Kim S, Morinière S, Beutter P, Samimi M, Rousselot C, Bakhos D. Metastatic melanoma to the oropharynx. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2011;132(4-5):237-9. French
10. Aydogan LB, Myers JN, Myers EN, Kirkwood J. Malignant melanoma metastatic to the tonsil. *Laryngoscope.* 1996 Mar;106(3 Pt 1):313-6
11. Genden EM, Varvares MA. Head and Neck Cancer. An evidence-based team approach. Thieme ed. 2008: 24-43
12. Bellocchi G, Rocco A. Attualità e limiti nel TNM dell'orofaringe, in “Attualità e limiti del TNM nel distretto cervico-cefalico”. Quaderni monografici di Aggiornamento. AOOI, 2012, 105- 135

NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALE DELL'ESOFAGO CERVICALE

A. Tagliabue, V. Fornaro, A. Parlange, M.I. Notaro

I tumori maligni dell'esofago sono il 95% di origine epiteliale: Adenocarcinomi e carcinomi Squamosi.

Tumori mesenchimali

I SARCOMI con il melanoma ed il Linfoma rappresentano il restante 5% delle neoplasie maligne. Si possono presentare come masse esofitiche o infiltranti.

Si possono distinguere in CARCINOSARCOMA con elementi epiteliali e mesenchimali.

Leiomiosarcomi, Liposarcoma, Carcinoma Sinoviale, Mixofibrosarcoma, Sarcoma di Ewing, Sarcoma Granulocitico, Sarcoma Istiocitico, Schwannoma, Rbdomiosarcoma, Sarcoma Epitelioide. (Tab. 1)

Tra questi descriveremo le forme più frequenti.

Il **Carcinosarcoma** rappresenta circa il 5% dei tumori maligni non epiteliali. La componente sarcomatosa è composta da cellule fusate nello strato sottomucoso.

Il **Leiomiosarcoma** rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni dell'esofago. È rappresentato da cellule allungate e probabilmente insorge dalla tonaca muscolare. L'indagine immunoistochimica rivela positività per actina della muscolatura liscia e negatività per citocheratine e proteina S-100. (Fig. 3)

La localizzazione più frequente è nell'esofago toracico dove è più rappresentata la muscolatura liscia. Si distinguono due tipi morfologici: 60% con aspetto polipoide, 40% con caratteristiche infiltranti.

Il **Liposarcoma** è il più frequente dei sarcomi dell'adulto, più raro nel tratto digestivo.

Nel 2004 ne erano stati descritti 12 casi¹⁶ al 2009, 17 casi e al 2011, 25 casi.

Il liposarcoma contiene una componente lipogenica con lipoblasti giganti multi nucleati contenenti vacuoli lipoidi nel citoplasma. La componente non lipogenica può avere aspetto pleomorfo e/o mixoide tipico di un

Type	Immunohistochemistry	Incidence (among esophageal cancer)	Survival	Reference
1. Carcinosarcoma	Positive for cytokeratin, vimentin, smooth muscle actin, and P53 [10]	Approximately 6%	DFS* of 45 months	Nakagawa et al., [11]
2. Leiomyosarcoma	Strongly positive for SMA, negative for cytokeratin [12]	0.5%	DFS* of 14 months, survival of 20 months	Aclad et al., [12]
3. Liposarcoma	Positive only for S100	Very rare; nearly 13 to 15 reported cases	Not mentioned	Garcia et al., [13]
4. Synovial sarcoma	Biphasic morphologic findings positive for vimentin, epithelial (EMA, CK7, AE1/3), <i>bet</i> -2, and neuroectodermal (CD56, CD57, CD99); 18 translocation on FISH [14]	Very rare; nearly 10 cases reported	Not known	Butori et al., [15]
5. Myxofibrosarcoma	Positive for CD34, smooth muscle actin, negative for S-100, C-kit, and desmin [4]	Very rare; 1 to 2 cases reported	Not known	Song and Miller, [4]
6. Ewing's sarcoma	MIC2/CD99 positive	Very rare; 1 to 2 cases reported	Not known	Maesawa et al., [5]
7. Granulocytic sarcoma	Subepithelial dense deposits of myeloid cells histologically	Very rare	Not mentioned	Ibrarullah et al., [6]
8. Histiocytic sarcoma	Positive for CD68 and negative for CD1a and CD35, negative for Ki-1 antigen and T-cell and B-cell lineage markers [7]	Very rare	1 month	Akshima et al., [7]
9. Schwannoma	Positive for S100 and vimentin; negative for CD117	Very rare	Not known	Sanchez et al., [8]
10. Rhabdomyosarcoma	Intracytoplasmic cross striations histologically	Very rare; 15 reported cases	Not known	Batoroov and Nguyen, [9]
11. Epithelioid sarcoma	Positive for both epithelial and mesenchymal markers, such as cytokeratin, epithelial membrane antigen (EMA), vimentin and CD34	Very rare	Not mentioned	Maggiani et al., [16]

*disease-free survival.

Tab. 1: Morphological variants of esophageal sarcoma.

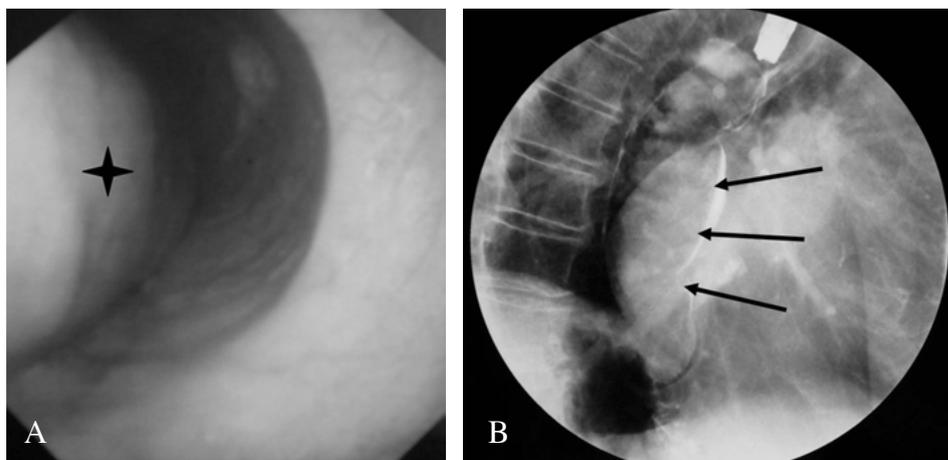


Fig. 1: a) Un caso di liposarcoma esofageo: visione endoscopica. b) Visione radiologica.

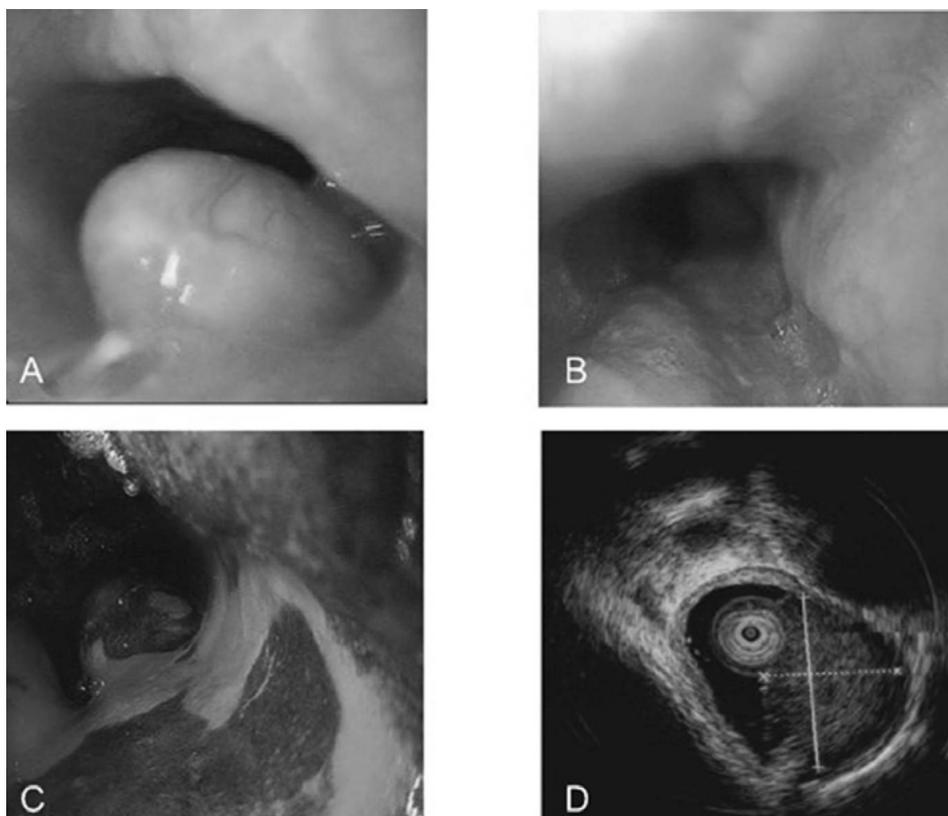


Fig. 2: Visione endoscopica ed ecografica di carcinoma esofageo a piccole cellule.



Fig. 3: Leiomyosarcoma esofageo.

Istiocitoma fibroso maligno, oppure si può presentare a cellule rotonde o a cellule fusate.

Il **Sarcoma Sinoviale** può mostrare una infiltrazione di cellule fusate o in altre aree una differenziazione tipica della muscolatura liscia, cartilaginea o ossea. Una traslocazione sul sito 18 del cromosoma X è un marker tipico nel 70%-90% dei sarcomi sinoviali.

Il **Sarcoma Istiocitico** è caratterizzato da cellule di medie dimensioni non distinguibili da istiociti reattivi con moderato pleomorfismo.

È il sarcoma più frequente dei tessuti molli nell'anziano ed interessa le estremità. A livello mediastinico si distinguono 5 sottotipi.

1. Tipo pleomorfo (più frequente) caratterizzato da cellule di medie dimensioni, non distinguibili da istiociti.
2. Tipo mixoide (mixofibrosarcoma)
3. A cellule giganti
4. Tipo infiammatorio
5. Tipo angiomatoide.

La maggior parte di questi interessa il giovane adulto ed hanno un basso grado di malignità.

Non c'è differenza a livello prognostico nei vari sottotipi.

Il coinvolgimento esofageo è essenzialmente estrinseco per la provenienza mediastinica o timica del tumore.

Lo **Schwannoma** deriva dalle cellule di Schwan dei plessi nervosi della sottomucosa o da strutture nervose circostanti.

Rabdomiosarcoma Le cellule fusate mostrano delle cross-striation che sono significative per il Rabdomiosarcoma. Tumore di origine embrionario con una sensibilità elevata per la desmina all'immunoistochimica. Al 2006 sono stati riportati in letteratura 15 casi.

I **Carcinomi Neuroendocrini** sono tumori rari e si dividono in tumori a basso grado di malignità "carcinoidi tipici" e quelli ad alto grado di malignità "carcinomi a piccole cellule".

I Carcinoidi originano dal SISTEMA APUD (Amine precursor uptake and decarboxylation).

L'indagine immunoistochimica evidenzia una positività elevata per la cromogranina A e l'Enolase neuronospecifica. La prognosi è buona per i Carcinoidi mentre è scarsa per i Tumori a piccole cellule²⁴.

La variante a piccole cellule ha un'attività proliferativa elevata, un overexpression della p53, attivazione della telomerasi e mutazione del gene K- RAS. Ha un elevato tasso di metastasi.

La letteratura riporta una sopravvivenza media tra 6-12 mesi. La sopravvivenza ad un anno ha un tasso dal 30 al 50%²⁵.

Il Linfoma dell'apparato digerente è una malattia rara ed è più frequente nelle localizzazioni Extralinfonodali e quindi esclusivamente nei Linfomi non Hodgking.

I Linfomi Esofagei sono di solito estrinseci e secondari ad interessamento linfonodale cervico- mediastinico.

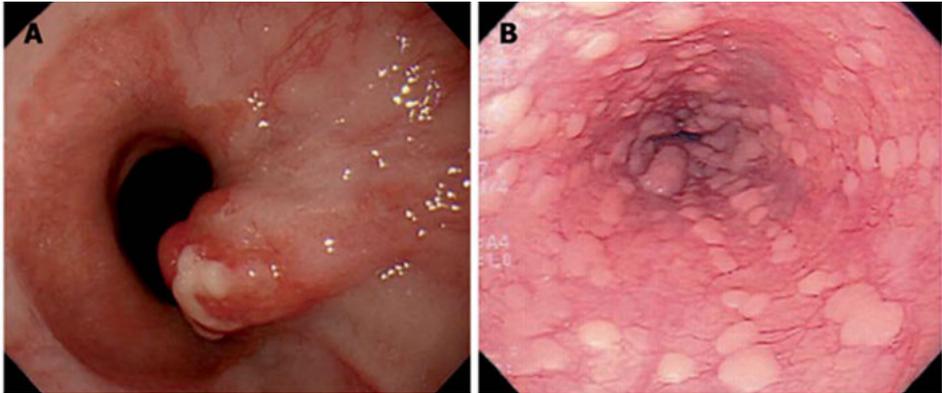


Fig. 4: Visione endoscopica di linfoma esofageo endoluminale (A) ed a placche (B).

I Linfomi esofagei primitivi sono estremamente rari e rappresentano meno dell'1% di tutti i Linfomi del tratto gastrointestinale e sono prevalentemente Linfomi a cellule B. L'aspetto predominante è quello di un'infiltrazione sottomucosa ma il tumore si può presentare come una massa polipoide all'interno del lume con ulcerazione o multinodularità. All'istologia la colorazione con immunoperoxidasi mostra aggregati di cellule positive per CD20 e basso numero di cellule positive per CD 3.



Fig. 5: Visione radiologica in TC di linfoma esofageo.



Fig. 6: Visione endoscopica di Melanoma esofageo.

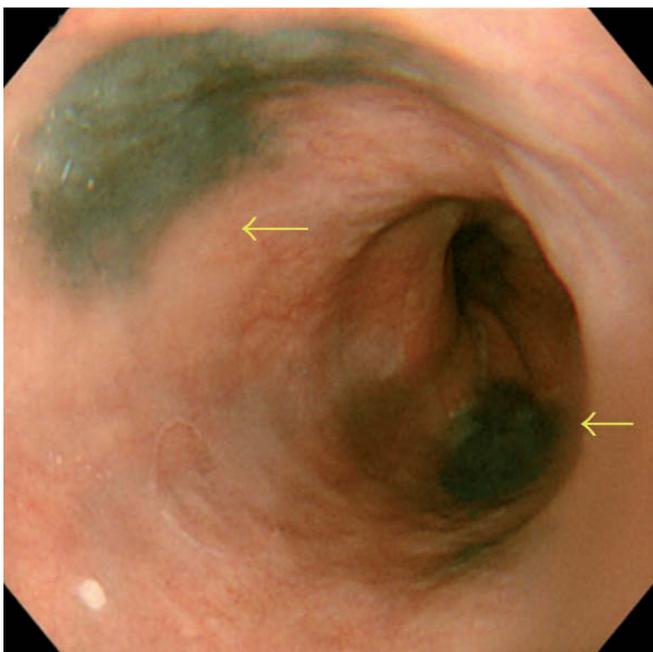


Fig. 7: Visione endoscopica di melanoma maligno esofageo.

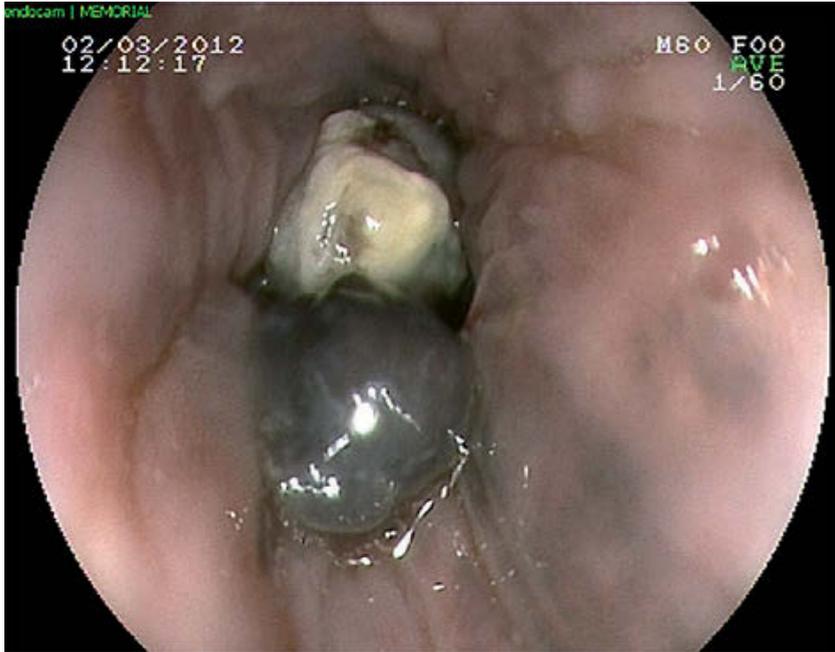


Fig. 8: Massa esofitica endoluminale di melanoma maligno esofageo.

Questo conferma la diagnosi di Linfoma MALT che deve essere correlata da ulteriori indagini endoscopiche e per imaging di tutto il tratto gastrointestinale. La prognosi è buona soprattutto nei tumori con stadio I e II. Il trattamento è radio-chemio-terapico.

MELANOMI È un tumore raro con circa 100 casi riportati al 2013 nella letteratura e rappresenta lo 0,1-0,2% di tutti i tumori maligni dell'esofago. C'è un rapporto 2:1 maschio- femmina.

Il melanoma maligno dell'esofago è più comune negli anziani e ha prognosi peggiori rispetto al Melanoma cutaneo.

I melanociti sono presenti in piccole quantità nell'epitelio squamoso o nella membrana basale dell'esofago e possono essere i precursori di melanocitomi e melanoma maligno.

L'immunoistochimica è positiva per i marcatori melanocitici come S-100, HMB-45.

La melanocitosi è una condizione predisponente per questo tipo di malattia. I reperti istologici sono costituiti da cellule pigmentate che crescono anarchicamente e mostrano strutture irregolari e fusiformi simili alle cellule epitelioidi dal 20 al 50% dei casi i granuli di melanoma non vengono rilevati nel citoplasma e l'immunoistochimica è negativa per le citocheratine e per il CEA.



Fig. 9: Reperto chirurgico ed anatomo-patologico di esofagectomia totale per melanoma maligno.

Le metastasi più frequenti interessano i linfonodi regionali secondo-terzo-quarto livello e quelli periesofagei. Le metastasi a distanza colpiscono fegato-polmoni e cervello in ordine decrescente.

Il riscontro autoptico di metastasi in pazienti affetti da melanoma è dell'80%. La rarità del melanoma maligno primitivo dell'esofago impedisce studi randomizzati. La terapia chirurgica è la sola modalità che influenza la sopravvivenza, altre modalità terapeutiche come la Radio e Chemioterapia hanno un'efficacia discutibile.

Diagnosi

Si basa sull'anamnesi, sulla valutazione endoscopica, sulla biopsia, sulla diagnostica per immagini.

ANAMNESI

Comuni agli istotipi sopradescritti sono in ordine di presenza la disfagia con difficoltà alla deglutizione scialorrea, vengono riferiti inoltre dolore

toracico retro sternale simil-anginoso perdita di peso e rigurgito. Il tempo medio rilevato dalla comparsa dei sintomi alla diagnosi, nei dati della letteratura era superiore ai 12 mesi. Significativa la presenza nei soggetti fumatori ed alcoolisti.

L'endoscopia è di solito il primo step diagnostico in quanto consente di individuare la sede del restringimento esofageo sia essa estrinseca o intrinseca. Inoltre permette di identificare la distanza di queste dall'arcata dentaria superiore e, ove possibile, misurare l'estensione cranio-caudale. Durante le manovre endoscopiche si raccolgono campioni biotipici per l'esame istologico cui generalmente va associata un'indagine immunohistochimica che consente di tipizzare la neoplasia.

Nel melanoma maligno diventa sempre più importante la terapia mirata (target Therapy) per la quale viene valutata la mutazione molecolare C Kit, PDGFR, N-RAS e K-RAS.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La TAC e la RMN con mezzo di contrasto hanno le finalità di evidenziare la diffusione loco regionale della malattia, di scovare eventuali metastasi linfonodali regionali o a distanza; a questo proposito un rilievo particolare rappresenta la PET- TC con desossiglucosio; l'octreoscan invece viene utilizzato come indagine mirata nei tumori neuroendocrini.

Con propositi diagnostici finalizzati all'esame citoistologico può essere utilizzata l'ultrasuonografia endoluminale esofagea (EUS) soprattutto significativa per evidenziare le componenti infiltrative intramurali o estrinseche.

Terapia

Nei tumori mesenchimali il trattamento deve essere personalizzato per ogni paziente la scelta si basa sulle dimensioni del tumore sulla presenza o assenza di metastasi, sull'età e sulle comorbilità del paziente. Il trattamento di scelta quando possibile è la chirurgia un ampio margine di tessuto sano è raccomandato nell'exeresi perché è quasi sempre presente una componente infiltrativa sottomucosa. Nei melanomi maligni la sopravvivenza nelle resezioni ampie è di 14-18 mesi in quelle limitate di solo 9 mesi.

La chemioterapia o la chemio immunoterapia adiuvanti o neoadiuvanti non ha dato benefici significativi così come la immunoterapia con utilizzo di monociti autologhi derivate da cellule dendritiche marcate con antigeni MAGHE-1 MAGHE-3 melanoma-derivati.

La brachiterapia intraluminale può essere un'alternativa nei pazienti con controindicazioni chirurgiche, l'85% dei pazienti con melanomi primari dell'esofago muore per disseminazione neoplastica.

TECNICA CHIRURGICA

La Faringo-laringo-esofagectomia totale con dissezione dei linfonodi e tiroidectomia totale rappresenta la procedura chirurgica di scelta. La ricostruzione della continuità digestiva avviene normalmente con il Pull-up gastrico. La ricostruzione ottimale è quella che comporta una minore mortalità e morbilità, con un tempo più breve di degenza ospedaliera.

Negli ultimi 40 anni il pull-up gastrico è stato il metodo più diffuso: l'estremità distale del segmento gastrico è ben vascolarizzata, è necessaria una sola anastomosi, quella nel collo, si ha una bassa incidenza di stenosi e di leakage. La riabilitazione è rapida, la ricostruzione avviene in un unico tempo con la procedura demolitiva, riducendo i tempi chirurgici. Può essere eseguita con tecnica video laparoscopica con quattro trocar. Le complicanze sono infezioni della ferita, fistola cutanea a partenza dall'anastomosi, ipocalcemia. La mortalità durante la degenza ospedaliera è riportata a seconda dei vari studi dal 5 all'11%. Sono previsti trattamenti adiuvanti nei pazienti con diffusione loco-regionale avanzata stadio 3-4 di malattia.

Un'alternativa nella ricostruzione può essere il lembo libero di digiuno che necessita però di 2 anastomosi con rischio maggiore di cedimento e di conseguente necrosi ischemica del lembo.

Altre complicanze sono rappresentate da emorragia nella sede dell'anastomosi vascolare, stenosi con disfagia.

Bibliografia

1. S. Moreau, M goullet D.e Ruyg, E Babin,A.Valdazo,P Delma. Anatomia e fisiologia dell'esofago. Encyclopedie Médico-Chirurgicale – I – 20-800-A-10.
2. Sang Gyun Kim. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. Korean J Gastroenterol Vol. 57, No 4, 262-264
3. Flavio Hiroshi Anania Morita, Uyssees Ribeiro Jr, Marcos Roberto Tacconi et al. Melanoma maligno primitivo dell'esofago: una malattia rara ed aggressiva. Mondo J Surg Oncol. 2013;11 :210.
4. S. Patricia, Das Saikat,B.Rajiesh,I.Rajesh et al. Rare cause of Structure Esophagus – sarcoma: A case report and review of the literature. Case Rep Gastrintest Med.2011; 2011: 192423.
5. Rupert Langer,Karen Becher, Marcus Feith, Helmut Fiess et al. Genetic aberrations in primary esophageal melanomas: molecular analysis of c-Kit,PDGFR,KRAS,NRAS and BRAF a series of 10 cases. Modern pathology(2011) 24, 495-501.
6. Batoroev YK,Nguyen GK. Esophageal rhabdomyosarcoma: report of a case diagnosed by imprint cytology. Acta Cytol 2006 Mar-Apr. 50(2): 213-6.
7. Pohar –Marinsek Z,Srebotnik-Kirbis I. desmin detection in FNAB samples of rhabdomyosarcoma: an immunocytochemical study. Cytopathology. 2000 Jun; 11(3):171-8
8. Chetty R,Learmonth GM, Price SK,Taylor DA. Primary Oesophageal rhabdomyosarcoma. Cytophatology. 1991; 2(2): 103-8.
9. Abdullah Aloraini MD, MPH,Ayoub Nahal MD, Lorenzo E.Ferri MD.Transoral Endoscopic Resection of Esophageal liposarcoma.the annals of thoracic Surgery.Volume 94,Issue 5,Pages e 121-e 122, November 2012.
10. Oya Yonal,Duygu Ibrism,Yildiran Songur,Yimaz Cakaloglu et al. Primary malignant melanoma of the esophagus. Case report Gastroenterol.2013 My-aug; 7(2):272-276.
11. Kato T.,Harano M.,Ono S.,Sato D. et al. A case of superficial primary malignant melanoma of the esophagus. Gan to Kagaku Ryoho. 2013 Nov; 40(12) : 2109-11.
12. Maurice A. Smith, Emily Kluck, Sanjay Jagannath, Stephen C.Yang. Giant Multi-Polypoid liposarcoma of the esophagus: an aty presentation.The Annals of Thoracic Surgery. Volume 89,Issue 2,Pages 610-612, February 2010.
13. CzekaJska-chehab E, Tomaszewska M, Drop A.,Dabrowski A. et al.Liposarcoma of the esophagus:case report ed literature review.Med Sci Monit 2009 Jul;1r(7):CS 123-7.
14. Joji Samjima, Ko takahashi,Takahiro Omori,Koji Okudela. Et al. Fibrous Histiocytoma of Thymus Origin. Jpn J thorac Cardiovasc. Surg. 2001 ; 49:722-727.
15. Monica Garcia,efren buitrago,Pablo A. Bejarano,and Javier casillas(2004). Large Esophageal iposarcoma: a case report and rewiew of the literature. Archives of Pathology and laboratory medicine: August 2004, Vol.128,No 8.pp 922-925.
16. Xizho sui,Yun li,Hui Zhao and Jun Wang. Giant liposarcoma of the esophagus with li-fraumeni-like syndrome. Eur J cardiothorc Surg. (2011) 40(5) : 1253-1255.

17. Jean M. Butte, Alvaro Visscher, Hernàn De La Fuente, Manuel Meneses et al. Melanoma primario del esofago tratado con esofagectomía. casos clínicos. *RevMed Chile* vol.138 no.1 Santiago Jan. 2010.
18. Ali Osama Malik, Zhaid Baig, Aqueel Ahmed, Nasar Qureshi. Et al. Extremely rare case of primary esophageal mucous associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastrointestinal Endosc.* 2013 september 16; 5(9) :446-449.
19. Joana Machado, Paula Ministro, Ricardo Araújo, Eugènia Cancela et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report. *World Gastroenterol.* 2011 November 14; 17(42):4734-4738.
20. Chunjan Peng, Shanshan Shen, Xiaogi Zhang, Xiaoping Zou. Limited stage small cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathologic and prognostic analysis of 27 cases. *Rare tumors*, 2103 February 11; 5(1) :e6.
21. Kassis ES, Bansal S., Perrino C., Walker JP. Giant asymptomatic primary esophageal schwannoma. *Ann Thorac Surg.* 2012 Apr; 93(4): e 81-3.
22. Su Sun Jang, Woo Tae Kim, BongSuk Ko, Eun Hae Kim, Jong Ok Kim. Et al. A case of rapidly progressing leiomyosarcoma combined with squamous cell carcinoma in the esophagus. *World J Gastroenterol*, 2013 August 28; 19(32): 5385-5388.
23. Takagawa R., Tanaka K, Yamada M., Nojiri K. et al. Primary neuroendocrine carcinoma of the hypopharynx : a case report. *Dis esophagus.* 2011 Apr; 24(3): E 26-31. doi: 10.1111/j.
24. Endo K., Kohne S., Toh Y, Haraguchi M. et al. A case of esophageal small cell carcinoma with multiple liver metastases responding to chemotherapy with irinotecan plus cisplatin. *J Exp Clin Cancer res.* 2005 dec; 24(4):647-50.
25. Brenner B, Shah MA, Gonen M, et al. Small-cell carcinoma of the gastrointestinal tract: a retrospective study of 64 cases. *Br J Cancer* 2004; 90:1720-6.
26. Chan JK, Loizzi V., Burger RA, et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma : a multivariate analysis. *Cancer.* 2003; 97:568-74.
27. Burke AB, SheKitka Km, Sobin LH. Small cell carcinomas of the large intestine. *Am J Clin Pathol.* 1991; 95:315-21.
28. Takaku H., Oka K, Naoi Y, et al. Primary advanced gastric small cell carcinoma : a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:1402-4.
29. Yachida S, Matsushita K., Usuki H., et al. Long-term survival after resection for small cell carcinoma of the esophagus. *Ann thorac Surg.* 2001; 72: 596-7.
30. Beaudoin A., C. Journet, A. Watier, C.J. Mongeau. Et al. Giant liposarcoma of the esophagus. *Can J Gastroenterol.* 2002.16:377-370.
31. Gebhard S. J-M Coindre, and J-J Michels et al. Pleomorphic liposarcoma: clinicopathologic, immunohistochemical, and follow-up analysis of 63 cases.. *Am J Surg Pathol* 2002. 26: 601-616.
32. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E., et al. Pulmonary atypical carcinoid : predictors of survival in 106 cases. *Histo Pathol* 200;31: 1255-65.
33. O'Brien JE, Stoy AP: Malignant fibrous xanthomas. *Cancer.* 1964; 17:1445-1455.
34. Imai K, Saito H., Minamiya Y, et al. Malignant fibrous histiocytoma originating from the thymus. *Gen thorac Cardiovasc Surg;* 2008; 56: 606-609.

TUMORI MALIGNI NON EPITELIALI DELLA LARINGE

*F. Cariti, V. Calabrese, F. Barbara,
G. De Benedictis, T. Maino, M. Barbara*

Introduzione

La maggior parte dei tumori laringei sono rappresentati dal carcinoma a cellule squamose che ne costituisce da solo il 95% circa. Il rimanente 5% comprende il gruppo dei tumori maligni mesenchimali (o sarcomi) che originano dallo scheletro fibro-cartilagineo e dai tessuti molli della tonaca mucosa e sottomucosa ed il gruppo delle neoplasie del sistema emolinfopoietico. Tali tumori maligni non epiteliali (TMNE) della laringe rappresentano un ampio spettro di neoplasie e da un punto di vista nosologico, vista la loro rarità, in passato sono state riviste più volte le diverse classificazioni cliniche e soprattutto istopatologiche fino a quella attualmente in uso (Tab. 1, WHO 2005). I TMNE presentano diversa prognosi e modalità di gestione rispetto al carcinoma a cellule squamose, infatti le opzioni terapeutiche per questi tumori dipendono dalle loro caratteristiche cliniche ed istopatologiche. Ne deriva, quindi, la necessità di un corretto inquadramento diagnostico ai fini di una adeguata gestione terapeutica¹.

Infatti, il loro limitato numero, associato alla variabilità di comportamento in base al sito primario ne rende spesso controversi gli approcci terapeutici. Il condrosarcoma, per esempio, risulta molto aggressivo se la sede è a livello delle estremità o dello scheletro, mentre risulta a lenta crescita con una buona prognosi quando è localizzato a livello laringeo, dove di conseguenza si potrebbe eseguire un approccio funzionalmente conservativo.

Più frequenti nel sesso maschile tra 5^a e 7^a decade, da un punto di vista clinico si presentano spesso come una massa sottomucosa, ricoperta da mucosa normale per periodi prolungati di tempo, talora scambiata per un tumore benigno, cosicché la diagnosi risulta spesso difficoltosa, nonché tardiva, in quanto il pz giunge spesso all'attenzione dello specialista quando la neoplasia risulta già in uno stadio avanzato.

Anamnesi positiva per precedenti irradiazioni, nonché esposizione professionale a sostanze tossiche (es. asbesto) vengono indicati spesso come fattori di rischio nella patogenesi di tali neoplasie, anche se nella maggior parte dei casi risultano a patogenesi sconosciuta^{2,3}.

Il sito di origine più comune risulta la regione sovraglottica (50%), seguita da quella glottica (38%) e più raramente quella sottoglottica (12%)¹.

<p>Epithelial tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Squamous cell carcinoma (SSC) Variants: <i>Verrocous carcinoma</i> <i>Basaloid SSC</i> <i>Papillary SSC</i> <i>Spindle cell carcinoma</i> <i>Acantolytic SSC</i> <i>Adenosquamous carcinoma</i> - Lymphoepithelial carcinoma - Giant cell carcinoma 	<p>Soft tissue tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fibrosarcoma - Malignant fibrous histiocytoma - Liposarcoma - Leiomyosarcoma - Rhabdomyosarcoma - Angiosarcoma - Kaposi sarcoma - Malignant peripheral nerve sheath tumour - Synovial sarcoma
<p>Salivary Gland Type Tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Muco-epidermoid carcinoma - Adenoid cystic carcinoma - Acinic cell carcinoma - Myoepithelial carcinoma - Salivary duct carcinoma - Papillary adenocarcinoma - Mucinous adenocarcinoma - Clear cell carcinoma 	<p>Tumours of bone and cartilage</p> <ul style="list-style-type: none"> - Chondrosarcoma - Osteosarcoma
<p>Neuroendocrine tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Typical carcinoid - Atypical carcinoid - Small cell carcinoma neuroendocrine type - Combined small cell carcinoma neuroendocrine type 	<p>Hematolymphoid tumours</p> <ul style="list-style-type: none"> - Non Hodgkin Lymphoma
<p>Mucosal malignant melanoma</p>	<p>Secondary tumours (metastases)</p>

Tab 1: WHO classification modified for malignant laryngeal and hypopharyngeal tumors (2005).

I sintomi di esordio sono spesso rappresentati da disfagia, disfonia, sensazione di corpo estraneo ipofaringeo e, negli stadi avanzati, dispnea di vario grado.

Caratteristiche per questi tumori sono: 1) solitamente coperto da mucosa intatta; 2) raramente metastatizzano ai linfonodi cervicali; 3) difficoltà nella diagnosi istopatologica, per cui l'immunoistochimica risulta utile per la differenziazione e determinazione⁴.

I sarcomi

Sarcomi sono neoplasie di origine mesodermica, rare a livello di testa e collo, rappresentando meno dell'1% dei tumori maligni in questa regione, meno del 10 % di tutti i sarcomi dei tessuti molli^{5, 6}, interessando princi-

palmente il collo, il viso, la fronte ed i seni paranasali⁷. A livello laringeo i sarcomi rappresentano circa l'1% di tutti i tumori⁵.

Di aspetto variabile si presentano spesso pedunculati, sessili, lobulati, raramente ulcerati in superficie, contrariamente al carcinoma della laringe. Dal punto di vista sintomatologico si manifestano con disfonia, disfagia e/o dispnea di vario grado a seconda dello stadio della neoplasia al momento della diagnosi.

A causa delle loro sedi anatomiche complesse e uniche, non esiste un sistema di stadiazione standardizzato per sarcomi dei tessuti molli della testa e del collo o della laringe, per cui molti autori considerano i 5 cm (T1 < 5 centimetri e T2 ≥ 5 centimetri) come riferimento per la stadiazione del tumore secondo il sistema TNM⁸.

Il trattamento dei sarcomi è dettato dal tipo di tumore, comportamento biologico, sede, stadio ed età del paziente⁹. La letteratura mostra che il 10-12% dei sarcomi dei tessuti molli della testa e del collo sviluppa metastasi linfonodali cervicali, tuttavia, ciò non è comune nei sarcomi laringei, se non in stadi avanzati¹⁰.

La chirurgia, quindi, è la terapia cardine nella pianificazione del trattamento per i sarcomi laringei, con possibilità di effettuare una chirurgia conservativa se la diagnosi viene effettuata in fase precoce, mentre uno svuotamento del collo raramente risulta necessario vista l'insolita tendenza alla diffusione linfonodale.

Gli approcci radio e chemioterapici risultano solitamente adiuvanti al trattamento chirurgico, in combinazione variabile.

Il ruolo della RT nel trattamento dei sarcomi della testa e del collo si è evoluta notevolmente negli ultimi 30 anni. Anche se, in molti casi, i sarcomi dimostrano una notevole radioresistenza, essa rimane un complemento importante nel trattamento di tali neoplasie al fine di ridurre l'incidenza delle recidive locali¹¹. I soggetti a rischio per cui si propende per un trattamento RT postoperatorio sono quelli in cui si riscontrano lesioni di alto grado, margini chirurgici positivi, tumore voluminoso (> 5 cm) e lesioni ricorrenti¹².

Fibrosarcoma

Il fibrosarcoma (FS) in passato veniva considerato la neoplasia maligna di origine mesenchimale più frequente, con una incidenza pari a metà dei sarcomi laringei. Proprio con l'avvento dell'immunoistochimica è divenuta una neoplasia rara, talora descritta come forma radioindotta¹³, in quanto in molti casi si trattava di carcinoma a cellule fusate, istiocitoma fibroso maligno o sarcoma sinoviale monofasico, per tale motivo risulta

difficile stabilire l'esatta incidenza del tumore e delle metastasi linfonodali o a distanza.

Da un punto di vista istologico le caratteristiche del FS sono: alta componente cellulare, di aspetto fusato, disposti a spina di pesce; a tratti positivo per i markers del collagene; citoplasma PAS-negativo.

La diagnosi differenziale va fatta con i carcinomi a cellule fusate e una serie di proliferazioni fibroblastiche e miofibroblastiche reattive (tumore miofibroblastico infiammatorio, nodulo a cellule fusate post-traumatico e l'atipia stromale post radioterapia). La chirurgia, da conservativa a totale a seconda dello stadio della neoplasia, è il trattamento di scelta, spesso seguita da radioterapia nei soggetti a rischio.

Istiocitoma fibroso maligno (MFH)

Sarcoma ad alto grado di malignità che nel 3-10 % dei casi si localizza nel distretto testa-collo e di questi il 10-15 % originano a livello laringeo. Interessa tutte le fasce di età (6-68 anni) ed è più comune nei maschi con un rapporto di 3:1^{14,15}. La neoplasia insorge tipicamente nella glottide come massa sessile o polipoide, spesso ulcerata, associata in genere a disfonia o dispnea progressiva.

Da un punto di vista istologico risulta caratterizzato da un insieme di cellule fusate e pleomorfe tra cui risultano disperse cellule giganti multinucleate e cellule infiammatorie. Se ne distinguono 5 tipi: storiforme-pleomorfo; mixoide; infiammatorio; a cellule giganti; angiomatoso. Le varianti mixoide ed angiomatosa hanno generalmente una prognosi migliore, mentre la variante storiforme-pleomorfica è quella più frequente.

Da punto di vista diagnosi differenziale il MFH deve essere distinto principalmente dal carcinoma spindle cell, in cui le cellule tumorali sono in genere positive alla citocheratina, al contrario del MFH. La presenza di displasia o carcinoma in situ della mucosa sovrastante orienta per un carcinoma. Dal punto di vista immunoistochimico gli MFH sono generalmente positivi per vimentina e focalmente per actina, mentre risultano negativi per desmina, marcatori specifici del muscolo scheletrico, proteina S100, HMB-45, marcatori epiteliali, neurogenici e marcatori linfoidi.

Data la sua relativa radiochemioresistenza, il tumore ha un comportamento imprevedibile, per cui il trattamento chirurgico risulta l'approccio più indicato, la cui estensione dipende dalla sede e dallo stadio della neoplasia, mentre la dissezione del collo non è indicata, a meno che non ci sia un sospetto clinico di coinvolgimento metastatico linfonodale, in

quanto rarissime sono le metastasi linfonodali o a distanza (descritte a livello polmonare)^{15,16}.

Liposarcoma

Neoplasia mesenchimale maligna originata dagli adipociti del tessuto adiposo. Descritto per la prima volta da Von Urfer¹⁷, circa 30 casi di liposarcoma (LS) laringeo ed ipofaringeo sono stati descritti. Costituisce meno del 20% di tutti i liposarcomi del distretto testa-collo e meno dello 0,5% di tutte le neoplasie della laringe, con sede quasi esclusivamente nella laringe sovraglottica o nell'ipofaringe (seno piriforme). Tutte le età possono essere interessate, con una mediana nella settima decade ed una marcata prevalenza nel sesso maschile rispetto al sesso femminile (circa 10:1).

La neoplasia appare in forma solida, esofitica, polipoide, pedunculata talora fino a dimensioni massime di circa 10 cm, con possibilità di infiltrazione profonda, ricoperta da mucosa generalmente integra. I sintomi possono essere disfagia, dispnea ed occasionalmente disfonia.

Dal punto di vista istopatologico si distinguono diverse forme: liposarcoma ben differenziato (lipoma-like, sclerosante, infiammatorio, a cellule fusate), mixoide, a cellule rotonde, pleomorfo e dedifferenziato. Il ben differenziato (lipoma-like), seguito dalla variante mixoide, sono quelli più frequenti a livello laringeo¹⁸.

La diagnosi radiologica si basa su reperti RM o TAC, che documenteranno la natura lipomatosa e l'estensione della neoplasia.

La diagnosi istopatologica si rifà generalmente a criteri morfologici visto lo scarso aiuto dell'immunoistochimica (positività della vimentina e della proteina S100).

Il trattamento chirurgico con ampia escissione è quello di scelta. A causa dell'assenza di una capsula e di piani di clivaggio netti, richiede molta attenzione nell'escissione per l'elevata tendenza alla recidiva. I trattamenti chirurgici possibili possono essere: escissione semplice; epiglottectomia transorale; emilaringectomia; LOS; laringectomia totale.

Pazienti a rischio istopatologico postoperatorio, possono essere sottoposti a RT adiuvante.

Non è indicato lo svuotamento elettivo del collo, vista l'assenza di metastasi linfonodali indicate in letteratura. Le recidive locali, talora anche multiple, si sono verificate dai 3 mesi fino ai 30 anni dopo il trattamento chirurgico ed il reintervento varia dalla semplice escissione fino alla LT. Sono state descritte metastasi a livello di polmone, cute ed ossa¹⁹.

La prognosi a lungo termine è eccellente (90 % di sopravvivenza a 5 anni).

Leiomiomasarcoma

Tumore maligno che origina dal tessuto muscolare liscio, costituisce il 5-6% di tutti i tumori dei tessuti molli, interessando i siti in cui muscoli lisci sono in abbondanza, cioè utero, tratto gastrointestinale e retroperitoneo. Di questi solo il 3-10% interessa il distretto testa collo, mentre risulta molto raro a livello laringeo, di cui le sedi più frequenti sono la sovraglottide (Fig. 1) e la glottide²⁰. L'incidenza bassa del leiomiomasarcoma nel distretto testa-collo è spiegato come conseguenza della scarsità di muscolatura liscia in tale sede, che è limitata ai muscoli pilo-erettori, pareti vasali e l'esofago. Interessa principalmente il sesso maschile di media età, anche se si può riscontrare in ogni età. I sintomi più frequenti sono la disfagia, la disfonia e la dispnea progressiva, talora emoftoe. Si caratterizza per la presenza di fasci di cellule fusate, positive all'immunoreazione per la desmina e l'actina muscolo specifica associate ai segni morfologici classici di malignità.

Il trattamento varia dalla semplice escissione con ampi margini di resezione, fino alla laringectomia totale, anche se il trattamento escissionale è inficiato da un rischio maggiore di recidiva locale, riscontrata fino al 30% dei casi.²⁰ Sono state segnalate metastasi linfonodali nonché a distanza, pertanto la dissezione del collo è riservata ai casi con evidenza clinica di linfadenopatia cervicale.

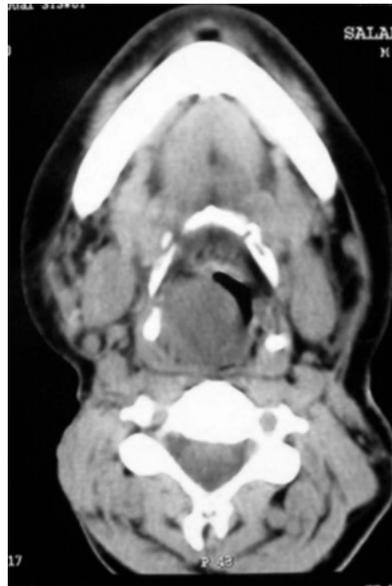


Fig 1: TC Assiale di Leiomiomasarcoma sovraglottico.

La radioterapia può anche avere un ruolo nella ricorrenza o in caso di margini positivi, ma come modalità di trattamento primario ha dato scarsi risultati. Anche la chemioterapia ha un ruolo limitato nel trattamento del LMS laringeo.

I leiomiosarcoma testa-collo in genere hanno una sopravvivenza del 35-50%. Un lungo periodo di follow-up è obbligatoria poiché il rischio di recidiva persiste anche per lungo tempo dopo il trattamento.

Rabdomiosarcoma

Neoplasia mesenchimale risultante dalla disregolazione del programma di miogenesi scheletrica. Esso rappresenta il 40% dei sarcomi che si localizzano nel distretto testa-collo, dove il sito più frequentemente interessato è l'orbita (36%), mentre solo il 3-4% dei casi interessa la laringe. Tra i sarcomi di origine laringea, il rabdomiosarcoma (RMS) è uno dei più rari. Il primo caso di rabdomiosarcoma della laringe è stato riportato da Glick nel 1944. Interessa ogni età, prevalentemente adulti di sesso maschile. Si presenta in genere come massa sessile o polipoide ed interessa generalmente la regione glottica¹⁸.

Si distinguono 4 istotipi: embrionale; botrioidale; alveolare; pleomorfo. A livello laringeo le forme più frequenti sono l'embrionale e la botrioidale 65-75%, caratterizzate, contrariamente alle medesime neoplasie del distretto orbitario, da un decorso e ad una prognosi favorevoli, mentre più rare sono la forma pleomorfica (15-30%) e quella alveolare (5-10%). Le varianti embrionale, botrioidale ed alveolare in genere interessano i bambini e giovani adulti, mentre il pleomorfo si riscontra più frequentemente oltre i 40 anni. Il RMS si rivela come una massa in crescita più o meno rapida, con manifestazioni cliniche che dipendono essenzialmente dalla sede di origine e dagli organi coinvolti. L'interessamento dei linfonodi regionali è presente alla diagnosi nel 20-25% dei casi.

In circa il 20% dei casi, il RMS si presenta alla diagnosi con metastasi, che interessano più frequentemente polmoni, midollo osseo e/o ossa.

In tutti i casi le indagini immunoistochimiche dimostrano una positività per i markers muscolari (desmina, actina muscolo liscio, actina muscolo specifica, actina sarcomerica, mioglobina) e negatività per quelli epiteliali e nervosi.

Derivando da tessuti di origine mesenchimale, il RMS può insorgere praticamente in qualsiasi distretto corporeo, ma le sedi più frequenti sono la testa-collo (40%), l'apparato genitourinario (20%) e gli arti (20%). Poiché la sede costituisce un importante fattore prognostico ed influenza la stra-

1.	Orbita (tumore limitato alla cavità orbitaria, senza estensione intracranica).
2.	Parameningei (include il nasofaringe, la cavità nasale, orecchio medio/mastoide, fossa pterigopalatina, spazio parafaringeo, e orbita con estensione intracranica).
3.	Testa-collo non parameningei (include parotide, guance, cavità orale con orofaringe, laringe, area tiroidea e collo).
4.	Genitourinari vescica e prostata.
5.	Genitourinari non vescica prostata: vagina, vulva, utero, paratesticolo.
6.	Arti (incluso la scapola, superiormente, ed i glutei, inferiormente).
7.	Altre sedi: questa denominazione include tumori che insorgono a livello di parete toracica, area intratoracica, addome, retroperitoneo, pelvi, perineo, regione paravertebrale

Tab. 2

tegia terapeutica, sono state internazionalmente definite sette categorie maggiori²¹ (Tab. 2).

Il sistema più a lungo usato è stato quello proposto nel 1972 dal gruppo nordamericano Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG)²² (Tab. 3).

Questa stadiazione è stata criticata perché basata essenzialmente sulla chirurgia (e sull'abilità del chirurgo), anziché sulle caratteristiche del tumore.

Per questo motivo, altri gruppi hanno preferito utilizzare il sistema TNM²³ (Tab. 4).

Il trattamento del RMS, in passato orientato svariamente dalla chirurgia alla RT alla CHT, si basa essenzialmente sulla terapia multimodale chirurgia-RT-CHT, secondo l'IRS (intergroup rhabdomyosarcoma study).

Group staging system	
I) Localized disease, completely resected	a) confined to muscle or organ of origin
	b) contiguous involvement, with infiltration outside muscle or organ of origin; regional nodes not involved
II) Compromised or regional resection	a) grossly resected disease with "microscopic residual"
	b) regional disease, completely resected, in which nodes may be involved and/or extend into an adjacent organ
	c) regional disease with involved nodes grossly resected, but with evidence of microscopic residual
III) Incomplete resection or biopsy, with gross residual disease	
IV) Distant metastasis present at onset	

Tab. 3

Stadiazione TNM		
T1	circoscritto al sito anatomico di origine:	a) <5 cm di diametro
		b) > 5 cm di diametro
T2	estensione e/o fissazione al tessuto circostante:	a) <5 cm di diametro
		b) > 5 cm diametro
N0	linfonodi non coinvolti	
N1	linfonodi coinvolti	
Nx	sconosciuta	
M0	nessuna metastasi a distanza	
M1	metastasi presenti	

Tab. 4

Si richiede, infatti, al chirurgo di tentare un'asportazione del tumore solo se, sulla base dell'imaging, ritenga che la resezione possa risultare completa (margini liberi), cioè l'asportazione del tumore con un margine (2-5 cm) di tessuto sano.

Inoltre il RMS è un tumore radiosensibile e pertanto la radioterapia ha un ruolo importante nel controllo locale della malattia, mentre la chemioterapia si è dimostrata molto efficace nel ridurre il tumore primitivo e le lesioni metastatiche, diminuendo l'aggressività di chirurgia e radioterapia.

Attualmente, quindi, il trattamento chirurgico con radioterapia adiuvante sembra essere il trattamento di scelta per questa malattia, con tassi di sopravvivenza nelle forme localizzate aumentate dal 25% nei primi anni '70 a circa il 70% dei nostri giorni. Il RMS della laringe ha una prognosi migliore rispetto al resto del corpo, probabilmente a causa della sua precoce diagnosi e l'accessibilità alla chirurgia radicale²⁴.

Angiosarcoma

L'angiosarcoma della laringe (detto anche emangioendotelioma maligno, angioendotelioma maligno, linfangiosarcoma, emangiosarcoma) è un raro tumore maligno di origine vascolare, caratterizzato dalla presenza di strutture vasali anastomotiche, rivestite internamente da cellule endoteliali atipiche, pleomorfe, spesso multinucleate, il quale rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni della laringe. Nel distretto testa-collo interessa generalmente sedi come lo scalpo e la faccia. Più frequente negli uomini rispetto alle donne (2:1) con una età media alla pre-

sentazione nella 7° decade di vita. Una revisione della letteratura²⁵ rivela un totale di 16 casi (il primo risale al 1924). Le cause sono sconosciute anche se in alcuni casi si suppone la sua secondarietà a trattamento radioterapico. I sintomi sono del tutto specifici.

La sovraglottide è interessata più frequentemente, in particolare l'epiglottide. Macroscopicamente si presenta come una massa pedunculata, bianco-rosea, di consistenza friabile, spesso con aree emorragiche¹⁸.

La diagnosi istologica non è sempre univoca per la possibilità di confondere questa neoplasia con altri tumori vascolari (Sarcoma di Kaposi, emangiopericitoma), con lesioni non neoplastiche (granuloma laringeo da intubazione) e con un carcinoma squamoso scarsamente differenziato.

La caratteristica anatomopatologica di questo tumore consiste negli spazi irregolari delineati dalle cellule endoteliali pleomorfe, tuttavia l'immunoistochimica consente una diagnosi precisa, con l'espressione di diversi fattori (VIII e vimentina) e l'assenza di altri (citocheratina ed antigeni epiteliali di membrana).

La terapia d'elezione per l'angiosarcoma laringeo è l'exeresi chirurgica, quando possibile, ampia e radicale, seguita, secondo necessità, da radioterapia complementare post-operatoria. A causa della recidiva locale o metastasi a distanza (in particolare nel polmone) purtroppo il tasso di sopravvivenza è basso, con una sopravvivenza globale di circa il 50% a 2 anni.²⁶

Sarcoma di Kaposi

Il Sarcoma di Kaposi (KS) della laringe è raro e solo pochi casi ben documentati sono stati segnalati dal 1983, coincidenti con i primi casi di AIDS. Questa scoperta dà sostegno alla forte associazione del KS della laringe con la malattia avanzata da HIV in AIDS²⁷. Interessa quasi esclusivamente gli uomini, di età media, presentandosi quasi sempre associato alle tipiche lesioni cutanee.

Macroscopicamente si presenta come un nodulo, violaceo, od una massa pedunculata, ricoperta da mucosa integra, di solito a sede sovraglottica, in particolare a livello dell'epiglottide, mentre meno frequenti sono le lesioni glottiche. Talora è stato descritto un coinvolgimento laringeo multifocale.

Clinicamente si manifesta con disfagia, disfonia o dispnea di entità variabile a seconda delle dimensioni e numero delle lesioni laringee.

Microscopicamente è identico alle varie fasi del KS cutaneo, composte dalla proliferazione simultanea di cellule fusate, strutture vascolari rivestite da cellule endoteliali atipiche e stroma perivascolare ricco di cellule

infiammatorie e depositi di emosiderina. Solitamente positiva risulta la ricerca dell'herpes virus 8.

La diagnosi è in genere guidata dal quadro clinico del Pz, dalla presenza di lesioni cutanee multiple localizzate soprattutto agli arti inferiori, oltre che ai linfonodi ed ai visceri. Generalmente la prognosi è buona, solitamente non letale, ma dipende dallo stadio clinico della malattia (coinvolgimento linfonodale ed osseo sono segni prognostici negativi). Il trattamento è generalmente non chirurgico e comprende la radioterapia o la chemioterapia (sistemica o intralesionale)^{18,26}.

Tumore maligno delle guaine nervose periferiche

I tumori maligni delle guaine nervose periferiche (TMGNP) rappresentano il 2-6% dei sarcomi testa-collo e consistono in una rara neoplasia mesenchimale a cellule fusate che a livello laringeo interessa generalmente la regione sovraglottica e le contigue regioni faringee, in relazione all'interessamento del nervo laringeo superiore. Ogni fascia di età può essere interessata²⁶. Si presenta generalmente come una masserella lobulata sottomucosa con aree di degenerazione cistica o mucinosa²⁸. La mucosa è di solito intatta, anche se nei tumori più grandi può apparire ulcerata e spesso presenta un comportamento infiltrante. Questi tumori possono sorgere come varianti sporadiche o in pazienti con neurofibromatosi (NF). La forma più comune di NF è il tipo I (NF I), nota anche come malattia di von Recklinghausen. TMGNP associati a NF1 presentano una prognosi peggiore rispetto ai casi sporadici, con tassi di sopravvivenza a cinque anni di appena 16-21%. Il rischio di trasformazione maligna in NF1 è stato segnalato nel 1-2%. L'esposizione a radiazioni è stata indicato come fattore di rischio nello sviluppo di TMGNP, con un periodo di latenza di 10-20 anni²⁹.

La diagnosi è istologica ed immunoistochimica (positiva per proteina S-100, NSE e PG 9.5). L'exeresi chirurgica è il trattamento di scelta, con RT postoperatoria nei casi a rischio. La recidiva locale si può avere fino al 40-50% dei casi.

Sarcoma sinoviale

Sarcoma a probabile origine da cellule mesenchimali totipotenti dei tessuti molli periarticolari, soprattutto delle estremità e in vicinanza delle grosse articolazioni. Meno del 10% dei sarcomi sinoviali insorge nei tessuti molli del distretto testa-collo, interessando frequentemente la regione faringea e più raramente la laringe²⁸, mentre il coinvolgimento secondario



Fig. 2

per estensione diretta dal collo è leggermente più comune. Si presenta generalmente come una massa circoscritta ma non capsulata, lobulata, talora pedunculata, ricoperta generalmente da mucosa integra. La aritenoidi sembrano essere il sito principalmente interessato¹⁸.

Il sarcoma sinoviale è composto da due linee cellulari, epiteliali e fusate. In base alla proporzione fra le due componenti viene classificato in quattro tipi: bifasico, monofasico fibroso, monofasico epitelioide e scarsamente differenziato. Le indagini immunohistochemiche dimostrano un pattern caratteristico con la positività di entrambe le componenti per citocheratine ed antigene epiteliale di membrana (EMA), positività per la vimentina, proteina S100 (30% dei casi), CD 99 (nel 60-70% dei casi), Bcl2, CD34 e proteina TLE1. Negativi risultano i markers muscolari e melanocitari. Caratteristica del sarcoma sinoviale è una traslocazione genica $t(X;18)$ (p11.2;q11.2) presente in oltre il 90% dei casi che riguarda il gene SYT del cromosoma 18 e il gene SSX1 o SSX2 del cromosoma X²⁸.

La chirurgia è il trattamento di scelta. Vista la scarsa tendenza a dare metastasi linfonodali, non risulta necessario lo svuotamento laterocervicale, tranne nei casi in cui c'è un forte sospetto clinico e/o istologico¹⁸.

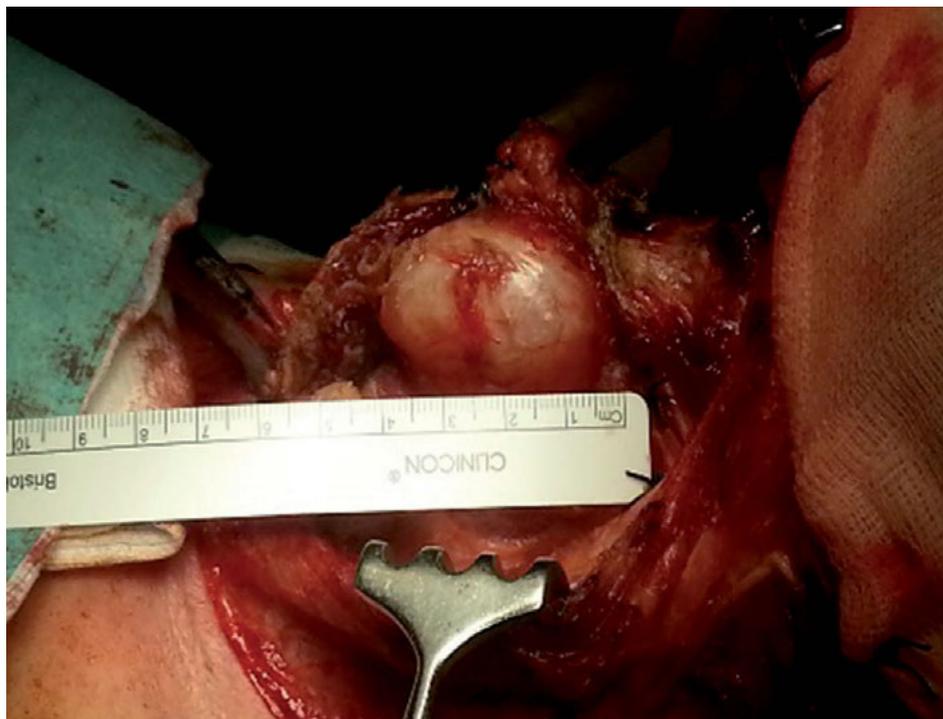


Fig. 3

Metastasi a distanza si sono riscontrate a livello polmonare ed osseo, perlopiù entro il primo anno di follow-up¹⁹.

Condrosarcoma

Neoplasia maligna che origina nelle aree di ossificazione delle cartilagini laringee ialine, rappresenta circa il 1-2% dei tumori testa-collo ed è la neoplasia maligna non epiteliale più comune della laringe (75% circa di tutti i sarcomi laringei). Descritto per la prima volta da Travers nel 1816, circa 250 casi sono stati riportati nella letteratura internazionale. L'eziologia è sconosciuta. Sono stati descritti casi in pz radiotrattati. La sede più frequente di insorgenza è la faccia anteriore della parte posteriore e posterolaterale della cartilagine cricoide (70-80%), seguita dalla parte inferiore-laterale dello scudo tiroideo (15-17%) (Fig. 2, 3, 4), la cartilagine aritenoidea (5-8%), epiglottide (2-2,5%) e le cartilagini accessorie (1%). L'incidenza più elevata si trova in soggetti tra i 50 e gli 80 anni di età, con un rapporto maschi-femmine di 1.7-4:1^{18,30}

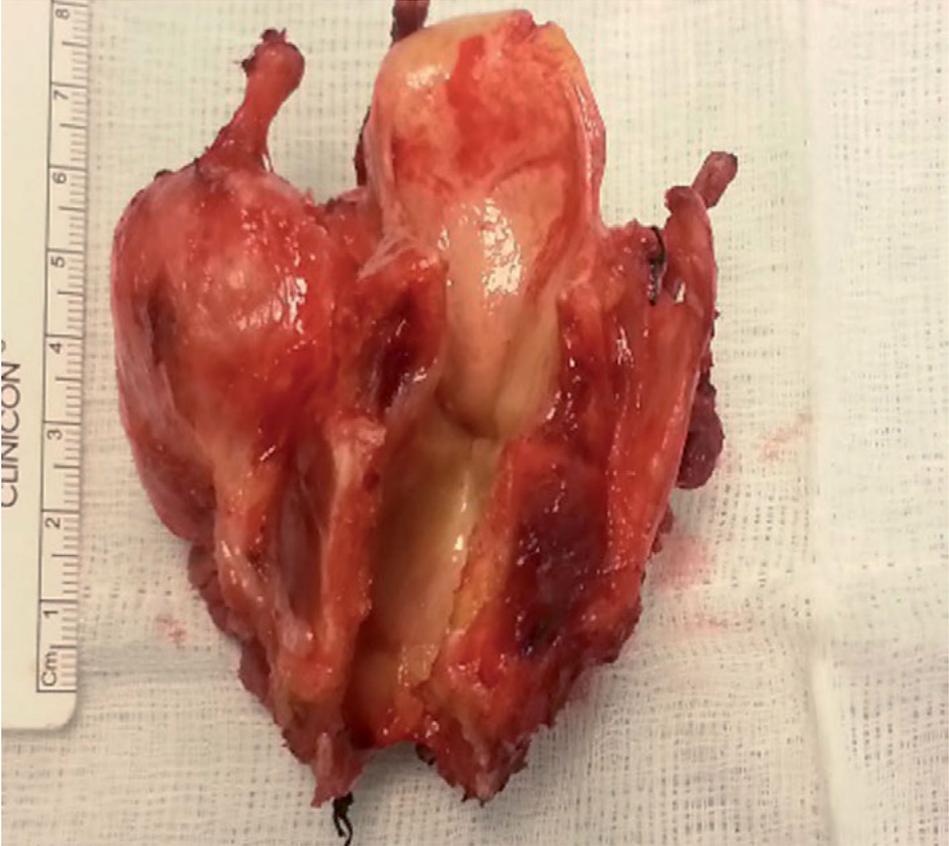


Fig. 4

Generalmente considerato a basso grado di malignità, presenta una crescita alquanto lenta.

La sintomatologia dipende dalle dimensioni e punto di origine della neoplasia. La disfonia è il sintomo principale e più frequente (70-80%) all'insorgenza ed è correlata alla invasione diretta del piano glottico o associata a paralisi di una corda vocale apparentemente idiopatica, in realtà dovuta ad interessamento dell'articolazione cicoaritenoidea o del nervo ricorrente. Altri sintomi come dispnea, disfagia, tosse, dolore, ostruzione respiratoria e la presenza di una massa palpabile a livello del collo possono variamente associarsi.

Si presenta grossolanamente come una massa solida nella regione sottoglottica. È sessile, coperto da mucosa normale e di consistenza dura, il che rende difficile ottenere campioni di biopsia. Istologicamente, i condrosarcomi possono essere difficili da distinguere da

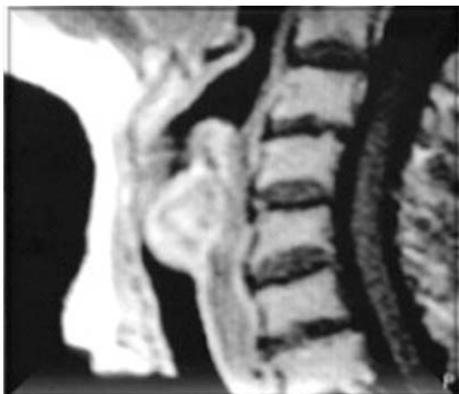


Fig. 5



Fig. 6

condromi. Infatti, gli studi a lungo termine hanno dimostrato che le neoplasie inizialmente diagnosticate come condromi erano in realtà condrosarcomi a basso grado di malignità. È stato anche ampiamente riportato in letteratura che un condrosarcoma può sorgere su un preesistente condroma³⁰.

La TC (Fig. 6) risulta in questi casi molto utile per delineare il tumore ed evidenziarne le calcificazioni all'interno, mentre la RMN (Fig. 5) ha il vantaggio di una maggiore risoluzione di contrasto per definire l'infiltrazione dei tessuti circostanti³¹.

La diagnosi si basa sulla biopsia eseguita in MLS.

Dal punto di vista istopatologico i condrosarcomi della laringe vengono suddivisi in base al grado di cellularità, alla presenza di pleomorfismo, mitosi e necrosi, in 3 gradi di malignità (di Liechtenstein e Jaffe):

- **Grado 1.** Il tumore appare simile a un condroma, presentando però una matrice cartilaginea basofila e metacromatica. Le cellule hanno due o più nuclei, le mitosi sono assenti e alcune aree di calcificazione e di tessuto osseo possono essere presenti.
- **Grado 2.** Aumento del numero di cellule, con un rapporto nucleo/citoplasma basso e scarse mitosi.
- **Grado 3.** Caratterizzato da cellule multinucleate, con un aumento del rapporto nucleo/citoplasma e un alto numero di mitosi.

Prevalgono le forme a basso grado di malignità (60-70%) che pongono talora problemi di diagnosi differenziale nei confronti dei condromi (generalmente piccoli, di dimensioni inferiori ai 2 cm). Grado 2 (10-15%) e grado 3 (5-10%) si riscontrano raramente. La diagnosi di condrosarcoma non offre generalmente problemi particolari, fatta eccezione per le varianti a cellule chiare o estesamente dedifferenziate. In questi casi

l'immunoistochimica può aiutare con una positività diffusa per la proteina S100 delle cellule neoplastiche, associata alla focale positività per la vimentina²⁸.

La terapia di scelta per condrosarcoma è quella chirurgica. Per il grado 1 è sufficiente ricorrere alla chirurgia conservativa (dalla semplice asportazione chirurgica della massa in MLS laser alle varie combinazioni di chirurgia open), con l'asportazione completa del tumore. La chirurgia demolitiva (laringectomia totale) è riservata ai tumori di grandi dimensioni o per le recidive ricorrenti o nelle forme di grado 2 o 3. L'atteggiamento conservativo è giustificato dalla generale bassa malignità di questi tumori e dal fatto che le recidive possono essere trattate con la chirurgia più o meno estesa di salvataggio, senza influenzare la sopravvivenza. Tale scelta consente al paziente di mantenere la funzione laringea, anche se parziale, con conseguente migliore qualità di vita³⁰. La dissezione del collo non è indicato, a meno che non ci sia il sospetto clinico di coinvolgimento metastatico dei linfonodi³².

Va sottolineato che la chemioterapia e la radioterapia sono praticamente inefficaci nel trattamento del condrosarcoma.

Il tasso di sopravvivenza a 10 anni supera il 95%, vista la scarsa tendenza alla metastatizzazione a distanza (2-10% dei casi) metastasi laterocervicali (4%), nonché il fatto che le recidive locali (35-40%) non influenzano significativamente il tasso di sopravvivenza^{19,30}.

Una rara variante, più aggressiva, a rapida crescita di condrosarcoma è il cosiddetto "condrosarcoma dedifferenziato", cioè un condrosarcoma ben differenziato con ulteriori componenti mesenchimali maligne, tipo rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma od osteosarcoma, giustificando così il sinonimo "condrosarcoma con l'aggiunta di componente mesenchimale maligna", che presenta prognosi alquanto grave, con tasso di sopravvivenza di pochi mesi^{31,33}.

Osteosarcoma

Descritto per la prima volta da Jackson e Jackson nel 1942³⁴, l'osteosarcoma della laringe rappresenta un raro sarcoma extrascheletrico caratterizzato dalla formazione di tessuto osteoide tumorale che origina dai tessuti molli sottomucosi della laringe, regione glottica e commessura anteriore incluse, piuttosto che dalla struttura laringea. Interessa soprattutto il sesso maschile nella 6^a-7^a decade. Si manifesta generalmente come una neoformazione polipoide di consistenza dura, spesso ricoperta da mucosa integra. In base alla prevalenza delle componenti ossea, stromale o cartilaginea, il tumore si distingue in osteoblastico, fibroblastico o

condroblastico. Ad eziologia sconosciuta, spesso la radioterapia è stata indicata come fattore predisponente.

Come altre neoplasie mesenchimali la mucosa sovrastante l'osteosarcoma presenta una banderella di tessuto sottomucoso indenne da neoplasia (grenz zone) che insieme alla sua consistenza dura, quando il tumore è fortemente mineralizzato, può rendere difficile il suo campionamento biptico con conseguente possibilità di falsi negativi²⁸. I sintomi dipendono dal sito del tumore.

Gli studi di imaging rivelano una massa mineralizzata invasiva, situata principalmente nel tessuto molle della glottide oppure a livello delle cartilagini laringee²⁶.

Dal punto di vista istopatologico l'osteosarcoma è caratterizzato dalla presenza di un tessuto a cellule fusate, pleomorfe, con produzione di tessuto osteoide e presenza di cellule giganti multinucleate. Aree di osteosarcoma possono essere associate a condrosarcomi dedifferenziati. Dal punto di vista immunoistochimico risultano positivi per vimentina. Inoltre le cellule tumorali dell'osteosarcoma, sia osteoblastico che condroblastico, fibroblastico o anaplastico, contengono abbondanti quantità di fosfati alcalina, scarsa o assente, invece, nel condrosarcoma e fibrosarcoma³⁵.

L'osteosarcoma ha un comportamento clinico aggressivo, con tendenza precoce a metastasi linfonodali laterocervicali ed a distanza (polmoni), nonché recidiva locale. Almeno la metà dei pazienti segnalati sono morti di malattia, la maggior parte entro un anno dalla diagnosi^{18,26}.

Il trattamento di scelta nelle forme localizzate è chirurgico, mentre la chemioterapia nei casi di disseminazione può solo migliorare la prognosi.

Tumori del sistema emolinfopoietico

Le malattie linfoproliferative primitive a localizzazione laringea risultano alquanto rare, essendo la localizzazione in tale distretto, generalmente, secondaria a malattia sistemica. Le forme linfomatose sono solitamente costituite da linfomi non Hodgkin a grandi cellule B e da forme extranodali di linfomi B a cellule della zona marginale tipo MALT. Sono stati segnalati anche rari casi di linfoma extranodale a cellule NK/T nasal-type e linfoma a cellule T periferiche²⁶. Lo sviluppo extranodale avviene per il 25% dei linfomi in generale e 60% di quelli della testa e del collo. In tale distretto si localizzano principalmente all'interno dell'anello di Waldeyer, che è il secondo sito extranodale più comune di coinvolgimento (14%) dopo il tratto gastrointestinale (36%). A livello laringeo rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori. Possono interessare qualunque sito, ma

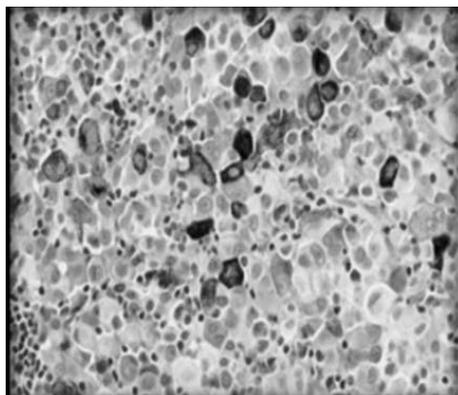


Fig 7: melanoma maligno della mucosa laringe. Depositi di melanina intracitoplasmatica.

più frequentemente sono localizzati a livello sovraglottico, sviluppandosi nel tessuto linfoide della lamina propria in questa sede, dove le cellule B sono abbondanti, presentandosi come tumefazioni più o meno voluminose a superficie regolare³⁶.

I sintomi sono specifici del sito, non specifici del tipo di tumore. Pertanto, le manifestazioni laringee sono legati alla ostruzione della laringe e consistono essenzialmente in una progressiva dispnea e disfagia. La disfonia si manifesta raramente. I sintomi sistemici (febbre, perdita di peso e sudorazione notturna) sono meno comuni (10-15% dei casi).

La diagnostica si basa inizialmente sull'imaging, utile successivamente anche ai fini della stadiazione. Sia la risonanza magnetica che la TC forniscono una valutazione accurata del grado di coinvolgimento della sottomucosa, indicando così anche il miglior sito di biopsia e definendo il volume del tumore ed i campi da irradiare. Le biopsie devono contenere materiale sufficiente per una diagnosi sia istologica che istochimica.

Il trattamento delle forme a basso grado (stadio I o II), non metastatizzato, è quello radioterapico. Una remissione completa, duratura, si ottiene dal 50 al 90% dei pazienti con malattia localizzata. Il tasso di sopravvivenza dopo 10-15 anni è del 50-60%. La chemioterapia è il trattamento di scelta per le forme di grado intermedio ed avanzato^{37,38,39}.

Altra neoplasia dell'apparato ELP che interessa più frequentemente la laringe è il **Plasmacitoma**.

Si tratta di una proliferazione monoclonale plasmocitaria, cioè cellule linfoidi B produttori anticorpi con eccesso di produzione di una delle due catene leggere anticorpali, K o lamda.

L'interessamento multifocale del midollo osseo viene definito mieloma multiplo (MM), mentre quello più raro, monofocale è detto plasmacitoma.

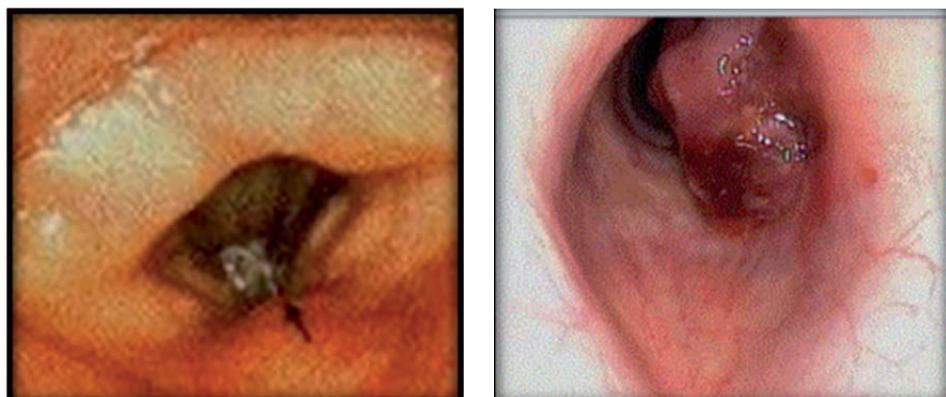


Fig 8 e 9: Melanoma maligno primitivo della commissura anteriore e sottoglottico.

Ancora più raramente ci sono dei casi di interessamento dei tessuti molli senza interessamento midollo osseo i quali vengono indicati come plasmocitoma extramidollare (EMP).

Il coinvolgimento laringeo si può avere secondariamente a MM o più frequentemente come plasmocitoma extramidollare solitario.

Costituisce meno dell'1% delle neoplasie maligne testa-collo, interessando la laringe dal 4.5 al 18% dei casi, prevalente nel sesso maschile rispetto al femminile (4:1) tra i 50 e 70 aa.

Fino al 20% dei casi può essere multifocale, come massa grigio-rossastra in forma polipoide o sessile, con sede principalmente a livello sovraglottico e glottico e più raramente a livello sottoglottico. La sintomatologia disfagica, disfonica o dispnoica è lenta e progressiva in diversi mesi. Il coinvolgimento linfonodale si può avere nel 14-26% dei casi e non sembra influire sulla prognosi, mentre metastasi a distanza (osso e tessuti molli) nel 17-35% dei casi¹⁸.

Woodruff e coll.⁴⁰ hanno proposto una stadiazione clinica basata sulla diffusione della malattia:

- **Stadio 1** tumore confinato al sito primario
- **Stadio 2** tumore coinvolgente i linfonodi regionali
- **Stadio 3** tumore con diffusione metastatica

La scelta della terapia dipende da sede dimensioni e del tumore⁴¹. Essendo radiosensibili, la RT è il trattamento di scelta, in alcuni casi associata a chirurgia conservativa. La CHT è indicata solo nei casi di malattia localmente avanzata, recidiva o forme disseminate (mieloma multiplo). La sopravvivenza a 5 aa è di circa il 50%.

Altre forme di interessamento laringeo, estremamente rare, in corso malattie del sistema emolinfopoietico possono riscontrarsi in corso di

malattie sistemiche come le forme leucemiche o l'istiocitosi dei seni con massiva linfoadenopatia (malattia di Rosai-Dorfman).

Melanomi

I melanomi sono tumori maligni derivanti dai melanociti, cellule di origine dalla cresta neurale, una struttura di derivazione neuroectodermica. I melanociti sono identificati principalmente nelle porzioni basali dell'epidermide, alla giunzione dermo-epidermica. Tuttavia, melanomi maligni primitivi sono descritti in quasi tutti gli organi, compresa la laringe, prendendo origine dai melanociti, che sono migrati a questi siti dalla cresta neurale.

Il melanoma maligno della mucosa del tratto aero-digestivo superiore rappresenta dallo 0,5% al 3% dei melanomi maligni di tutti i siti, dei quali i melanomi della laringe rappresentano il 3,6-7,4%⁴².

Nel tratto aero-digestivo superiore il sito più comune è quello nasosinusale.

Interessa prevalentemente il sesso maschile (80% dei casi) in un'ampia fascia di età (35-86 anni), con la maggior parte dei pazienti (> 62%) nella sesta o settima decade di vita. Ciò contrasta con i melanomi cutanei, che colpiscono le donne più frequentemente degli uomini e che si verificano in una fascia di età circa un decennio più giovane di quello laringeo.

La maggior parte dei melanomi laringei si localizza a livello sovraglottico (>60%) coinvolgendo epiglottide, aritenoidi, plica ariepiglottica, ventricolo, falsa corda e seno piriforme²⁶. Altri siti meno comuni includono la regione glottica, la corda vocale vera e la commissura posteriore. Rarissimo è il coinvolgimento della regione sottoglottica (Fig 8 e 9). I sintomi associati variano e comprendono disфонia, disfagia, sensazione di corpo estraneo ipofaringolaringeo, dispnea che, tranne poche eccezioni, si manifestano generalmente in periodi di tempo relativamente brevi, compreso tra 3 e 6 mesi.

Può presentarsi variamente come una neoformazione piana, nodulare, massa sessile o pedunculata, di colore altrettanto variabile (nero, marrone, rosso, rosa, marrone-grigio e bianco), con epitelio superficiale che può essere completamente intatto, di aspetto iperplastico, atrofico o completamente ulcerato. La dimensione dei tumori vanno da 3-4 mm fino a 8 cm di dimensione maggiore.

La diagnosi di melanoma laringeo non è semplice dal punto di vista clinico, risultando quindi fondamentale il dato istopatologico. Si deve sempre ricercare clinicamente un melanoma cutaneo per escludere l'origine metastatica del melanoma laringeo

Site	Frequency
Skin (melanoma)	39.1%
Kidney	13.3%
Breast	9.2%
Lung	7.5%
Prostate	6.7%
Colon	3.3%
Stomach	2.5%
Miscellaneous	18.4%

Tab. 5: Siti di origine di 120 tumori metastatici alla laringe (Ferlito A., 1988).

Modifiche giunzionale (continuità con l'epitelio della mucosa) sono stati osservati in tutti i casi, con possibilità di estensione verso l'alto delle cellule tumorali nell'epitelio.

La componente cellulare include cellule epitelioidi (rotondeggianti) predominanti e cellule fusiformi.

Il pigmento di melanina appare come una granularità marrone-nero intracitoplasmatica, riscontrabile con colorazioni argentaffini (Fontana-Masson) o argirofile (Grimelius o Churukian-Schenk). In loro assenza si parla di melanoma amelanotico¹⁸.

L'analisi immunoistochimica rimane un fattore decisivo per stabilire una diagnosi di melanoma. Una diffusa e intensa immunoreattività alla proteina S-100 e HMB-45 che appare come granularità marrone intracitoplasmatica risultano indicative, associate alla negatività per le citocheratine, cromogranina, calcitonina, o antigene comune dei leucociti.

Alla microscopia elettronica i risultati ultrastrutturali evidenziano la presenza di melanosomi o premelanosomi, organelli caratteristici dei melanociti, che appaiono come vescicole limitate da membrana con una struttura interna distintiva che varia da lamelle parallele a strutture elicoidali o a zig-zag, con una periodicità di 8-10 nm.

Il trattamento di scelta per il melanoma maligno laringeo è la completa asportazione chirurgica. Il tipo di trattamento chirurgico dipende dallo stadio della malattia. In assenza di metastasi regionali o a distanza, l'eradicazione chirurgica della malattia può essere realizzato mediante laringectomia parziale o totale. La dissezione del collo deve essere eseguita se clinicamente giustificata⁴⁴. Caratteristica è la sua elevata tendenza ad infiltrare le varie strutture laringee (cartilagini, muscoli, nervi

tessuto adiposo) nonché l'alta propensione metastatica a distanza (polmoni e fegato)⁴³. Le metastasi si verificano a quasi tutti gli organi e la presenza di malattia metastatica ha generalmente un decorso rapidamente fatale. L'uso della radioterapia o chemioterapia nel trattamento del melanoma maligno delle mucose ha generalmente scarso effetto sulla malattia locale o a distanza ed attualmente vengono utilizzate come terapia adiuvante.

La prognosi è estremamente sfavorevole. I tassi di recidiva riportati sono del 32%, mentre i tassi medi di sopravvivenza sono meno di 3,5 anni, con sopravvivenza a 5 anni minore del 25%⁴⁵.

La prognosi infausta può essere attribuita alla predilezione alla laringe sovraglottica, rimanendo clinicamente quiescente fino a quando il paziente presenta uno stadio avanzato della malattia.

Nonostante tutti i tentativi di controllo delle malattie, i melanomi della mucosa sono considerati incurabili e la morte attribuibile al tumore metastatico. I recenti progressi nel campo della immunoterapia e della biologia molecolare con linfociti infiltrante tumore (TIL) e interleuchina-2 hanno dimostrato un aumento della sopravvivenza per i pazienti con melanoma metastatico di origine cutanea.

Tumori laringei secondari

Sono tumori che coinvolgono secondariamente la laringe provenendo da una neoplasia maligna primaria in altra sede ma senza rapporti di continuità con essa.

Le metastasi alla laringe sono rare. Nel 1993, 134 casi sono stati registrati in letteratura¹⁸. Le metastasi a livello laringeo aumentano con l'età (mediana 58 anni, range 24-83 anni) e sono più comuni nei maschi con un rapporto di 2:1. La sede più frequente è la sovraglottide (35-40%) seguito dalla sottoglottide (10-20%) e della glottide (5-10%). Il coinvolgimento sincrono di diversi siti della laringe è descritta in circa il 35 % di tutti i casi^{46,47}.

La stragrande maggioranza dei tumori che metastatizzano laringe sono o melanomi maligni o carcinomi. Solo il 5% o meno provengono da tumori mesenchimali (sarcomi ossei e dei tessuti molli). Glanz e Kleinsasser⁴⁸ hanno suddiviso le metastasi laringee in 2 gruppi: 1) quelle che interessano i tessuti molli come quelle da melanoma e adenocarcinoma renale; 2) quelle che interessano le strutture cartilaginee come quelle derivanti da polmone e mammella.

La diffusione di cellule maligne alla laringe può avvenire pervia ematogena o linfogena. La diffusione vascolare può avvenire attraverso la

vena cava→cuore→ aorta→ arteria carotide esterna→tiroidea arteria superiore→arteria laringea, oppure in senso retrogrado attraverso il plesso venoso paravertebrale e dotto toracico (spiegando i rari casi di metastasi senza coinvolgimento polmonare). La diffusione per via linfatica può seguire una simile ordine o essere retrogrado per via anastomotica⁴⁷. Per tale motivo la regione sovra e sottoglottica, vista la loro maggiore vascolarizzazione, sono più frequentemente interessate.

Generalmente i tumori metastatici alla laringe si presentano con sintomatologia variabile a seconda della localizzazione. Tumori riccamente vascolarizzati, quali carcinomi a cellule renali e carcinomi della tiroide, spesso si manifestano con emoftoe.

La prognosi è generalmente sfavorevole poiché il coinvolgimento laringeo concomita spesso con metastasi ad altri organi.

L'approccio terapeutico da considerare può essere chirurgico (laringectomia parziale o totale) e/o radioterapico e/o chemioterapico e dipende dal tipo di neoplasia primaria, dai sintomi del pz nonché dalla qualità di vita successiva⁴⁶.

Il trattamento chirurgico, comunque, è giustificato solo se il tumore secondario laringeo è l'unico sito metastatico. Sono stati descritti casi di sopravvivenza anche a 14-15 anni dal trattamento¹⁸.

Diagnosi

La diagnosi dei tumori non epiteliali della laringe non differisce fondamentalmente da quella delle più comuni neoplasie epiteliali.

Anamnesi ed esame obiettivo risultano fondamentali, basandosi su indagini comuni come l'endoscopia con endoscopio rigido o flessibile.

La diagnostica per immagini in queste neoplasie risulta utile ai fini sia dello studio diretto della neoplasia, che per lo studio dell'estensione locale, locoregionale o a distanza e per una corretta stadiazione della neoplasia. Questo consente un miglior inquadramento dei Pz ed una ottimale programmazione del trattamento.

La tomografia computerizzata e la risonanza magnetica sono metodiche di immagine fondamentali nel percorso di stadiazione oncologica (estensione locale della neoplasia, infiltrazione di strutture viciniori, metastatizzazione linfonodale o ad organi distanti). Tuttavia in fase di stadiazione sono possibili sia i falsi negativi, a causa di metastatizzazione in linfoghiandole non significativamente ingrandite, sia i falsi positivi, in caso di linfonodi reattivi o infiammatori.

La **Tomografia Computerizzata** permette una maggiore accuratezza per lo studio delle strutture scheletriche, pertanto è la metodica che

meglio consente di rilevare erosioni ossee dovute all'estensione nei piani profondi da parte del tumore.

Di contro la **Risonanza Magnetica** ha una maggiore risoluzione di contrasto e pertanto è più accurata nel diagnosticare l'infiltrazione dei tessuti molli.

Negli ultimi anni un'altra indagine che si sta imponendo nella diagnostica e nella stadiazione oncologica è la **Tomografia ad emissione di positroni** (PET), indagine basata sulla captazione di un radiofarmaco (generalmente il 18-FDG) da parte di cellule ad elevato metabolismo, utile soprattutto nello studio di metastasi e/o sospette recidive linfonodali, nonché nello studio di metastasi a distanza. Non esiste in realtà una combinazione precisa di indagini per tali patologie, ma in ogni caso l'**istologia** associata alla **immunoistochimica** risultano il gold standard nella diagnostica di queste rare neoplasie.

Conclusioni

I tumori non epiteliali della laringe, come si è visto, sono molteplici e la loro definizione diagnostica spesso richiede oltre all'istologia anche tecniche di immunoistochimica e microscopia elettronica. Essi hanno un comportamento locale molto variabile, con tendenza a dare metastasi linfonodale o a distanza generalmente scarsa. Per tale motivo non esiste un approccio terapeutico definito, sia localmente (chirurgia parziale o totale, radioterapia, chemioterapia), sia sui linfonodi regionali (trattamento solo in caso di sospetto clinico di diffusione linfonodale), sia a distanza. La valutazione interdisciplinare, in questi casi, risulta quindi di fondamentale importanza sia ai fini di una corretta stadiazione che di un preciso approccio terapeutico. Il follow-up necessita tempi alquanto lunghi, vista la possibilità di recidiva o metastasi a distanza che possono manifestarsi anche oltre i dieci anni dalla diagnosi.

Bibliografia

1. Seung-Ho Cho, Hyung-Tae Kim, Min-Sik Kim, Dong-II Sun, Dong-Hee Lee, Min-Kyo Jung and Tae-Cheol Kim. The Non-Squamous Cell Tumors of the Larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1986;19:475-88.
2. Belkacemi Y., Mirimanoff R.O., Ozsahin M. (2009) Management of Rare Adult Tumours. Springer-Verlag: France, Paris.
3. Składzień J, Olszewski E, Trabka-Zawicki P. Non-epithelial malignant neoplasms of the larynx. *Otolaryngol Pol.* 1991;45(4):253-5.
4. Cai X , Wang T , Shi L .; Nonepithelial malignant neoplasms of the larynx and hypopharynx. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 1998 Aprile; 33 (2) :113-6.
5. Farhood AI, Hajdu SI, Shiu MH, Strong EW. Soft tissue sarcomas of the head and neck in adults. *Am J Surg* 1990;160: 365-9.
6. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, Robinson M, Rhys-Evans P, Henk JM. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer* 1993;68:201-7.
7. Patel SG, Shaha AR, Shah JP. Soft tissue sarcomas of the head and neck: an update. *Am J Otolaryngol* 2001;22:2-18.
8. Chia-Yu Liu, Mao-Che Wang, Wing-Yin Li, Shyue-Yi Chang, Pen-Yuan Chu. Sarcoma of the larynx: treatment results and literature review. *J Chin Med Assoc* • March 2006 • Vol 69 • No 3
9. Wanebo HJ. Head and neck sarcoma. In: Johnson JT, Didolkar MS, eds. *Head and Neck Cancer*, vol 3. Amsterdam: Elsevier, 1993:39-47.
10. Kraus DH, Dubner S, Harrison LB, Strong EW, Hajdu SI, Kher U. Prognostic factors for recurrence and survival in head and neck soft tissue sarcomas. *Cancer* 1994;74:697-702.
11. Le QT, Fu KK, Kroll S, Fitts L, Massullo V, Ferrell L. Prognostic factors in adult soft tissue sarcomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:975-84.
12. Eeles RA, Fisher C, A'Hern RP, Robinson M, Rhys-Evans P, Henk JM. Head and neck sarcomas: prognostic factors and implications for treatment. *Br J Cancer* 1993;68:201-7.
13. Nageri B., Elidan J., Sherman y. Fibrosarcoma of the vocal fold: a late complication of radioterapy. *J Laryngol Otol* 1994;108:993-4.
14. Barnes L., Kanbour A., 1988. Malignant fibrous histiocytoma of the head and neck. A report of 12 cases. *Arch Otolaryngol head and neck surg* 114:1149-1156.
15. Scott KM, Carter CS (1995). Malignant fibrous histiocytoma of the larynx: case report and literature review. *J Otolaryngol* 24: 198-200.
16. Ferlito A., Nicolai P., Recher G., Narne S..1983 Primary laryngeal malignant fibrous histiocytoma. Review of the literature and report of seven cases. *Laryngoscope* 93:1351-58.
17. Von Urfer F. Myxolipom des Kehlkopfes. *Pract Otorhinolaryngol* 1946;8: 545-50
18. Ferlito A. (1993). Neoplasm of the larynx. Churchill-Livingstone: Edinburgh.

19. Nicolai P., Caruso G., Redaelli De Zinis L.O. et al. Regional and distant metastases in laryngeal and hypopharyngeal sarcomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 107:1988
20. Ehsan Khadivi, Mohammad Hossein Taziky, Amir Hossein Jafarian, Msoud Nasseri Sadr Laryngeal Leiomyosarcoma, A Case Report and Review of Articles. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2013 October; 25(73): 253–258.
21. Donaldson SS, Draper GJ, Flamant F, Gerard-Marchant R, Mouriessse H, Newton WA, Lemerle J. Topography of childhood tumors: pediatric coding system. *Pediatr Hematol Oncol* 1986; 3(3):249-58.
22. Maurer HM, Moon T, Donaldson M, Fernandez C, Gehan EA, Hammond D, Hays DM, Lawrence W Jr, Newton W, Ragab A, Raney B, Soule EH, Sutow WW, Tefft M. The intergroup rhabdomyosarcoma study: a preliminary report. *Cancer* 1977; 40(5):2015-26.
23. Pittore B, Fancello G, Cossu Rocca P, Ledda GP, Tore G. Rhabdomyosarcoma: a rare laryngeal neoplastic entity. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2010 Feb;30(1):52-7.
24. Wojciech Kukwa, Piotr Wojtowicz, Beata Jagielska, Grzegorz Sobczyk, Andrzej Kukwa and Anna M Czarnecka. Laryngeal embryonal rhabdomyosarcoma in an adult—A case presentation in the eyes of geneticists and clinicians. *BMC Cancer* 2011, 11:166.
25. Sorrentino R., Vitiello R., Castelli M.L.. Angiosarcoma of the larynx. Case report and review of the literature *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003,23:191-193.
26. Barnes L., Eveson J. W., Reichart P., Sidransky D.. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System. Lyon 2000.
27. Acheson E D 1985 The acquired immune deficiency syndrome. *Health Trends* 4:75-76.
28. D. Della Libera I tumori rari della laringe. *Attualità in oncologia laringea RU S.I.O. e ch. C.F.* 2009
29. Ashok Gupta, Sandeep Bansal, Sanjeev Bhagat. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the cervical vagus nerve in a neurofibromatosis type 1 patient—An unusual presentation. *Online Journal of Health and Allied Sciences* Volume 9, Issue 1; Jan-Mar 2010.
30. Santino Rizzo, Francesco Strinati, Fabrizio Longari, Cristina Bizzotti, Guido Altissimi, Antonio Frenguelli. Chondrosarcoma of the larynx: presentation of a case and review of the literature *Tumori | A Journal of Experimental and Clinical Oncology* 2008 Nov-Dec;94(6):864-8.
31. Osamu Sakai, Hugh D. Curtin , William C. Faquin . Dedifferentiated Chondrosarcoma of the Larynx *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:584-586.
32. Ferlito A , Nicolai P , Montaguti A , Cecchetto A , Pennelli N. Chondrosarcoma of the larynx review of the literature and report of three cases. *Am J Otolaryngol*. 1984 Sep-Oct; 5 (5) :350-9.
33. Gripp, S., Pape, H. and Schmitt, G. (1998), Chondrosarcoma of the larynx. *Cancer*, 82: 108–115.
34. Jackson C., Jackson CI 1942 Disease and injuries of the larynx. Macmillan, New York.

35. Sanerkin N.G.. Definitions of osteosarcoma, chondrosarcoma, and fibrosarcoma of bone. *Cancer* 46:178–185, 1980.
36. Converset S., Vallicioni J., Poissonnet G. et al.. Non-hodgkin lymphoma of the larynx. *Fr ORL–2006* ; 91 : 266 – 269.
37. Mendenhall NP. Lymphomas and related diseases presenting in the head and neck. *Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach, Second Edition*, Edited by Rodney R. Million and Nicolas J. Cassisi, Philadelphia 1994, 857-879.
38. Ansell S, Habermann T, Hoyer J, Strickler J, Chen M, McDonald T. Primary laryngeal lymphoma. *The Laryngoscope* 1997; 107: 1502-1506.
39. Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. *Seminars in radiation Oncology* 1995; 5: 281-30.
40. Woodruff R.K. et al.. 1979 Solitary plasmacytoma. *Cancer* 43: 2340-43.
41. Gorenstein A. Solitary Extramedullary Plasmacytoma of the Larynx. *Arch Otolaryngol.* 1977;103(3):159-161
42. Wenig B.M. Laryngeal Mucosal Malignant Melanoma. A Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Ultrastructural Study of Four Patients and a Review of the Literature. *Cancer* April 1,1995, Volume 75, N. 7.
43. Reuter V.E, Woodruff J.M. Melanoma of the larynx. *Laryngoscope.* 1986; 94:389-93.
44. Kruse AL, Riener MO, Graetz KW, Luebbers HT. Mucosal malignant melanomas in head and neck surgery: a retrospective study of six patients and review of the literature. *Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep;14(3):143-7.
45. Papaspyrou G, Garbe C, Schadendorf D, Werner JA, Hauschild A, Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011 Dec;21(6):475-82.
46. Ferlito A, Caruso G, Recher G (1988). Secondary laryngeal tumors. Report of seven cases with review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 114: 635- 639.
47. Batsakis JG, Luna MA, Byers RM (1985). Metastases to the larynx. *Head Neck Surg* 7: 458-460.
48. Glanz H., Kleinsasser O., 1978 Metastasen im Kehlkopf. *HNO* 26:163-167.

LE NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DELLA TRACHEA CERVICALE

M. Loizzi, A. De Palma, D. Loizzi, V. Pagliarulo, M. Lorusso, F. Sollitto

I tumori primitivi maligni della trachea sono forme estremamente rare ed hanno un aspetto istologico eterogeneo. Tali forme non sono facilmente classificabili per cui vengono riportate spesso o come parte di ampi studi o più frequentemente come singoli casi (case reports) esaminando l'aspetto istologico peculiare e caratteristico¹.

La distinzione tra tumori benigni e maligni non epiteliali è generalmente meno evidente rispetto alle forme epiteliali². Infatti è estremamente difficile distinguere una forma benigna da forme tendenzialmente a comportamento maligno e da forme francamente maligne, per la difficoltà stessa della definizione del termine "neoplasia". L'autore che ha meglio definito il termine neoplasia è stato l'oncologo Britannico Willis: *"una massa anomala di tessuto la cui crescita eccessiva è scoordinata rispetto a quella del tessuto normale e persiste nella sua eccessività anche dopo la cessazione degli stimoli che l'hanno provocata"*³. La distinzione tra tumori benigni o maligni infatti si basa su caratteristiche morfologiche, sul comportamento biologico, sulla invasività locale e sulla diffusione metastatica. In accordo con altri Autori, riteniamo che tumori tracheali generalmente considerati benigni, per le loro caratteristiche di invasività o di recidiva possano essere considerati potenzialmente maligni e pertanto vadano trattati come tali¹. Pertanto nella definizione di benigno o maligno sono determinanti il comportamento clinico e l'evoluzione della storia naturale della lesione tracheale: nella nostra esperienza riteniamo che tutti i tipi di neoplasie tracheali, per l'impegno della via aerea principale e la frequente grave sintomatologia associata, possano essere distinte in tumori a basso, intermedio o alto grado di malignità.

Anatomia della trachea cervicale

La trachea è un organo fibromuscolare che fa seguito alla cartilagine cricoide della laringe, attraversa lo stretto toracico superiore passando nel mediastino e termina biforcandosi nei due bronchi principali. Ha una lunghezza media di circa 10-12 cm. È costituita da 15-20 anelli cartilaginei, incompleti posteriormente, tra loro connessi da lamine fibrose, i legamenti anulari. Posteriormente tale condotto è costituito da una parte

membranosa (pars membranacea). La trachea è formata da una tunica esterna, una tunica fibro-muscolo-cartilaginea ed una tunica interna^{4,5}. La trachea cervicale si estende dalla cartilagine cricoidea al giugulo, decorrendo sulla linea mediana del collo a destra rispetto all'esofago. Sulla faccia anteriore, a livello del II-III anello cartilagineo è incrociata dall'istmo della tiroide, lateralmente i lobi laterali della tiroide, più esternamente le arterie tiroidee inferiori e il fascio vascolo-nervoso del collo (arteria carotide comune, vena giugulare interna e nervo vago). Più in basso e lateralmente decorrono le vene tiroidee inferiori, sulla linea mediana l'arteria e la vena tiroidea ima. Nel solco tra trachea ed esofago decorrono i nervi ricorrenti. A livello crico-faringeo, la laringe e l'esofago sono strettamente uniti tra loro, mentre, inferiormente, è presente un piano di scollamento tra trachea ed esofago. Trachea ed esofago condividono la vascolarizzazione che è di tipo terminale e segmentaria. L'apporto ematico è fornito dalle arterie tiroidee inferiori e dalle arterie bronchiali in massima parte, ma riceve rami provenienti anche dalle arterie succlavia, intercostale suprema, toracica interna, anonima. Lungo il margine postero-laterale della trachea questi vasi risultano connessi da un'importante anastomosi a decorso longitudinale. Rami segmentari a decorso trasversale provvedono a irrorare la superficie anteriore e laterale della trachea, mentre le arteriole esofagee e i loro rami provvedono ad irrorare la pars membranacea⁵. Le arterie segmentarie riforniscono un plesso sottomucoso, che di fatto è l'unico supporto ematico delle cartilagini tracheali; questa situazione anatomica è determinante nel momento in cui si debba procedere ad intervento di resezione-anastomosi tracheale, poiché un mancato rispetto di tale apporto vascolare può esporre al rischio di complicanze sulla sutura (deiscenza e fistola)⁶. All'innervazione della trachea contribuiscono rami provenienti dai nervi vaghi e dai primi cinque gangli simpatici toracici, largamente anastomizzati per formare il plesso nervoso polmonare⁴.

Epidemiologia

In letteratura vi sono scarsi dati epidemiologici sui tumori tracheali, spesso poco attendibili perché non sostenuti da ampie casistiche patologiche o radiologiche. I tumori tracheali rappresentano comunque meno dello 0,2% di tutte le neoplasie del tratto respiratorio negli Stati Uniti⁷. Negli adulti circa il 90% dei tumori primitivi della trachea sono maligni, di cui il 75% sono di tipo epiteliale (squamocellulare e adenoidocistico)⁸. Approssimativamente solo il 10% sono forme benigne⁹.

Benigni	Malignità intermedia
Fibroma	Plasmocitoma
Istiocitoma fibroso benigno	Pseudo-tumore infiammatorio
Leiomioma	Neurofibroma plessiforme
Lipoma	Pseudosarcoma
Condroma	Maligni
Condrioblastoma	Fibrosarcoma
Emangioma	Istiocitoma fibroso maligno
Emangioendotelioma	Leiomiosarcoma
Malformazioni vascolari	Rabdomiosarcoma
Schwannoma	Condrosarcoma
Neurofibroma	Sarcoma a cellule fusate
Tumore a cellule granulari (mioblastoma)	Sarcoma di Kaposi
Amartoma	Angiosarcoma
Paraganglioma	Linfoma
Tumore glomico	Melanoma

Tab. 1: Tumori non epiteliali della trachea (modificato e adattato da [10]).

Molto meno frequentemente i tumori primitivi tracheali colpiscono i bambini¹⁰.

I tumori non epiteliali della trachea non hanno una distribuzione per età omogenea con una prevalenza nei giovani adulti, rari invece nei bambini. La casistica più ampia ed attendibile è fornita dagli studi retrospettivi del Massachusetts General Hospital (MGH) della Harvard University di Boston, che hanno riportato circa 360 pazienti con tumori primitivi della trachea. Di questi le forme predominanti sono quelle epiteliali, a cellule squamose ed il carcinoma adenoido cistico, che costituiscono il 75% del totale, la restante parte è rappresentata dai carcinomi mucoepidermoidi, i carcinoidi, e un gruppo di sarcomi e tumori mesenchimali. Il fumo di sigaretta non sembra essere legato all'insorgenza dei tumori tracheali per i quali i fattori di rischio non sono tuttavia noti⁷.

Classificazione

La classificazione dei tumori primitivi non epiteliali della trachea è stata ben definita da Grillo¹⁰ e successivamente revisionata dai suoi allievi^{6,7} (Tabelle 1 e 2).

TUMORI MALIGNI	N° pazienti	TUMORI BENIGNI	N° pazienti
Linfoma	2	Emangioma capillare	1
Melanoma	1	Condrioblastoma	1
Sarcoma	13	Condroma	2
<i>Sarcoma a cellule fusate</i>	6	Istiocitoma fibroso benigno	1
<i>Condrosarcoma</i>	3	Tumore glomico	1
<i>Leiomiomasarcoma</i>	1	Tumore a cellule granulari	2
<i>Tumore fibroso invasivo</i>	1	Amartoma	2
<i>Istiocitoma fibroso maligno</i>	1	Malformazione emangiomatosa del mediastino	1
<i>Carcinosarcoma</i>	1	Leiomioma	3
Totale tumori maligni	16	Paraganglioma	1
TUMORI A MALIGNITÀ INTERMEDIA	N° pazienti	Schwannoma	1
Tumore vascolare a malignità intermedia	1	Tumore delle guaine nervose periferiche	1
Pseudo-tumore infiammatorio	1	Schwannoma atipico	1
Neurofibroma plessiforme	1	Totale tumori benigni	18
Totale tumori a malignità intermedia	3	TOTALE GENERALE	37

Tab. 2: Tumori non epiteliali della trachea. Casistica quarantennale del Massachusetts General Hospital, Boston, USA (modificato e adattato da [6]).

Clinica

i pazienti con un tumore tracheale presentano una lunga storia di tosse persistente e sintomi respiratori impercettibilmente progressivi come dispnea, stridore, wheezing. In genere tali sintomi e segni sono legati all'ostruzione delle vie aeree superiori, alla irritazione o ulcerazione della mucosa e all'interessamento delle strutture contigue. L'infiltrazione del nervo ricorrente può determinare una progressiva raucedine e disфонia, senza una distinzione netta nella sintomatologia tra i tumori della regione sottoglottica e le neoformazioni tracheali; la disfunzione delle corde vocali può essere associata a neoplasie che invadono qualsiasi porzione tracheale. Il coinvolgimento dell'esofago può esordire con la comparsa di disfagia, ma in tal caso si tratta di forme localmente avanzate^{7,11}.

Spesso l'identificazione tardiva della neoplasia tracheale, quando ormai il tumore è localmente avanzato od ostruente il lume tracheale, è legata ad una errata interpretazione dei sintomi di esordio, che possono mimare patologie polmonari quali asma bronchiale, BPCO, processi flogistico-infettivi, che vengono pertanto trattate con terapie mediche a base di corticosteroidi, ritardando quindi la diagnosi. Si deve sempre sospettare una neoformazione tracheale, in presenza di asma insorta in età adulta e refrattaria ai trattamenti farmacologici o nei casi di recente comparsa di respirazione rumorosa⁷ (legata alla presenza di un flusso aereo che, da laminare, diviene turbolento)¹². L'emottisi si verifica più comunemente nelle forme epiteliali, raramente nelle mesenchimali, o se presente, indica uno stadio già avanzato di malattia².

Diagnosi

La diagnosi di patologie neoplastiche della trachea può essere realizzata sulla base del quadro clinico, spesso eclatante e peculiare, della funzione respiratoria, del quadro radiologico ed endoscopico⁴.

Gli studi radiografici di solito precedono la broncoscopia, tranne nel paziente con una ostruzione tracheale acuta. La semplice radiografia standard del torace in doppia proiezione, di solito non dirimente, può essere efficace nel porre un dubbio diagnostico sulla presenza di una lesione endoluminale, che sarà poi meglio indagata con tecniche radiologiche avanzate.

Di fondamentale supporto è sicuramente la tomografia computerizzata (TC) collo-torace spirale ad alta risoluzione (con apparecchio multidetettore), la TC con ricostruzione tridimensionale dell'albero tracheo-bronchiale (Fig. 1) e la broncoscopia virtuale, metodiche diagnostiche che consentono di definire con precisione alcune caratteristiche morfologiche, la sede e l'estensione della neoformazione^{4,7}.

La tracheo-broncoscopia, eseguibile con strumento rigido e/o flessibile, in anestesia locale (con sedazione o meno) o anestesia generale, è essenziale per poter visualizzare direttamente la lesione nel contesto del lume tracheale. In caso di sospetto diagnostico di neoformazione tracheale, l'utilizzo sistematico della broncoscopia è in grado di ridurre al minimo i casi di lesioni tracheali misconosciute o diagnosticate tardivamente; essa dovrebbe essere eseguita sempre precocemente al fine di valutare le caratteristiche morfologiche e lo sviluppo del tumore, il grado di ostruzione delle vie aeree, la reseccabilità chirurgica e per definire il tipo istologico, attraverso il prelievo di campioni bioptici^{4,10}.



Fig. 1: TC collo-torace con ricostruzione tridimensionale della via aerea di una giovane donna affetta da stenosi del terzo superiore della trachea.

Trattamento

Il trattamento delle lesioni tracheali varia in rapporto alle condizioni di base del paziente, al grado di ostruzione tracheale, all'estensione ed infiltrazione neoplastica ed al tipo istologico⁴.

Tra le modalità di trattamento maggiormente utilizzate ricordiamo: le resezioni endoscopiche, le resezioni chirurgiche tracheali e la radioterapia. Tra queste, le resezioni tracheali consentono non solo di avere una diagnosi di certezza, ma soprattutto di asportare completamente il tumore e aumentare le probabilità di sopravvivenza a lungo termine. Ove possibile, la resezione chirurgica è da preferire rispetto a qualsiasi altro trattamento^{7,10}.

Il trattamento endoscopico, mediante l'uso di laser o altre tecniche di disostruzione locale (brachiterapia, elettrocoagulazione, crioterapia), devono essere riservate ai casi di stenosi acute al fine di ripristinare un adeguato calibro della via aerea ed alleviare la sintomatologia respiratoria. L'endoscopia operativa tracheale può avvalersi dell'utilizzo della broncoscopia flessibile e/o rigida, quest'ultima da preferire nelle disostruzioni neoplastiche. L'utilizzo dello strumento rigido, in anestesia generale, consente infatti di gestire in sicurezza il paziente attraverso il monitoraggio continuo con assistenza anestesiológica e di prevenire eventuali complicanze. La procedura di ricanalizzazione della via aerea viene eseguita mediante asportazione della lesione vegetante con pinze di adeguata foggia e dimensioni, mediante coagulazione o volatilizzazione con laser Nd-YAG o YAP e/o manovre di coring. Raggiunto l'obiettivo della ricanalizzazione della via aerea sarà importante, in un secondo momento, pianificare un trattamento resettivo definitivo. Nelle forme neoplastiche maligne, stenotanti, vegetanti, non suscettibili di escissione completa, si dovrà ricorrere a trattamenti endoscopici palliativi attraverso il posizionamento di stent (autoespandibili o non autoespandibili, in metallo o in silicone) al fine di disostruire e di stabilizzare la via aerea⁴.

I principali fattori che determinano una non resecabilità chirurgica dipendono dalle dimensioni della neoplasia, dall'estensione locale della malattia, dalla presenza di metastasi a distanza e dalla presenza di importanti comorbilità ed altre controindicazioni mediche o legate alla scarsa compliance del paziente⁷.

L'approccio chirurgico è in funzione della sede ed estensione della lesione.

Le tecniche chirurgiche impiegate possono includere: resezioni limitate con ricostruzione per semplice sutura, resezioni cuneiformi, plastiche, resezioni circonfenziali (resezione-anastomosi termino-terminale).

Per quanto riguarda l'accesso chirurgico, i tumori che si estendono nella regione subglottica e quelli della trachea cervicale superiore e media potranno essere trattate attraverso una cervicotomia. I tumori tracheali del terzo inferiore e/o della carena principale, sono accessibili sia per via sternotomica, sia attraverso una toracotomia destra⁴.

Gli interventi di resezione e ricostruzione per le neoplasie laringo-tracheali prevedono un approccio in cervicotomia o cervicotomia associata a split sternale, con exeresi della laringe sottoglottica o dei segmenti di trachea cervicale interessati dalla lesione, con successiva ricostituzione della continuità della via aerea. Nelle neoplasie laringo-tracheali, la peculiare anatomia della laringe sottoglottica condiziona la tecnica chirurgica, che non coincide con la classica resezione cilindrica utilizzata a livello della trachea. A tale livello, (laringe sottoglottica) la sezione della via aerea

segue una linea obliqua che permette di preservare i nervi ricorrenti e la funzione di supporto del castone cricoideo secondo la tecnica di Grillo o di Pearson¹³. Il coinvolgimento del nervo laringeo ricorrente comunque non rappresenta una controindicazione assoluta alla resezione laringotracheale, in particolar modo se il controlaterale è integro.

Nelle lesioni della trachea cervicale al di sotto della cricoide, la tecnica più utilizzata è la resezione circonferenziale e ricostruzione con anastomosi termino-terminale⁴. Il successo di questa metodica è però condizionato dal rispetto della vascolarizzazione dei monconi tracheali e dal confezionamento di un'anastomosi senza tensione, per evitare fenomeni necrotici e diastasi/deiscenza della sutura. Si potranno in tal modo resecare fino a 3-5 cm di trachea, ricorrendo poi ad una flessione obbligata del capo sul tronco attraverso la tecnica di Grillo (sutura con punti in seta mento-pettorali).

È possibile eseguire resezioni più estese (sino al 50% della lunghezza tracheale) ricorrendo a manovre di mobilizzazione del viscere quali rilasciamento laringeo con sezione della membrana tiro-ioidea (tecnica di Dedo-Fishman)¹⁴ o sovraioidea (tecnica di Montgomery)¹⁵. Nelle resezioni tracheali medio-inferiori, il rilasciamento tracheale si potrà realizzare mediante manovre di dissezione dell'ilo polmonare, sezione dei legamenti polmonari e/o incisione ad U del pericardio subito al di sotto della vena polmonare inferiore⁴.

Durante la chirurgia ricostruttiva della trachea è fondamentale mantenere il costante controllo della via aerea e, al contempo, permettere al chirurgo di muoversi agevolmente sul campo operatorio. È implicito che la presenza della tracheotomia facilita le manovre di intubazione, mentre l'iniziale dissezione e sezione (anche in anestesia locale) del tratto di via aerea immediatamente sottostante alla lesione da asportare, consente al chirurgo di intubare rapidamente la trachea distale attraverso il campo operatorio, in qualsiasi fase dell'intervento¹⁶. La ventilazione potrà essere mantenuta o con l'utilizzazione di tubi di Magill standard monolume collegati al respiratore attraverso il campo operatorio, o mediante tubi di ventilazione bi-lume nei casi in cui si prevede che si debbano eseguire anche manovre a carico delle strutture polmonari. La ventilazione meccanica del paziente potrà essere realizzata anche mediante apparecchi di jet-ventilation nelle strutture che dispongono di tale presidio. L'anestesia locale, ove possibile, favorisce l'atto chirurgico poiché rende più semplici le manovre e le suture senza l'intralcio del tubo di ventilazione, come realizzato, nella nostra esperienza, in una paziente. Tale tecnica, naturalmente limitata a casi selezionati e piccole resezioni tracheali, consente inoltre il costante monitoraggio intraoperatorio dell'integrità dei nervi ricorrenti¹².

I limiti di sicurezza nelle resezioni tracheali sono individuali e variano in base all'età, alla mobilità del collo e all'altezza del paziente. Poiché la trachea è circondata da strutture mediastiniche vitali, è difficile realizzare un margine, abbastanza ampio, di resezione esente da neoplasia. Ogni resezione, infatti, è un compromesso tra intento radicale e necessità di avere margini tali da proteggere l'integrità dell'anastomosi. Nei tumori tracheali la crescita trasmurale può rendere difficile mantenere dei margini negativi (esenti da neoplasia), considerando anche che, per ogni anello tracheale resecato in più, aumenta la tensione sull'anastomosi e quindi il rischio di deiscenza della sutura. Pertanto, nelle situazioni in cui la neoplasia è particolarmente estesa, anche una resezione con margini non esenti potrà offrire ottimi risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine, così come dimostrato dalle casistiche dei più importanti centri di riferimento. In tali situazioni si potrà successivamente ricorrere alla radioterapia postoperatoria locale adiuvante che ha fornito risultati molto incoraggianti, anche se la sopravvivenza a lungo termine può essere compromessa⁷. Non ben definito è il ruolo della chemioterapia nei tumori tracheali (più utile soprattutto nelle forme epiteliali)^{7,10}.

Le principali complicanze post-operatorie osservate sono legate alla eccessiva tensione sulle anastomosi nelle resezioni estese, con conseguente formazione di granulomi sulle suture e stenosi cicatriziali. Possono verificarsi anche paralisi delle corde vocali (mono o bilaterali) da mancato rispetto dei nervi ricorrenti.

Si è osservato inoltre che trattamenti corticosteroidi ad alte dosi, favoriscono i processi di stenosi e diastasi/deiscenza poiché ritardano i processi di guarigione dell'anastomosi.

Tra le principali cause di insuccesso nel trattamento delle neoplasie maligne della trachea annoveriamo: la diagnosi tardiva, ritardo nell'offrire una terapia adeguata e definitiva, l'utilizzo ripetitivo della laserterapia o delle resezioni endoscopiche (trattamento non giustificabile nelle forme maligne ma da riservare nei trattamenti palliativi e nelle ostruzioni acute).

Ad oggi il trattamento chirurgico deve essere considerato il trattamento elettivo iniziale nella maggior parte dei casi di tumori primitivi maligni della trachea^{7,10}.

Tipi di tumori non epiteliali

I tumori non epiteliali della trachea presentano un aspetto istologico estremamente eterogeneo, con diversi sottogruppi istologici e diversi gradi di malignità (Tabelle 1 e 2).

In letteratura le neoplasie non epiteliali maligne primitive della trachea vengono generalmente definite “tumori dei tessuti molli” o “neoplasie mesenchimali” in quanto originano dalle cellule mesenchimali, quali fibroblasti, cellule muscolari lisce, condrociti, cellule delle guaine nervose, adipociti, etc. presenti nella parete di tale organo. Tuttavia la dizione più corretta appare essere “neoplasie non epiteliali”, poiché solo questa dizione comprende anche le forme di origine non mesenchimale.

La distinzione tra lesioni benigne e maligne non epiteliali della trachea è in genere meno marcata rispetto alla loro controparte delle forme epiteliali. Rispetto a queste ultime, tali neoplasie sono prevalentemente benigne, o di basso grado di malignità e le metastasi sono meno frequenti.

Inoltre la diagnosi istologica nelle forme non epiteliali tende a presentare una maggiore difficoltà rispetto alle forme epiteliali, per cui spesso la biopsia rappresenta solo una fase iniziale della diagnosi che risulta completa e attendibile solo dopo la resezione chirurgica completa della lesione, laddove possibile².

LESIONI MESENCHIMALI: FIBROMI, FIBROMATOSI, ISTIOCITOMA FIBROMATOSO BENIGNO E MALIGNO, PSEUDO-TUMORE INFIAMMATORIO

I tumori fibroblastici e fibroistiocitici rappresentano i tumori meno chiariti nell’ambito della patologia neoplastica tracheale. Non esiste una chiara classificazione di tali forme tumorali mesenchimali che spesso vengono classificate come forme istologiche differenti pur avendo caratteristiche patologiche simili o addirittura identiche, o al contrario, spesso forme istopatologiche differenti sono state raggruppate nella medesima forma tumorale.

La confusione tra fibroma, fibromatosi, e fibrosarcoma da un lato, e tra istiocitomi fibrosi benigni e maligni, dall’altro, ha spinto i patologi ad equiparare tali lesioni tra loro e a considerarle generalmente come “lesioni mesenchimali”.

Il fibroma è il più comune tumore benigno tracheale con prevalenza negli anziani. Alcuni autori ritengono che tale lesione in passato sia stata confusa con le altre forme mesenchimali quali fibromatosi, fibrosarcoma a basso grado, istiocitoma fibroso benigno, tumore miofibroblastico infiammatorio (pseudo-tumore infiammatorio) o tessuto di granulazione e fibroblasti reattivi. Tali tumori tracheali sono costituiti da fasci di fibroblasti con caratteristiche blande che possono essere classificati in una delle entità sopra menzionate.

La fibromatosi è una lesione il cui comportamento biologico ha caratteristiche intermedie tra la forma benigna, il fibroma, e la forma maligna, il fibrosarcoma. È costituito dalla proliferazione di fibroblasti disposti

in fasci regolari. La lesione si presenta come un nodulo sottoepiteliale spesso infiltrante i margini mentre l'epitelio sovrastante può essere iperplastico o può mostrare zone di metaplasia squamosa. Esso tende a recidivare, soprattutto nelle resezioni incomplete, ma, pur avendo una crescita infiltrante, a differenza del fibrosarcoma non dà mai metastasi.

Il fibrosarcoma è un tumore maligno, i cui pochi casi presenti in letteratura interessano i bambini. Istologicamente il fibrosarcoma tracheale è costituito da cellule fusiformi con nuclei atipici ovalari, disposti in lunghi fasci organizzati a spina di pesce. È una neoplasia caratterizzata da ipercellularità, formato da numerosi fibroblasti pleomorfi organizzati in lunghi fasci ad elevata attività mitotica. Tale proliferazione neoplastica determina la formazione di una massa tumorale che protrude nel lume tracheale, spesso ostruendolo. Ha potenzialità metastatiche e tendenza alla recidiva ma la prognosi è buona nelle escissioni chirurgiche complete².

L'istiocitoma fibroso benigno, è un tumore insolito della trachea; esso generalmente interessa il parenchima polmonare¹⁷. I pochi casi interessanti la trachea, riportati in letteratura, sono stati osservati nei bambini e giovani adulti¹⁸; è una forma generalmente benigna, costituita da una proliferazione mal circoscritta di fibroblasti fusiformi ed istiociti poligonali immersi in una matrice di fibre collagene e cellule infiammatorie. La neoplasia ha elevata tendenza ad infiltrare i margini e a dare recidive². Al momento la resezione chirurgica rappresenta la terapia di elezione per la diagnosi e cura definitive¹⁷. La prognosi è buona nelle resezioni complete della neoformazione.

L'istiocitoma fibroso maligno della trachea è una forma estremamente rara. Si differenzia dalle forme precedentemente descritte per il marcato pleomorfismo cellulare, il pattern fascicolare, l'elevata attività mitotica e i focolai necrotici. In letteratura sono riportati pochissimi casi di istiocitoma fibroso maligno^{2,19}.

Il tumore infiammatorio miofibroblastico o pseudo-tumore infiammatorio è una rara lesione solida (0.04-0.7% di tutti i tumori polmonari e delle vie aeree), generalmente benigna, reattiva, caratterizzata da una proliferazione pseudosarcomatosa di cellule miofibroblastiche associate alla presenza di cellule infiammatorie come linfociti, plasmacellule, istiociti, neutrofili ed eosinofili.

La più comune localizzazione è a livello del polmone ma in letteratura sono riportati alcuni casi con localizzazione tracheale, della cute, dei tessuti molli, del tratto gastrointestinale. Colpisce indistintamente tutte le età, bambini, giovani ed adulti, senza distinzione di sesso. In letteratura esso viene descritto come tumore miofibroblastico, istiocitoma fibroso, fibroxantoma, xantogranuloma, fibrosarcoma infiammatorio. Le ipotesi patogenetiche più accreditate annoverano reazioni infiammatorie secon-



Fig. 2: TC collo-torace (sezione coronale) di un bambino di 12 anni che evidenzia una massa solida endoluminale (diametro 15,2 x 13,8 mm) ostruente il terzo superiore della trachea (pseudo-tumore infiammatorio).

darie a traumi, reazioni autoimmuni o processi infettivi. In realtà, non è chiaro se esso possa essere considerato come un tumore o una lesione di natura infiammatoria. A livello della trachea si manifesta come una massa polipoide piuttosto circoscritta, ad aspetto sessile o pedunculato. La lesione può estendersi nella parete tracheale, ricoperta da epitelio di aspetto flogistico e a volte ulcerato. Nonostante essa venga descritta come una lesione benigna, in letteratura vengono riportati casi di invasione mediastinica, di recidiva locale, metastasi e degenerazione sarcomatosa. In caso di rapida crescita transmurale e tendenza alla recidiva, esso assume un atteggiamento sostanzialmente maligno e richiede un trattamento più aggressivo di tipo chirurgico, anziché la semplice resezione endoscopica²⁰. Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato un caso di pseudo-tumore infiammatorio tracheale, in un bambino di 12 anni, i cui sintomi d'esordio descritti erano dispnea, wheezing e tosse, inizialmente interpretati erroneamente e trattati come asma. La TC collo-torace mostrava la presenza di una massa pedunculata intraluminal

Tipo di tumore	Anno	Età paziente	Sesso	Dimensione neoplasia	Sintomi	Trattamento	Tipo di trattamento
Amartoma	2012	39 aa	F	90% del lume tracheale	Dispnea, stridore	Chirurgico	Resezione-anastomosi termino-terminale
Emangioma	2011	2 mesi	F	15,2 x 13,8 mm	Stridore, dispnea, desaturazione ossigeno	Medico	Propranololo
Pseudo-tumore infiammatorio	2009	12 aa	M	10 x 10 mm	Dispnea, wheezing	Chirurgico	Broncoscopio rigido + Nd-Yag laser e resezione-anastomosi termino-terminale

Tab. 3: Nostra esperienza. Tumori non epiteliali tracheali degli ultimi 5 anni (2009-2013)

tracheale (Fig. 2). Dirimente, ai fini diagnostici, è stata la broncoscopia flessibile e rigida. Il trattamento conservativo prevede l'utilizzo dell'endoscopia (resezione mediante coring e laser); ma, in alcuni casi, come quello da noi riportato (Tabella 3), in cui vi era estensione transmurale e tendenza alla recidiva dopo pochi mesi dal trattamento endoscopico, si è dovuti ricorrere ad intervento di resezione-anastomosi tracheale ed asportazione dei tre anelli tracheali interessati (Fig. 3,4,5). La prognosi è favorevole dopo resezione completa^{20,21}.

TUMORI MUSCOLARI: LEIOMIOMA, LEIOMIOSARCOMA, RABDOMIOSARCOMA

Il leiomioma è un tumore benigno della muscolatura liscia, localizzato meno frequentemente a livello della trachea rispetto a bronchi e parenchima polmonare. In letteratura sono descritti pochi casi di leiomioma solitario della trachea con una uguale frequenza negli uomini e donne. Di solito sono localizzati in corrispondenza della parete posteriore della trachea dove la muscolatura liscia è più abbondante. Circa la metà dei casi sono stati riscontrati nel terzo inferiore della trachea. I leiomiomi solitamente sono rappresentati da un singolo nodulo che sporge nel lume tracheale e che a volte può essere peduncolato. Microscopicamente è costituito da cellule fusiformi monomorfe con nuclei allungati, con un minimo grado di atipia e poche mitosi.

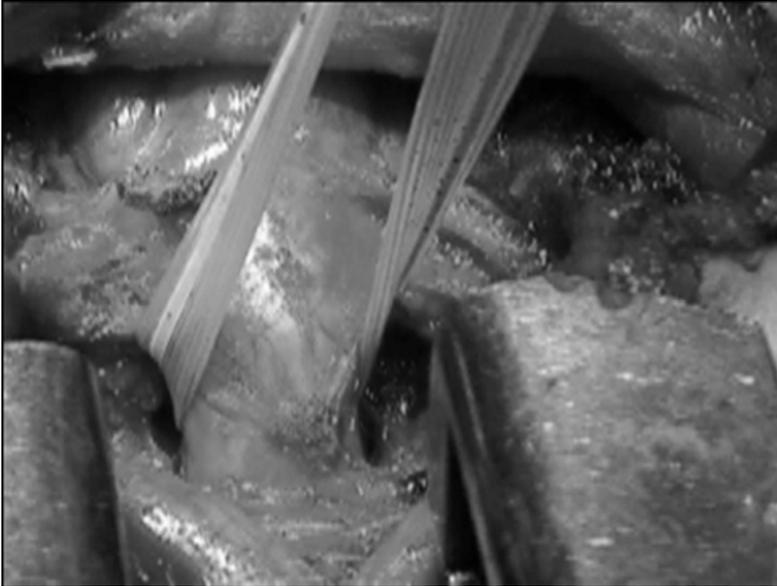


Fig. 3: Quadro intraoperatorio che evidenzia l'infiltrazione a tutto spessore della parete tracheale antero-laterale sinistra da parte del pseudo-tumore infiammatorio.

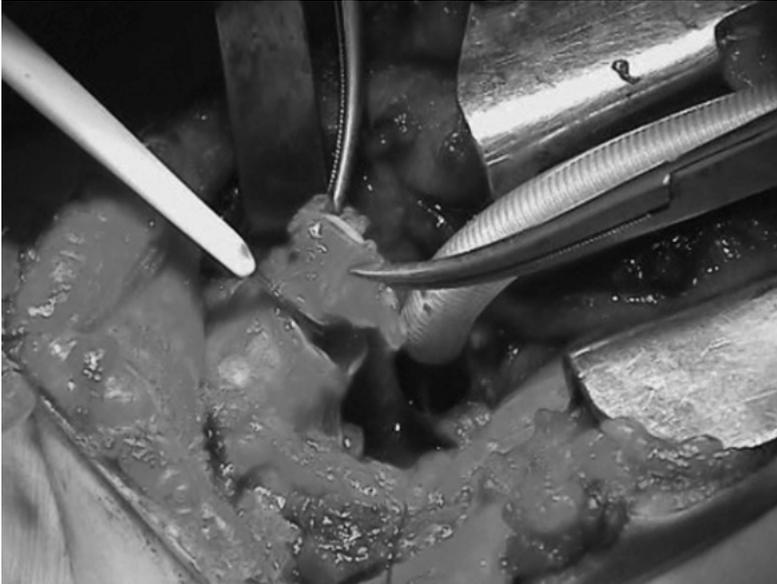


Fig. 4: Resezione tracheale del pseudo-tumore infiammatorio, coinvolgente tre anelli cartilaginei; sono ben evidenti il tubo di ventilazione endotracheale intraoperatorio posto nella trachea a valle della sede della resezione e l'accesso cervicotomico associato a split sternale.

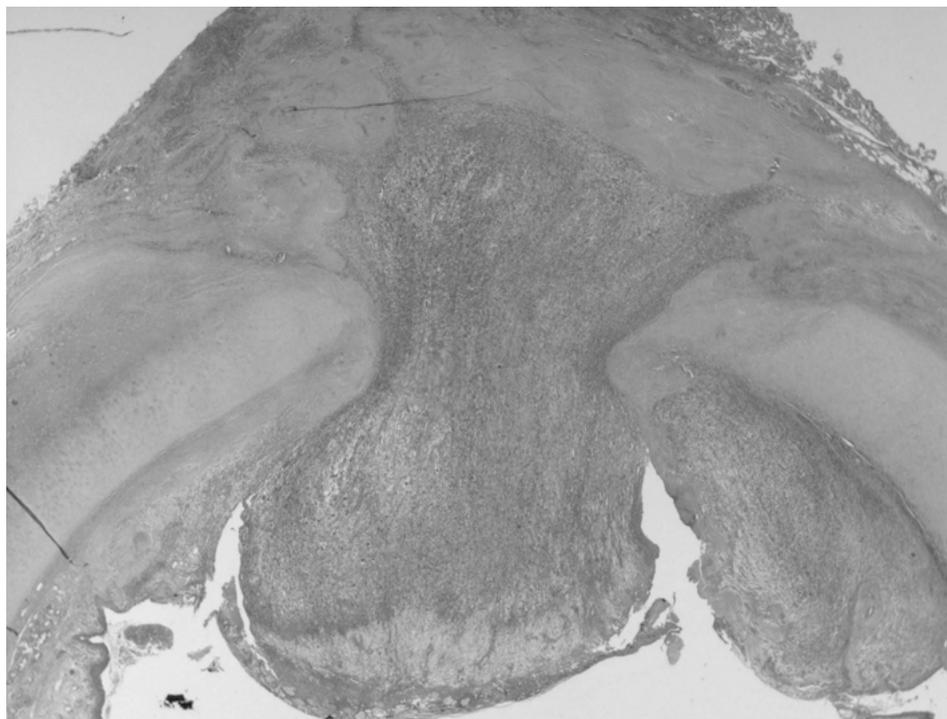


Fig. 5: Preparato istologico (ematossilina-eosina) che dimostra il pseudo-tumore infiammatorio infiltrante la parete tracheale a tutto spessore.

Il leiomiosarcoma, tumore maligno della muscolatura liscia, è tipico dell'età adulta. Rara è la localizzazione tracheale, i cui pochi casi descritti sono localizzati a livello del terzo superiore della trachea. Si manifesta come una massa intraluminale, a volte pedunculata. Istologicamente è formato da gruppi di cellule maligne fusate disposte in fasci intrecciati²². La malignità è legata al grado di anaplasia cellulare, alla presenza di cellule giganti uni o multinucleate, all'elevata attività mitotica e alla presenza di necrosi^{2,22}.

Il rabdomiosarcoma è una neoplasia mesenchimale maligna con differenziazione verso il tessuto muscolare scheletrico. Esso è più frequente nei bambini. Nei casi riportati in letteratura, il rabdomiosarcoma a localizzazione tracheale si manifesta come una massa polipoide aggettante nel lume tracheale. Ha una elevata malignità e tende a dare metastasi precocemente. Istologicamente, è costituito da cellule anaplastiche con grandi nuclei ipercromatici ed abbondante citoplasma eosinofilo. Più comune è la localizzazione mediastinica comprimente la trachea. Il trattamento del rabdomiosarcoma richiede una terapia multidisciplinare che contempla

la resezione chirurgica seguita da chemioterapia, radioterapia e da eventuale revisione chirurgica per quei pazienti in cui non è possibile effettuare una chirurgia iniziale. La prognosi varia in base all'estensione della malattia, alla sede primitiva e in base al sottotipo istologico (embrionale, alveolare e pleomorfo). Il tasso di sopravvivenza a cinque anni è tuttavia basso (variabile dal 31 al 44%), anche per la scarsa risposta ai trattamenti chemio-radioterapici^{2,23}.

TUMORI LIPOMATOSI: LIPOMA-LIPOSARCOMA

Il lipoma è un tumore mesenchimale benigno del tessuto adiposo ed è più comune nel sottocute. Normalmente è formato da lobuli ben organizzati di cellule adipose mature circondate da una delicata capsula fibrosa. Esso è estremamente raro nella trachea, dove si manifesta come una massa polipoide rivestita da epitelio respiratorio.

Il liposarcoma, forma maligna, è istologicamente simile al lipoma, costituito da adipociti maturi e focolai di atipia cellulare. Dopo asportazione, rara è la tendenza alla recidiva, assenti le metastasi. Per il suo comportamento indolente viene definito anche "lipoma atipico"².

TUMORI CARTILAGINEI: CONDROMI, CONDROBLASTOMI E CONDROSARCOMI

I tumori cartilaginei sono infrequenti nelle vie aeree; tali neoplasie, rappresentati principalmente da condromi, condroblastomi e condrosarcomi, si verificano molto raramente a livello della trachea (meno di 20 casi presenti in letteratura)²⁴.

I condromi e i condroblastomi rappresentano la controparte benigna del condrosarcoma; tali tumori sono caratterizzati da un basso grado di proliferazione neoplastica, formati da condrociti piuttosto ipercromatici e pleomorfi, immersi in una matrice di cartilagine ialina^{2,7}.

Nel condrosarcoma, il range di età dei pazienti è compreso tra 32 e 87 anni con una età media di 65 anni e una netta prevalenza nel sesso maschile⁷. La presenza di emottisi è determinante nell'escludere una diagnosi di asma o di malattie ostruttive croniche delle vie aeree². La sede prevalente di origine è il terzo inferiore della trachea, come riportato nella casistica del MGH^{2,7}.

La diagnosi differenziale tra la forma benigna, il condroma, e quella maligna è estremamente difficile in quanto le mitosi sono poche ed inconsistenti, tanto da non poter fare affidamento sulla attività mitotica per differenziare una forma cartilaginea benigna da una maligna. I criteri di malignità sono soprattutto le caratteristiche microscopiche della cellula, l'indice mitotico, la cellularità e le dimensioni dei nuclei; dal momento che i condrosarcomi della laringe e della trachea sono generalmente di

basso grado e a crescita lenta, i cambiamenti citologici possono essere poco evidenti e difficili da discernere. Poiché il condrosarcoma dà frequentemente recidiva e trasformazione maligna, la resezione radicale è indispensabile per tutti i tumori cartilaginei della trachea. La natura maligna del tumore è resa evidente soprattutto dopo le recidive. Alcuni studi hanno dimostrato infatti che il condroma, forma benigna, può dare recidive dopo resezioni incomplete con una potenziale trasformazione maligna. I tumori cartilaginei sono associati con una varietà di caratteristiche patologiche che vanno dal basso grado istologico ad un alto grado maligno di anaplasia; per cui, sulla base di tali difficoltà classificative, Weber e coll. raggruppano in un'unica entità condroma e condrosarcoma, definendoli "tumori cartilaginei", suscettibili dello stesso trattamento ovvero la resezione chirurgica radicale^{2,7}.

TUMORI VASCOLARI: EMANGIOMA, SARCOMA DI KAPOSÌ, EMANGIOPERICITOMA

L'emangioma è il più comune tumore benigno vascolare della testa e del collo dei bambini²⁵. L'emangioma capillare della laringe e della trachea è un tumore vascolare che colpisce più frequentemente i bambini rispetto agli adulti. Esso diventa sintomatico precocemente durante la crescita per il minor diametro endoluminale delle alte vie aeree, causando sintomi ostruttivi, dispnea e stridore. Generalmente sono formazioni benigne, ben circoscritte, ma alcune possono infiltrare la parete e causare un restringimento del lume o crescere nell'adiacente tessuto mediastinico. Istologicamente, gli emangiomi sono costituiti da vasi sanguigni di dimensione capillare, strettamente raggruppati in pacchetti, con marcata proliferazione endoteliale, spesso con una architettura lobulare. Le recidive possono osservarsi nelle resezioni incomplete². Nella nostra esperienza abbiamo osservato un caso, estremamente raro, di emangioma subglottico infantile in una bambina di due mesi di vita, una forma potenzialmente letale per l'elevato rischio di ostruzione delle vie aeree (Fig. 6). Approssimativamente il 50% di questi bambini presenta anche degli emangiomi cutanei. Vi sono controversie circa l'approccio terapeutico di tale lesione; il trattamento di scelta varia in base alle dimensioni, alla localizzazione della neoformazione, alla sintomatologia del paziente. Tra le proposte terapeutiche possiamo annoverare il trattamento conservativo (*wait and see*; steroidi sistemici o intralesionali; interferone; propanololo; CO₂ laser) o l'approccio chirurgico di rimozione radicale della formazione preceduto o meno da una tracheostomia. Nella nostra esperienza (Tabella 3), la neoplasia è stata trattata efficacemente con la sola terapia medica a base di propanololo a somministrazione sistemica con un immediato benessere (Fig. 7) e stabilità del risultato a distanza di

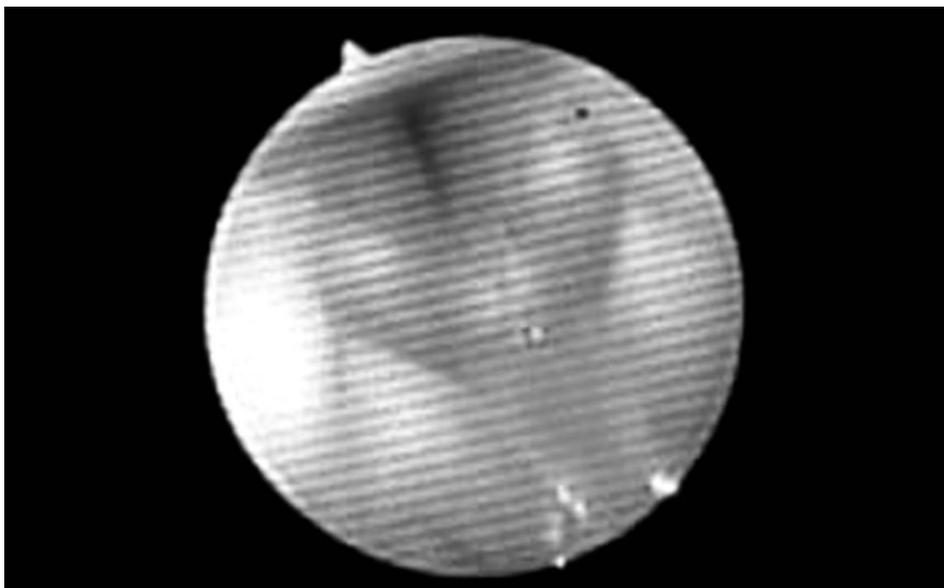


Fig. 6: Quadro broncoscopico di emangioma subglottico in una piccola paziente di 2 mesi: è evidente la stenosi marcata del lume tracheale da parte della lesione, che appare di colore bluastro.

oltre due anni. Quale che sia l'approccio terapeutico utilizzato, la finalità del trattamento è sicuramente quella di ridurre le dimensioni dell'emangioma, di risolvere i sintomi ed evitare le recidive²⁵.

Il sarcoma di Kaposi è un tumore vascolare maligno che si manifesta nei pazienti immunocompromessi, in particolar modo nei pazienti con sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) o nei pazienti trattati con farmaci immunosoppressori nel periodo post-trapianto. La localizzazione tracheale è espressione di una malattia diffusa che ha già coinvolto altri organi, quali polmoni, bronchi e cute. In letteratura sono rari i casi di lesioni solitarie della trachea. Clinicamente si manifesta con sanguinamenti ed emorragie intratracheali. La prognosi è infuusta.^{2,10}.

L'emangiopericitoma è un tumore che deriva dai pericitati vascolari. In letteratura sono stati documentati quattro casi a localizzazione tracheale. È un tumore potenzialmente maligno, il cui comportamento clinico aggressivo non è sempre correlato alle caratteristiche morfologiche. Indicatori di un comportamento maligno, come osservato nei casi riportati in letteratura, sono l'elevato indice mitotico, la recidiva dopo asportazione, l'infiltrazione peritracheale e dei tessuti molli del mediastino. La diagnostica si avvale della TC, ma strumenti più validi in questo tumore iperva-

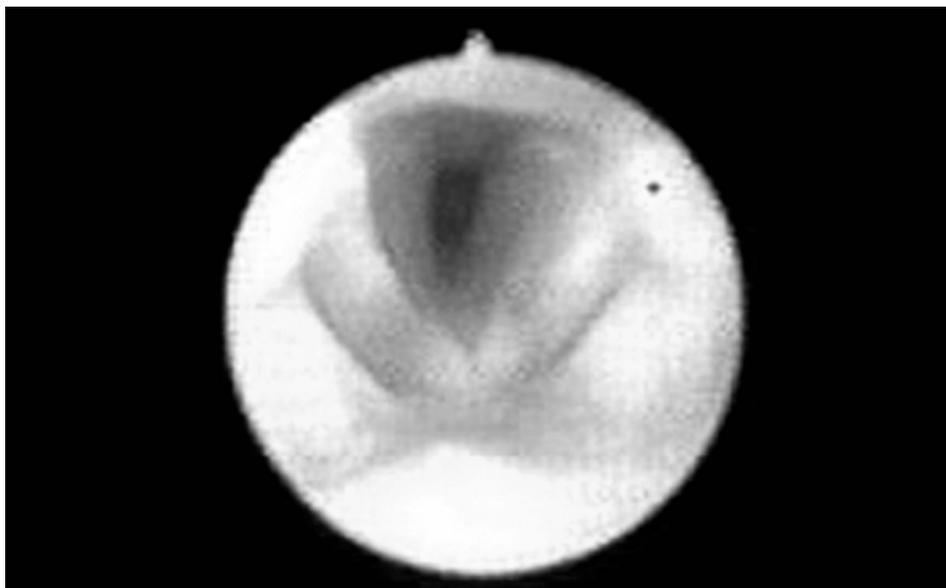


Fig. 7: Quadro broncoscopico di emangioma subglottico in una piccola paziente di 2 mesi, a sei giorni dall'inizio del trattamento medico con propranololo: si rileva un netto miglioramento delle dimensioni del lume tracheale.

scolarizzato sono la risonanza magnetica o l'angiografia. La resezione chirurgica rappresenta la scelta terapeutica d'elezione per l'escissione completa di tale neoformazione^{2,26}.

TUMORI DELLA GUAINA NERVOSA: NEUROFIBROMA, SCHWANNOMA, TUMORE A CELLULE GRANULARI

I tumori della guaina nervosa derivano da cellule del nervo periferico, tra cui cellule di Schwann, le perineurali e i fibroblasti che circondano la trachea. Tra le forme tracheali annoveriamo il neurofibroma e lo schwannoma, di cui sono descritti pochi casi di tumori endotracheali.

I neurofibromi possono manifestarsi come tumore solitario della trachea, o come parte della neurofibromatosi di von Recklinghausen, caratterizzata dalla presenza di numerosi neurofibromi localizzati lungo il decorso di grossi tronchi nervosi.

Lo schwannoma è un tumore che ha origine delle cellule di Schwann, raramente osservato a livello della trachea. Si verifica più frequentemente nel terzo inferiore, seguito dal terzo superiore e medio. Le lesioni sono formate da masse tumorali capsulate, sessili o peduncolate. Il trattamento può essere endoscopico o, nelle forme più estese, l'escissione chirurgica^{2,10}.

Il tumore a cellule granulari è un tumore che ha origine dalle cellule di Schwann e si localizza comunemente nella lingua o altre zone del corpo. La trachea è meno comunemente interessata rispetto alla laringe e ai bronchi (con meno di 40 casi riportati). Nei casi descritti in letteratura, il tumore ha una localizzazione predominante a livello della trachea cervicale, con estensione endoluminale. Rari i casi di crescita extraluminale con infiltrazione dei tessuti circostanti dove può causare difficoltà di diagnosi differenziale con altri tumori del collo, quali noduli tiroidei o delle paratiroidi. Istologicamente la lesione è formata da cellule rotondeggianti, ovalari o poliedriche con citoplasma eosinofilo granuloso, nuclei piccoli e numerosi nucleoli. I granuli citoplasmatici (PAS positivi e NSE) sono legati alla membrana e chiamati anche "lisosomi secondari". L'epitelio di rivestimento della neoformazione presenta aree di metaplasia squamosa con iperplasia pseudoepiteliomatosa. La neoplasia presenta elevata attività mitotica e foci di necrosi².

SARCOMA SINOVIALE

In letteratura è riportato un solo caso di tale lesione neoplastica che generalmente colpisce le estremità. Rare le localizzazioni a livello della pleura e del polmone. Nell'unico caso osservato, la massa protrudeva nel lume tracheale causando sintomi ostruttivi. La diagnosi è immunoistochimica attraverso la positività alla vimentina, alle citocheratine e all'antigene carcinoembrionario².

AMARTOMA

L'amartoma, chiamato anche "amartoma cartilagineo" o "mesenchimoma benigno", è uno dei più comuni tumori benigni² con localizzazione prevalentemente a livello del parenchima polmonare in cui si riscontra come noduli periferici intraparenchimali; solo l'1,4% degli amartomi presentano una localizzazione endobronchiale; estremamente rare invece le forme tracheali. In letteratura sono riportati solo 10 casi di amartomi tracheali sia negli adulti sia nei bambini^{2,9}. Macroscopicamente essi possono assumere aspetto polipoide, sessile o con sottili peduncoli con superficie rosa-marrone²⁷. Microscopicamente sono costituiti da cartilagine, tessuto mesenchimale indifferenziato ed osso, grasso e cellule muscolari lisce. A differenza dell'amartoma polmonare che contiene prevalentemente elementi cartilaginei, la forma tracheale è formata prevalentemente da tessuto lipomatoso, in minima parte da tessuto cartilagineo, cellule muscolari lisce, cellule mucinose e cellule infiammatorie⁹. Tale tumore primitivo, considerato benigno, è una neoplasia a lenta crescita, che non ha il potenziale per diventare maligno. Tuttavia, in base alla sua localizzazione ed estensione, può



Fig. 8: TC collo-torace (sezione sagittale) di una donna di 39 anni che evidenzia una massa solida endoluminale (amartoma) ostruente la trachea cervicale.

causare la morte per ostruzione acuta delle vie aeree¹². Per le peculiari caratteristiche istologiche la diagnosi mediante biopsia endobronchiale può risultare insufficiente, in quanto spesso il materiale esaminato contiene solo tessuto adiposo. Inoltre, a causa dell'aspetto flogistico, la broncoscopia non è in grado di distinguerlo da altre forme neoplastiche (carcinoma broncogeno). La TC collo-torace è indispensabile poiché consente di evidenziare la presenza di abbondante tessuto adiposo che potrebbe suggerire una valida ipotesi diagnostica. Trattamenti conservativi, quali il laser o la resezione endoscopica sono riservati alle forme molto limitate. Nei casi in cui la massa neoplastica è voluminosa ed occlude il lume tracheale (Fig. 8) o tende ad interessare la parete a tutto spessore, la resezione chirurgica rappresenta il



Fig. 9: TC collo-torace (sezione trasversale) di una donna di 39 anni che evidenzia una massa solida endoluminale (amartoma) ostruente oltre il 90% il lume della trachea cervicale.

trattamento di scelta^{9,12}. Generalmente gli interventi sulla trachea sono eseguiti con il paziente in anestesia generale o in anestesia cervicale epidurale alta, con elevati rischi legati all'anestesia epidurale. In letteratura solo recentemente sono stati descritti casi di resezioni tracheali e anastomosi termino-terminale in anestesia locale. Nella nostra esperienza (Tabella 3) abbiamo riscontrato un caso di amartoma condromatoso occludente per oltre il 90% la trachea (Fig. 9), in cui la resezione chirurgica è stata realizzata in anestesia locale e sedazione in respiro spontaneo (Fig. 10). Tale procedura a livello della trachea superiore, con il paziente cosciente e in ventilazione spontanea, offre un completo controllo del campo operatorio, senza alcun dispositivo anestesiológico che ostacoli le manovre chirurgiche e permette la ricostruzione anatomica della trachea, la comunicazione con il paziente e il monitoraggio dei movimenti delle corde vocali. In ogni caso la possibilità di convertire la procedura in anestesia generale è sempre realizzabile in qualsiasi fase dell'intervento¹².

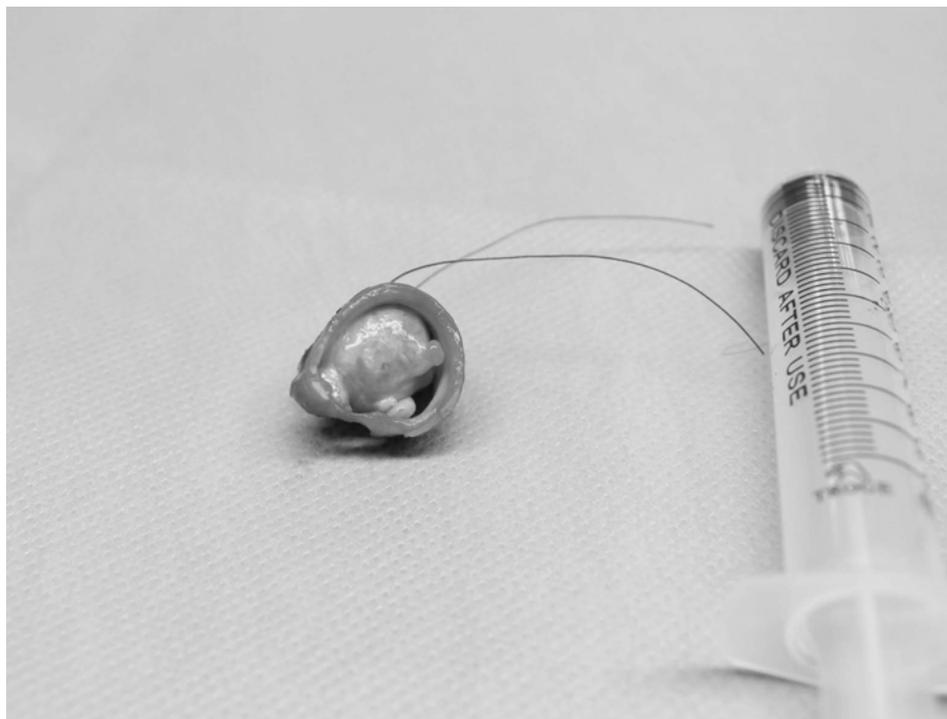


Fig. 10: Reperto post-operatorio: per asportare l'amartoma tracheale è stata effettuata una resezione di tre anelli tracheali e successiva anastomosi termino-terminale; l'intervento chirurgico è stato realizzato in anestesia locale e sedazione in respiro spontaneo.

PARAGANGLIOMA

Il paraganglioma è un tumore potenzialmente maligno, di solito a basso grado, che ha origine dalle cellule cromaffini extra-surrenaliche derivanti dalla cresta neurale. Si sviluppa tipicamente a livello del collo, del mediastino e dell'addome e più comunemente in associazione ai nervi cranici²⁸. In letteratura sono presenti meno di 10 casi, segnalati come forme primarie della trachea. Sono composti da nidi di cellule poligonali, circondate da cordoni di cellule allungate fibrose (zellballen), e separati da delicato tessuto connettivo vascularizzato. I paragangliomi tracheali hanno una buona prognosi e non presentano evidenza di recidiva dopo resezione².

TUMORE GLOMICO

Il tumore glomico è un tumore benigno del tessuto mesenchimale che interessa primariamente le estremità, è raro nella trachea. A livello delle vie aeree, ha origine dai corpi glomici, localizzati in corrispondenza delle anastomosi artero-venose. La neoplasia solitamente produce una massa

polipoide, che sporge nel lume causando una parziale ostruzione tracheale. Il tumore glomico è costituito da cellule glomiche, capillari vascolari, e cellule muscolari lisce modificate deputate alla regolazione della temperatura corporea. Il tumore può essere completamente capsulato circondato da una ricca rete vascolare con una superficie liscia e fornito da numerosi vasi sanguigni. Raramente dà luogo a invasione locale o a metastasi a distanza^{2,29,30}.

LINFOMI: LINFOMA NON HODGKIN, LINFOMA DI HODGKIN

I linfomi sono estremamente rari come forme neoplastiche primitive della trachea. Più comune è l'interessamento secondario della trachea a partire da linfonodi paratracheali neoplastici.

Nei linfomi non Hodgkin, il tessuto linfoide neoplastico, che ha origine da linfonodi paratracheali, infiltra la parete dell'organo causando stenosi del lume tracheale. Meno frequentemente il linfoma non-Hodgkin può insorgere direttamente nella trachea (in letteratura sono riportati circa 10 casi di linfoma tracheale primario). I linfomi tracheo-bronchiali primari e secondari si verificano con uguale frequenza in entrambi i sessi, generalmente intorno alla sesta-settima decade di vita. La massa tumorale può infiltrare la parete tracheale, causando stenosi del lume, o può protrudere come lesione polipoide. I sintomi della localizzazione tracheale del linfoma sono legati al grado di ostruzione tracheale ed alla irritazione della mucosa, con tosse e dispnea, sintomi frequentemente interpretati in modo erroneo come asma. Nei linfomi non-Hodgkin sistemici il trattamento prevede cicli di chemioterapia, l'eventuale radioterapia e possibili trattamenti chirurgici di completamento. Solo nelle forme sicuramente localizzate e indolenti potrebbe essere proposto in prima istanza un trattamento resettivo della trachea seguito eventualmente da radioterapia e/o chemioterapia^{2,10}.

I linfomi di Hodgkin si verificano nella trachea soprattutto per estensione diretta di linfomi che coinvolgono i linfonodi tracheali, sia come forme primarie della trachea o come recidive di malattia. La maggior parte dei pochi casi descritti interessano i bambini^{2,10}.

Bibliografia

1. Gaissert HA, Grillo HC, Shadmehr MB, Wright CD, Gokhale M, Wain JC, Mathisen DJ. Uncommon primary tracheal tumors. *Ann Thorac Surg* 2006;82:268-73.
2. Beheshti J, Mark EJ. Mesenchymal tumors of the trachea. In: Grillo HC (ed). *Surgery of the trachea and bronchi*. BC Decker ed, Hamilton, Ontario 2004; pp 86-97.
3. Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T. Le neoplasie. In: Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Le basi patologiche delle malattie*; Vol.1. VI edizione. PICCIN Editore, Italia, 2000 (Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1999); pp 299-382.
4. Loizzi D, De Palma A, Quercia R, Sollitto F. Affezioni della via aerea principale di interesse chirurgico. In: Gramiccioni E, Loizzi M, Foschino Barbaro MP, Resta O, Sollitto F (ed.). *Malattie dell'apparato respiratorio*. Edizioni Minerva Medica, Torino, Italia 2008; pp 113-23.
5. Borasio P, Ardisson F. Cenni di anatomia. In: Paletto AE (ed.). *Nuovo trattato di tecnica chirurgica*; Vol.3. Parete toracica, pleura, polmoni, trachea, bronchi. UTET, Italia, 2000; pp 209-12.
6. Gaissert HA, Burns J. The compromised airway: tumors, strictures, and tracheomalacia. *Surg Clin N Am* 2010;90:1065-89.
7. Gaissert HA, Mathisen DJ. Primary tumors of the trachea. In: Patterson GA, Pearson G, Cooper JD, Deslauriers J, Rice TW, Luketich JD, Lerut AEMR (eds). *Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery*; Vol.1. Churchill Livingstone Elsevier ed, Philadelphia, PA, USA 2008 (3rd ed.); pp 312-20.
8. Compeau CG, Keshavjee S. Management of Tracheal Neoplasms. *The Oncologist* 1996;1:347-53.
9. Cetinkaya E, Gunluoglu G, Eyhan S, Gunluoglu MZ, Dincer SI. A hamartoma located in the trachea. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(5):504-6.
10. Grillo HC. Primary tracheal neoplasms. In: Grillo HC (ed). *Surgery of the trachea and bronchi*. BC Decker ed, Hamilton, Ontario 2004; pp 207-47.
11. Macchiaroni P. Primary tracheal tumours. *Lancet Oncol* 2006;7(1):83-91.
12. Loizzi D, Sollitto F, De Palma A, Pagliarulo V, Di Giglio I, Loizzi M. Tracheal resection with patient under local anesthesia and conscious sedation. *Ann Thorac Surg* 2013;953:e63-5.
13. Zannini P, Melloni G, Carretta A. Resezioni laringo-tracheali. In: Paletto AE. *Nuovo trattato di tecnica chirurgica*. Vol.3. Parete toracica, pleura, polmoni, trachea, bronchi. UTET, Italia, 2000; pp 234-42.
14. Dedo H, Fishman N. Laryngeal release and sleeve resection for tracheal stenosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;78:285.
15. Montgomery W. Suprahyoid release for tracheal stenosis. *Arch Otolaryngol* 1974;99:255.
16. Borasio P, Ardisson F. Resezioni tracheali. In: Paletto AE. *Nuovo trattato di tecnica chirurgica*. Vol.3. Parete toracica, pleura, polmoni, trachea, bronchi. UTET, Italia, 2000; pp 219-28.

17. Conforti S, Bonacina E, Ravini M, Torre M. A case of fibrous histiocytoma of the trachea in an infant treated by endobronchial ND:YAG laser. *Lung Cancer* 2007;57(1):112-4.
18. Demirağ F, Topçu S, Kurul IC, Memiş L, Cetin G. Benign fibrous histiocytoma of the trachea. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50(11):495-7.
19. Sakao Y, Tomimitsu S, Takeda Y, Natsuaki M, Itoh T. Malignant fibrous histiocytoma of the trachea. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53(5):276-9.
20. De Palma A, Loizzi D, Sollitto F, Loizzi M. Surgical treatment of a rare case of tracheal inflammatory pseudotumor in pediatric age. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:1035-7.
21. Beheshti J, Mark EJ. Tumor-like lesions of the trachea. In: Grillo HC (ed). *Surgery of the trachea and bronchi*. BC Decker ed, Hamilton, Ontario 2004; pp 98-102.
22. Rosenberg A. Ossa, articolazioni e tumori dei tessuti molli. In: Robbins S, Cotran RS, Kumar V, Collins T (eds). *Le Basi patologiche delle malattie*. VI edizione. Vol.2. PICCIN Editore, Italia, 2000 (Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, USA, 1999); pp 1403-63.
23. Miwa K, Taniguchi Y, Nakamura H. An adult case of primary rhabdomyosarcoma of the trachea with resection of seven cartilage rings and primary reconstruction. *Thorac Cardiovasc Surg* 2012;60(S2):e19-21.
24. Umezu H, Tamura M, Kobayashi S, Sawabata N, Honma K, Miyoshi S. Tracheal condrosarcoma. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:199-202.
25. Loizzi M, De Palma A, Pagliarulo V, Quaranta N. Propranolol as first-line treatment of a severe subglottic haemangioma. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2013;43:187-9.
26. Yoshida M, Morita M, Kakimoto S, Kawakami M, Sasaki S. Primary hemangiopericytoma of the trachea. *Ann Thorac Surg* 2003;76(3):944-6
27. Panagiotou M, Kalkanis A, Karagiannidis N, Polychronopoulos V. A case of tracheal hamartoma resected with loop electrocautery. *Case Rep Pulmonol* 2013;2013:568590. doi: 10.1155/2013/568590.
28. Metzdorff MT, Seaman JC, Opperman DA, Goates JJ, Musani AI. Tracheal paraganglioma: an unusual neoplasm of the upper airway. *Ann Thorac Surg* 2012;93:1717-9.
29. Norder E, Kynyk J, Schmitt AC, Gauhar U, Islam S. Glomus tumor of the trachea. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2012;19(3):220-3.
30. Shang Y, Huang Y, Huang HD, Bai C, Dong YC, Zhao LJ, Li Q. Removal of glomus tumor in the lower tracheal segment with a flexible bronchoscope: report of two cases. *Inter Med* 2010;49:865-9.

LE NEOPLASIE NEUROGENE

C.A. Leone, P. Capasso

I Tumori neurogenici insieme ai paragangliomi rappresentano una percentuale davvero piccola dei tumori delle vie aereo digestive superiori; le forme maligne a partenza dalle guaine nervose colpiscono 1 persona su 10000 mentre per i paragangliomi maligni la incidenza è ancora più rara con 1 caso ogni 100.000 tra la popolazione generale; tuttavia entrambi possono presentarsi con incidenze maggiori nei soggetti affetti da forme genetiche o sindromiche.

La maggior parte di questi tumori crescono nel collo in prossimità di strutture nervose (nervi cranici e catena del sistema nervoso simpatico) e vascolari (arteria carotide e vena giugulare interna) arrivando a dislocarle; spesso si estendono a livello dello spazio parafaringeo o con localizzazione intracranica.

Lo spazio parafaringeo è una regione a forma di piramide rovesciata con la base situata a livello della base cranica e apice a livello del gran corno

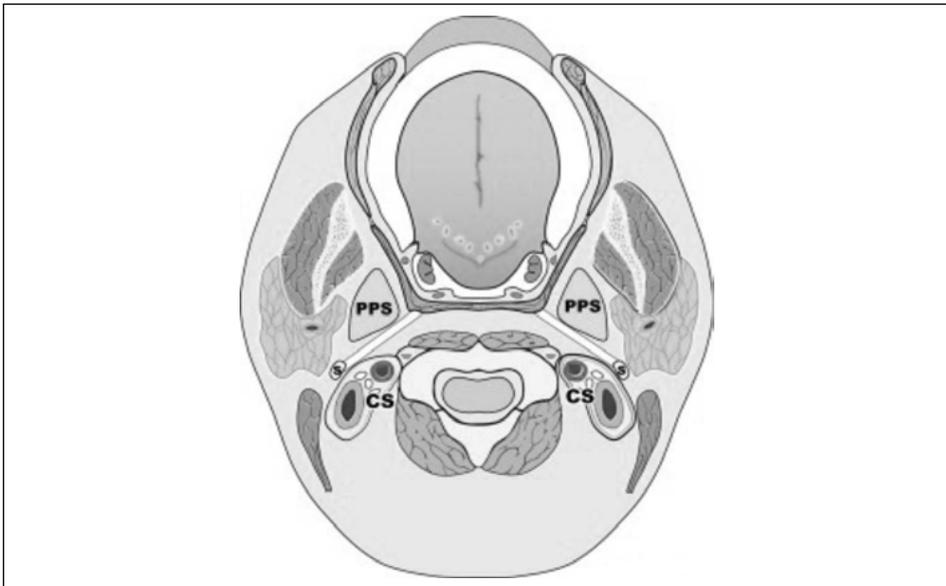


Fig.1 : Rappresentazione schematica spazio parafaringeo: il processo stiloideo lo divide in compartimento anteriore o prestiloideo e uno posteriore o retrostiloideo.

dell'osso ioide. Essa viene delimitata da tre pareti, una mediale, una laterale ed una posteriore. La parete mediale è costituita in basso dalla loggia tonsillare. La parete laterale è formata da più strutture che dall'avanti in dietro sono date dal muscolo pterigoideo interno, dalla superficie interna della branca montante della mandibola, da lobo profondo della ghiandola parotide e posteriormente dal ventre posteriore del muscolo digastrico. La parete posteriore è rappresentata dai muscoli prevertebrali e dal rachide cervicale.

Dal punto di vista anatomico viene diviso dal processo stiloideo in due compartimenti (Fig. 1). Quello anteriore o **prestiloideo** viene definito spazio masticatorio o parafaringeo propriamente detto e contiene il lobo profondo della parotide e i linfonodi retrofaringei; la maggior parte dei tumori di questa regione sono a partenza dalla parotide o da ghiandole salivari minori. Quello posteriore al processo stiloideo o **retrostiloideo** viene detto carotideo e contiene arteria carotide, vena giugulare interna, catena parasimpatico e nervi cranici 9-10-11-12; pertanto in tale zona si localizzano i tumori neurogenici e i paragangliomi.

Tumori neurogenici

La localizzazione cervicale è la più frequente (45%) per i tumori che originano dai nervi periferici; quelli del compartimento mediale originano dai nervi cranici o dalla catena del parasimpatico; quelli del compartimento laterale dalle branche cutanee o muscolari dei plessi cervicali e brachiali. Tra le forme benigne i più frequenti sono gli schwannoma e i neurofibromi mentre le forme maligne sono unificate sotto la dicitura MPNST (malignant peripheral nerve sheath tumor) che comprende schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, neurolemmoma e sarcoma neurogenico. Un'aumentata incidenza di tumori neurogenici può essere associata a due sindromi genetiche note come neurofibromatosi tipo I e tipo II, geneticamente distinte ma simili dal punto di vista del comportamento clinico. La neurofibromatosi tipo I, conosciuta come malattia di von Recklinghausen, è caratterizzata dallo sviluppo di neurofibromi multipli superficiali e profondi; ha una incidenza di 1 su 5000 e si presenta nel 50% dei casi con una trasmissione autosomica dominante a espressività variabile. Sono evocativi della diagnosi della NF1 la presenza di due o più dei seguenti criteri: a) sei o più macchie caffè-latte (95% di tutti i casi, di solito prima dell'età di tre anni) b) due neurofibromi sotto forma di lesioni cutanee o sottocutanee o uno di tipo plessiforme c) lentiggini nelle pieghe cutanee d) due o più noduli iridei di Lisch (amartoma pigmentato), e) un glioma delle vie ottiche f) difetti scheletrici specifici (assottigliamento

della corteccia delle ossa lunghe, displasia delle ali dello sfenoide) g) un familiare di primo grado affetto. Varia dal 7 al 12% il rischio di sviluppare un tumore maligno della guaina dei nervi periferici durante l'arco della vita, specialmente nelle forme plessiformi del collo e del tronco. Il gene NF1 (localizzato sul cromosoma 17q11.2) codifica per la neurofibromina, un oncosoppressore che inibisce l'oncoproteina p21RAS.

La neurofibromatosi tipo II (NF2) è caratterizzata dallo sviluppo di schwannomi e meningiomi multipli. La prevalenza è circa 1 ogni 60.000. Le persone affette sviluppano inevitabilmente degli schwannomi che interessano entrambi i nervi vestibolari; altri tumori caratteristici sono gli schwannomi dei nervi cranici, spinali e periferici, i meningiomi intracranici (compresi i meningiomi dei nervi ottici) e intraspinali e alcuni tumori maligni del sistema nervoso centrale (ependimomi di basso grado). Circa il 70% dei pazienti affetti dalla NF2 presenta dei tumori cutanei (lesioni intracutanee simili a placche o tumori nodulari sottocutanei più radicati). La trasmissione familiare è di tipo dominante dovuta alle mutazioni del gene NF2 sul cromosoma 22q12 che codifica la merlina, proteina ad azione oncosoppressore.

1) NEUROFIBROMI

I neurofibromi originano all'interno o sulla superficie dei tronchi nervosi di tutta la cute o di qualsiasi altra sede del corpo, compresi i nervi cranici e le catene nervose del sistema simpatico; si presentano normalmente in forma singola con andamento benigno mentre nelle forme multiple va presa in considerazione una NF1.

Al microscopio si evidenzia la crescita di tutti gli elementi presenti in un nervo periferico compresi gli assoni, le cellule di Schwann e i fibroblasti. Di solito questi elementi sono dispersi in un modo disordinato e spesso sono all'interno di uno stroma mixoide lasso; predominano le cellule di Schwann allungate e serpentiformi con nuclei sottili e fusiformi. L'architettura disordinata e non compatta aiuta nella diagnosi differenziale dagli schwannomi, che sono composti esclusivamente da cellule di Schwann.

Clinicamente possono presentarsi in tre forme diverse: cutanei, sottocutanei e plessiformi. I neurofibromi cutanei sono lesioni soffici il cui numero varia da poche ad alcune centinaia. I neurofibromi sottocutanei hanno una variabilità di dimensioni e sono spesso dolorosi. Il neurofibroma plessiforme colpisce diffusamente il tessuto sottocutaneo e contiene numerosi nervi ispessiti che presentano andamento tortuoso. Nel distretto testa collo la localizzazione è prevalentemente cutanea; in letteratura sono stati riportati casi a localizzazione laringea o naso-sinusali di origine trigeminale.

La trasformazione maligna, più frequente nei grandi tumori plessiformi del tronco e del collo, è stimata intorno al 5% dei casi ed è caratterizzata da un punto di vista microscopico dalla presenza di ipercellularità con atipie e attività mitotica.

2) SCHWANNOMI

Gli schwannomi sono tumori relativamente comuni che colpiscono pazienti tra 20 e 50 anni ad esordio sporadico e singolo; soltanto nel 5% dei casi si presentano in forma multipla e sono associati a forme sindromiche quali la NF2 o la schwannomatosi. Il loro comportamento è benigno e la trasformazione maligna è estremamente rara, anche se si può avere recidiva locale in seguito ad asportazione incompleta.

Derivano dalla proliferazione delle cellule neuroectodermiche che avvolgono i nervi periferici; nel distretto testa collo possono localizzarsi in diverse sedi come faccia, orecchio medio, cavità nasosinusali, laringe, cavità orale, collo. In particolare più frequentemente sono colpiti i nervi cranici 5-7-8-10 e molto più raramente il 9 e il 12.

Gli schwannomi sono masse adese al nervo e capsulate, pertanto possono esserne reseccate a differenza di quanto avviene con i neurofibromi; dal punto di vista microscopico presentano un pattern di crescita doppio. Nel modello denominato Antoni A, elementi allungati dotati di processi citoplasmatici presentano una disposizione fascicolare in aeree con cellularità medio-alta e scarsa matrice cellulare; le zone anucleate dei processi che si trovano tra le regioni di palizzamento nucleare sono dette corpi di Verocay. L'altro modello di crescita principale, detto Antoni B, consiste di tessuto meno densamente cellulato con una disposizione lassa degli elementi insieme a microcisti e degenerazioni mixoidi. L'origine di tali neoplasie dalla cellula di Schwann viene evidenziata dalla loro reattività alla proteina S-100.

3) TUMORI MALIGNI-MPNSTS

MPNSTs è un termine coniato dalla WHO per identificare la proliferazione maligna di qualsiasi cellula della guaina, ossia a partenza da fibroblasti perineurali, cellule di Schwann, fibroblasti endoneurali e sostituisce le denominazioni schwannoma maligno, neurofibrosarcoma, neurolemmoma, sarcoma neurogenico e neurofibroma maligno.

I tumori maligni delle guaine nervose periferiche (malignant peripheral nerve sheath tumours) sono sarcomi altamente maligni, localmente invasivi con frequenti recidive e diffusione metastatica; rappresentano circa il 10% di tutti i tumori dei tessuti molli e dal 8 al 16 % nel distretto testa collo con una incidenza di 0.001% nella popolazione generale. L'età di insorgenza è tra la 2 e la 4 decade, mentre nelle forme sindro-

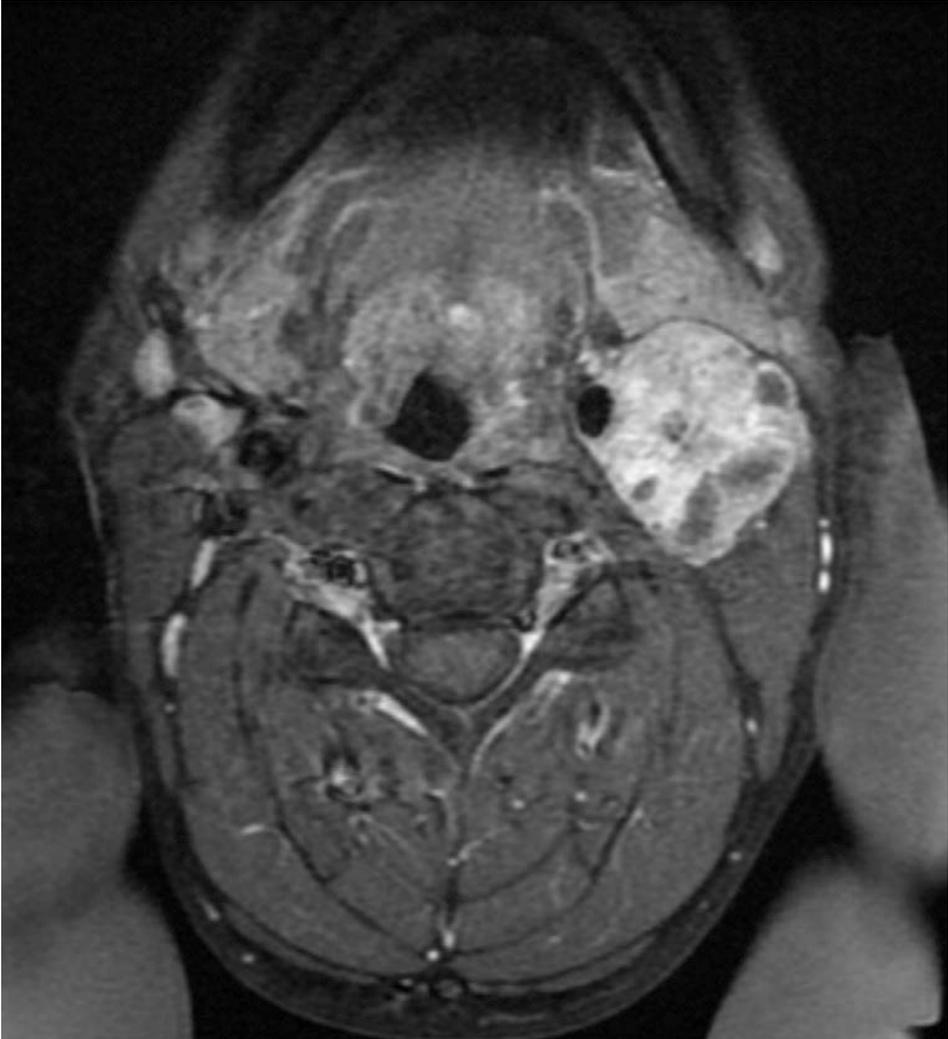


Fig 2: RMN con contrasto che evidenzia MPNTS del vago con particolare localizzazione pretiloidea. Si caratterizza per la presenza di un moderato enhancement in assenza di flow voids.

miche si assiste a insorgenza precoce con predilezione per il sesso maschile.

Possono insorgere de novo o come trasformazione maligna di tumori preesistenti, come il neurofibroma o più raramente lo schwannoma; più della metà dei casi sono descritti in pazienti con neurofibromatosi (50-67% in letteratura); in particolare quelli con NF1 hanno un rischio dal



FIG 3: RMN collo che evidenzia un MPNNTS del vago di notevoli dimensioni; Alla RMN i tumori neurogenici si presentano isointensi al muscolo in T1 e iperintensi in T2.

8 al 13% di sviluppare MPNST come conseguenza di una trasformazione maligna di neurofibroma plessiforme. In letteratura è stata anche riportata la insorgenza di MPNSTs come conseguenza di trasformazione maligna a partire da lesioni benigne in soggetti trattati con radioterapia frazionata o stereotassica.

Il loro comportamento è altamente maligno con una rapida crescita; l'invasione può avvenire per via locale, ematica o per infiltrazione perineurale con un alto grado di recidiva locale; il coinvolgimento linfonodale è raro mentre sono state descritte metastasi a distanza al polmone, ossa e fegato.

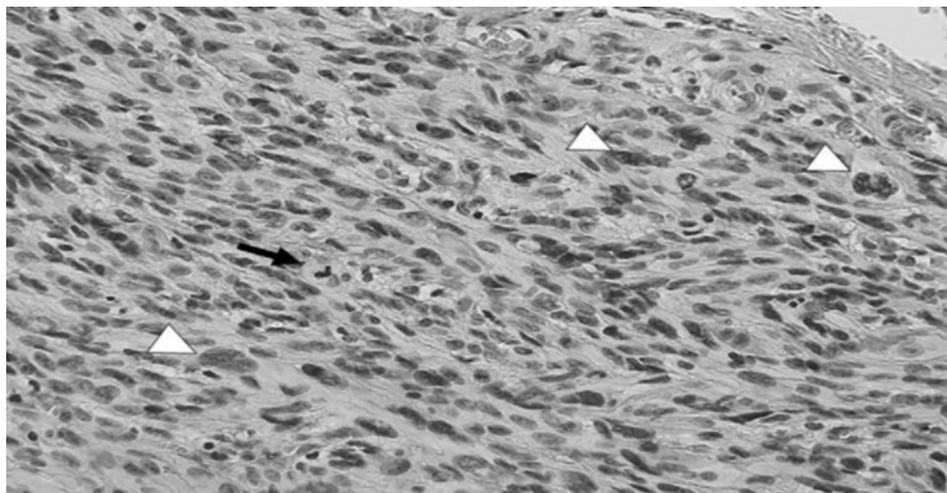


Fig. 4: All'esame istopatologico il tumore maligno delle guaine nervose (MPNSTs) si caratterizza per la presenza di atipie citologiche (freccia bianca) e nucleari (freccia nera). (sottotipo a cellule fusate).

Dal punto di vista radiologico alla RMN si presentano come masse dai contorni irregolari con uno spiccato enhancement ed aree necrotiche (Figg. 2-3). La diagnosi differenziale con le forme benigne della guaina nervosa, neurofibromi e schwannomi, non è sempre così agevole: segni di compressione delle strutture adiacenti, invasione locale ed erosione ossea possono indicare una aggressività. Le lesioni sono formate da masse tumorali mal definite con frequente infiltrazione lungo asse del nervo e nei tessuti molli adiacenti, con necrosi. Da un punto di vista microscopico è osservato un'ampia gamma di modificazioni istologiche con quadri che ricordano il fibrosarcoma o il fibroistiocitoma. Esistono due sottotipi ossia la forma a cellule fusate (90% dei casi) e quella epitelioide (5%); la prima presenta una positività focale alla proteina S-100 e mentre la seconda ha una forte positività per la S-100 e si correla al coinvolgimento linfonodale (Figg. 4-5). Sono riportati anche altri sottotipi istologici rari come MPNST a differenziazione mesenchimale, melanocitica e ghiandolare.

Esiste una classificazione del 2007 della WHO che divide gli MPNST in quattro gradi: il I (associato a guarigione dopo chirurgia) e il II (possibilità di recidiva dopo chirurgia) sono considerati di basso grado mentre il III (evidenza istologica di malignità con atipie nucleari) e il IV (evidenza citologica di malignità con scarsa prognosi) di alto grado.

Non esistono caratteristiche istologiche specifiche pertanto la diagnosi di MPNST si completa con le informazioni cliniche relative alla neurofibroma-

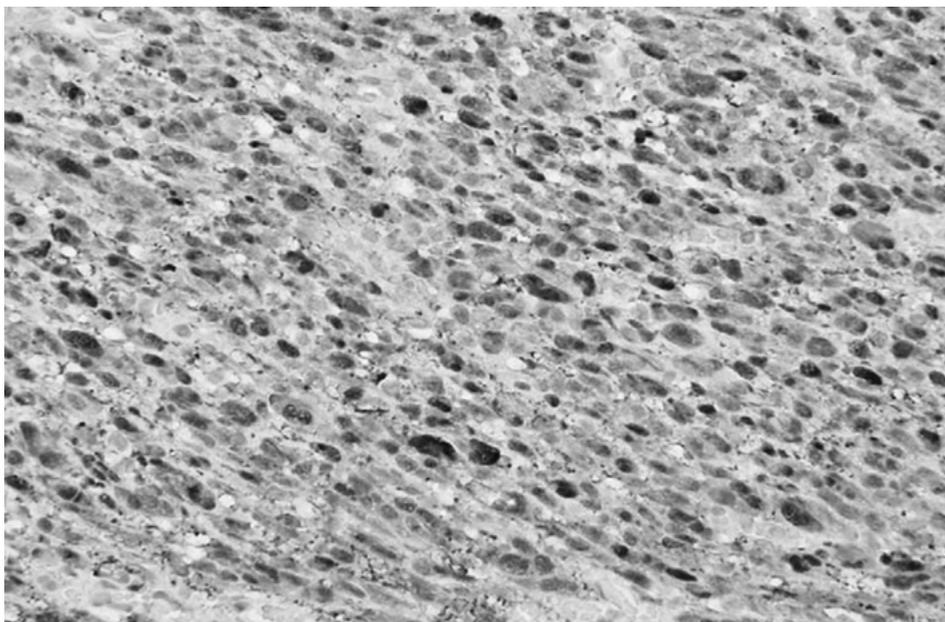


Fig. 5: immunistochemica di un tumore maligno delle guaine nervose con spiccata positività per la proteina S-100 (sottotipo epiteliale).

tosì; l'immunistochemica gioca un ruolo determinante per la diagnostica differenziale in quanto risultano positivi la proteina acida gliale fibrillare (GFAP) e la enolasi neuronale specifica (NSE) mentre sono assenti le cheratine (indice di differenziazione fibrosarcomatosa) e i marker del melanoma (HBM45 e melan-A); le forme con componente rabiomioblastica presentano positività per la desmina e sono riportate in letteratura come tumori Tritone.

La sede più colpita nel distretto testa collo è il nervo vestibolare (VIII paio di n.c.), la cui sintomatologia è data da ipoacusia neurosensoriale, acufeni, vertigine. Nel tratto naso- sinusale i MPNTS originano dalle branche oftalmica e mascellare del nervo trigemino (V paio n.c.) e si accompagnano a dolore facciale, parestesie, distonia muscoli masticatori e diminuzione del riflesso corneale. Sono descritte inoltre localizzazioni a partire da tutti i n.c. con interessamento dell'orbita, collo, laringe, e spazio parafaringeo.

La sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 15 % nelle forme correlate alla NF1 al 50 % -70 % nelle forme de-novo; il trattamento chirurgico è di elezione e la resezione completa correla con percentuali di sopravvivenza migliori, laddove ciò non è ottenibile per ragioni anatomiche (coinvolgimento endocranico) o funzionali (interessamento di grossi tronchi nervosi) è prevista indicazione a radioterapia adiuvante.

Paragangliomi

I paragangliomi derivano dai paraganli, ammassi di cellule endocrine disseminate nell'organismo appartenenti allo SNED o sistema neuro-endocrino diffuso, che originano dalle cellule neuroepitelioidi della cresta neurale localizzate a livello cervicofacciale e metameroico. In particolare nei primi sono compresi i paragangli intercarotidei o glomo carotideo, vagali o glomo vagale, timpanogiugulari, laringei e mediastinici mentre nei secondi troviamo quelli retroperitoneali o aortosimpatici (organulo di Zuckerkandl e midollare del surrene) e viscerali. I paragangli metamerici dipendono dal sistema nervoso simpatico, producono adrenalina e si colorano con sali di cromo mentre quelli cervicofacciali originano dal sistema parasimpatico e non secernono catecolamine o altri peptidi.

Attualmente la nomenclatura riconosce il solo termine di paraganglioma, ma in passato sono stati adoperati sinonimi in virtù di considerazioni di tipo funzionale e istopatologico come *chemodectoma*, legato alla capacità di leggere le variazioni parziali di ossigeno e CO₂ (dimostrato realmente soltanto per il corpuscolo carotideo) e *glomo*, poichè ricorda i complessi arterovenosi presenti a livello glomerulare).

I paragangliomi sono tumori rari con un'incidenza che oscilla tra 1/30000 e 1/100000, a insorgenza lenta (>50 anni) e sporadica; in circa il 10% dei casi le forme multiple o precoci (<35 anni) si associano a quadri patologici genetici o familiari come la sindrome di von Hippel-Lindau e la sindrome delle neoplasie endocrine multiple (MEN 2A, MEN 2B). In particolare analisi di linkage hanno dimostrato la presenza di mutazioni in geni (PLG1, PLG2, PLG3, PLG4) che codificano per le subunità della succinato-ubichinone ossidoreduttasi, un enzima presente nella catena di trasporto degli elettroni a livello mitocondriale; nei soggetti predisposti allo sviluppo di paragangliomi e feocromocitoma si evidenzia la perdita di eterozigosi per tali mutazioni con una trasmissione di tipo dominante a penetranza variabile con inattivazione genomica materna (pertanto solo i figli di uomini affetti sviluppano la malattia mentre i figli delle donne risultano portatori sani). In questi casi è opportuno uno screening clinico-strumentale di tutti i familiari del soggetto affetto mediante scintigrafia con analoghi della somatostatina, come il pentetreotide marcato con Indio-111, o analoghi della noradrenalina, come il MIBG (meta-iodo-benzilguanidina) marcata con iodio 123.

Il loro comportamento è generalmente benigno; la diagnosi di malignità (10% dei casi) non è infatti un dato anatomopatologico ma piuttosto clinico correlato alla invasione della arteria carotide, infiltrazione dello spazio parafaringeo o della base cranica con erosione ossea, paralisi dei

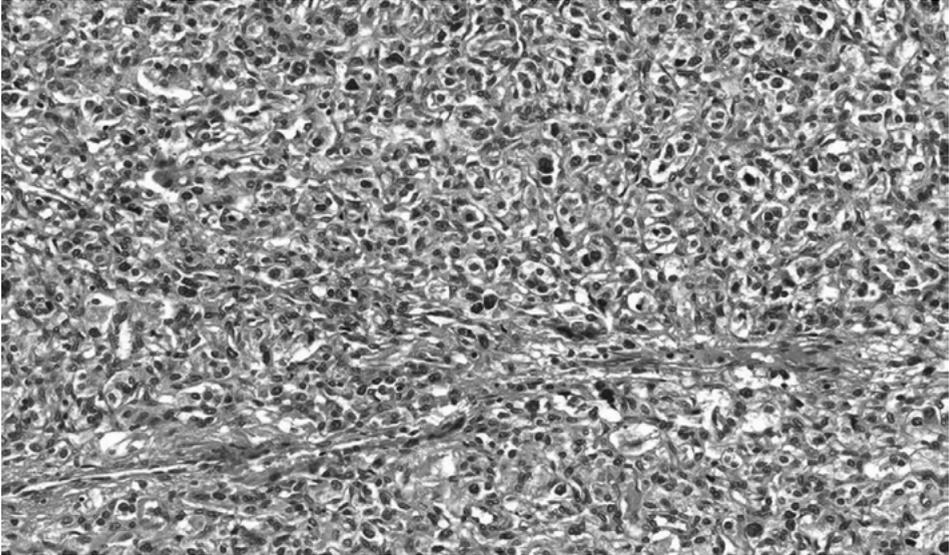


Fig. 6: Istopatologia: il paraganglioma si presenta con le caratteristiche piccole unità a forma di cordoni chiamate *zellballen* immerse in uno stroma reticolare.

nervi cranici oppure alla presenza di metastasi locali o a distanza (polmone, osso, fegato)

Da un punto di vista anatomopatologico i paragangliomi si presentano come masse ovoidali, ben delimitati e capsulati di consistenza parenchimatosa con aree emorragiche; l'architettura microscopica è sovrapponibile alle cellule normali, con piccole unità a forma di cordoni chiamate *zellballen* immerse in uno stroma reticolare, ma con una caratteristica perdita di rapporti tra le due popolazioni cellulari che li compongono. (Fig. 6)

Le cellule tipo I o principali, dal citoplasma basofilo, si connettono direttamente attraverso sinapsi con le fibre nervose dell'assone e sono in grado di produrre sostanze bioattive (adrenalina, serotonina, noradrenalina); le cellule tipo II o sustentaculari, simili alle cellule di Schwann, sono di sostegno accompagnando l'assone fino alla sinapsi con la cellula tipo I. La trasformazione tumorale comporta atipie delle cellule di tipo I, riduzione delle cellule tipo II e delle terminazioni nervose, vascolarizzazione abbondante con aumento della componente collagene e rimaneggiamenti necrotico-emorragici dello stroma.

Il grado di differenziazione viene stabilito dalla microscopia elettronica e, nel caso di forme poco differenziate, dalla positività di markers specifici sia delle cellule principali quali la cromogranina, la enolasi neuronale specifica (NSE) e le catecolamine sia di quelle sustentaculari come proteina S-100 e proteina acida gliale; questi markers immunostochimici sono

fondamentali anche nella diagnostica differenziale con forme metastatiche di altri tumori altamente vascularizzati quali adenocarcinoma renale, epatocarcinoma, feocromocitoma e carcinoma.

I paragangliomi cervicali solo nel 4% dei casi rilasciano sostanze attive (dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina), e pertanto raramente si presentano con sintomi sistemici, propri del feocromocitoma, come rush cutaneo, tachicardia, cefalea o ipertensione; la lesione si presenta come una massa pulsante, non dolente e a lenta crescita con associati quadri neurologici da impegno dei nervi cranici; nella localizzazione timpano-giugulare possono essere presenti acufeni pulsanti ed ipoacusia trasmissiva.

PARAGANGLIOMA TIMPANO-GIUGULARE

I paragangliomi timpanici originano dai paragangli localizzati lungo il decorso del nervo di Jacobs o branca timpanica del glossofaringeo (9° paio n.c.) e del nervo di Arnold o branca auricolare del nervo vago (10° paio n.c.) che dopo aver preso origine dai propri gangli (rispettivamente giugulare e nodoso) decorrono sul versante esterno del basicranio per poi penetrare nel proprio canale osseo: timpanico per il N. di Jacobs e mastoideo per il n. di Arnold. I paragangliomi giugulari invece derivano dalle cellule paragangliari localizzate lungo il bulbo della giugulare; tale distinzione anatomica è di difficile validazione clinica poiché molto spesso all'esordio la neoplasia ha già superato il setto ipotimpano-giugulare e pertanto vengono unificate sotto unica denominazione che sostituisce quella di *tumori glomici del temporale*.

Rappresentano lo 0.06 dei tumori testa collo e soltanto lo 0.3 di tutte le neoplasie paragangliari ma sono i più frequenti dell'osso temporale. Il tumore risulta facilmente clivabile dai tessuti molli circostanti essendo dotato di una pseudocapsula; assume viceversa un comportamento molto aggressivo con il tessuto osseo invadendo rapidamente l'osso spugnoso con digitazioni tumorali e successivamente l'osso compatto erodendolo.

Clinicamente si presentano come una massa rosso-bluastro visibile all'otoscopia nei quadranti postero-inferiori o più raramente in seguito ad esteriorizzazione come polipi di aspetto sanguinante a livello del CUE; in considerazione della alta vascolarità vanno pertanto assolutamente escluse biopsie in corso di oto- microscopia. La sintomatologia prevede una fase precoce con ipoacusia trasmissiva ed acufene pulsante che evolve in una forma mista associata a vertigine; in fase tardiva compaiono i segni del coinvolgimento della fossa cranica posteriore con sintomi cerebellari e invasione del forame lacero posteriore con relativa paresi dei nervi misti (9-10-11 n.c.), associata ad ipoacusia neurosensoriale o anacusia.

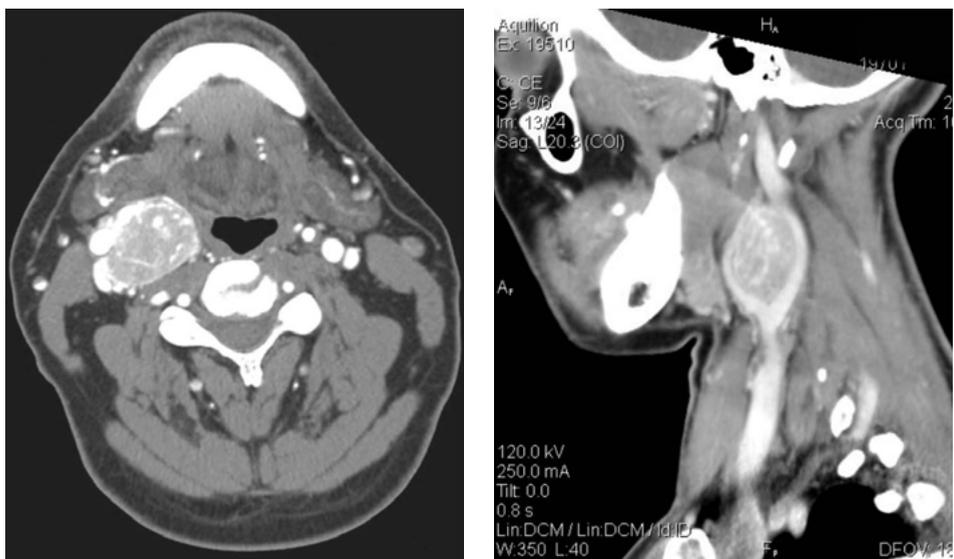


Fig 7: TC con contrasto: Massa infiltrante la divaricazione della arteria carotide con spiccato enhancement suggestiva di paraganglioma carotideo.

La classificazione di Fish, basata sull'estensione del tumore e sul coinvolgimento di strutture anatomiche contigue alla sede di origine, è divisa in 4 stadi:

- tipo A: tumore limitato all'orecchio medio
- tipo B: tumore limitato all'area timpanomastoidea senza coinvolgimento del comparto infralabirintico
- tipo C: tumore che coinvolge compartimento infralabirintico dell'osso temporale estendendosi all'apice petroso
- tipo D: tumore con estensione intracranica.

PARAGANGLIOMA CAROTIDEO

Questo tumore derivante dai paragangli carotidei rappresenta lo 0.36% dei tumori della testa e del collo e il 40-60% dei paragangliomi cervicali; in passato veniva definito anche come tumore glomico, chemodectoma o carotid body tumor.

Solo i paragangli carotidei allo stato fisiologico raggiungono l'aspetto di entità anatomica individualizzata come corpuscoli di 3-5 mm localizzati in modo simmetrico a livello della parete posteriore della biforcazione all'origine della carotide esterna e funzionano come chemocettori sensibili alle variazioni di O₂, CO₂, e del pH arterioso; agiscono nei casi di ipossia, ipercapnia o acidosi inducendo un aumento della frequenza respiratoria mediante le connessioni con il nervo glossofaringeo (n di Hering).



Fig 8: TC con ricostruzione 3D che evidenzia i rapporti del paraganglioma con l'asse carotideo.

La loro incidenza risulta significativamente aumentata nelle popolazioni esposte a ipossia cronica come conseguenza di una iperplasia cronica; in letteratura inoltre viene riportata nei soggetti affetti da OSAS e nei lattanti deceduti per morte improvvisa una ipoplasia del corpuscolo carotideo con alterazione della risposta cardiorespiratoria.

Clinicamente si presentano come una massa cervicale di consistenza duro-elastica localizzata in sede jugulo-digastrica, non dolente, pulsatile e mobile sui piani; talvolta è possibile auscultare un rumore di soffio. L'accrescimento determina divaricazione tra arteria carotide interna che viene dislocata posteriormente ed arteria carotide esterna, (figg 7-8) successivamente invasione degli spazi parafaringei con estensione al basicranio negli stadi più avanzati. La classificazione di Shamblin li divide base alle caratteristiche anatomico-cliniche in tre stadi:

- STADIO I : tumori piccola taglia, con scarsa divaricazione, facilmente clivabili senza adesione alla parete vascolare
- STADIO II: tumori che coinvolgono la parete della carotide interna ma clivabili per via sottoavventiziale.
- STADIO III: tumori che inglobano completamente l'asse carotideo; divisi ulteriormente in due sottotipi A) senza contatto con la base cranica e B) adesione completa alla base cranica con impossibilità di realizzare anastomosi.

Nello stadio III A la pianificazione chirurgica richiede una riparazione vascolare e pertanto va programmato un test di occlusione; nel III B

invece il coinvolgimento del tratto intracranico impone un accesso intrapetroso ponendo in alcuni casi controindicazione all'intervento stesso. Tra le indagini diagnostiche l'ecografia con color-Doppler svolge un ruolo importante, in virtù della sua sensibilità e del ottimo rapporto costo-beneficio; l'immagine è quella di una massa che disloca anteriormente la carotide esterna e posteriormente la interna con un pattern di flusso arterioso a basse resistenze.

Il ruolo della angiografia è invece molto controverso: se da una parte per la diagnosi, ai fini della individuazione dei peduncoli vascolari e di eventuali segni di malattia aterosclerotica stenotizzante, risulta superata grazie alla recente applicazione della angio-RMN(fig 8) ancora non esiste una posizione univoca per la sua esecuzione in vista di una embolizzazione pre-operatoria. Attualmente tale operazione, praticata per ridurre la vascolarizzazione di queste masse altamente sanguinanti e la necessità di trasfusioni, viene considerata inutile e in alcuni casi dannosa sia per la comparsa di complicanze neurologiche dovute al reflusso accidentale di particelle nell'arteria oftalmica e nel circolo cerebrale con una incidenza stimata intorno al 10% sia per l'intervento chirurgico a causa di reazioni infiammatorie peritumorali. L'indicazione pertanto si trova in tumori di dimensioni maggiori di 5 cm adoperando emboli solidi di polivinilalcol (PVA) di calibro compreso tra i 150 e i 300 micron, anche se recentemente è stato segnalato l'impiego di stent endocarotidei posizionati all'interno della carotide esterna ai fini di chiudere i peduncoli in assenza di rischi neurologici.

PARAGANGLIOMI VAGALI

I paragangliomi vagali originano dalle cellule paragangliari localizzate lungo il decorso extracranico del 10 paio di nervi cranici a livello del suo ganglio superiore, medio e inferiore (ganglio nodoso); in base alla localizzazione si distinguono forme intravagali, in sede al perinevrio, e iuxtavagali all'esterno del perinevrio.

La loro frequenza è variabile a seconda delle casistiche tra il 2,5 e il 20% di tutti i paragangliomi cervicocefalici con una spiccata predominanza per il genere femminile (50-80% dei casi); presentano un rischio raddoppiato (20 % dei casi) di forme maligne con metastasi a distanza.

La sintomatologia è da correlare alla modalità di accrescimento lento: il tumore può infatti restare confinato all'interno dello spazio parafaringeo nel compartimento restostiloideo oppure proseguire medialmente fino alla parete laterale del faringe oppure superiormente verso la base cranica; l'esordio clinico può avvenire con comparsa di una tumefazione cervicale non pulsatile e non dolente associata a medializzazione della loggia tonsillare e del palato molle, l'infiltrazione del nervo vago com-

porta un deficit funzionale con disfonia e dispnea. L'estensione verso la base cranica determina il coinvolgimento dei nervi misti con comparsa di sindromi neurologiche quali la sindrome del foro lacero posteriore per interessamento del 9-10-11, la sindrome del condilo posteriore (coinvolti il 9-10-11-12) e la sindrome retrostiliena (9-10-11-12 associati a deficit della catena del simpatico cervicale).

La diagnosi è clinica e radiologica: alla RMN si osserva una massa omogenea a contorni regolari che disloca anteriormente la biforcazione carotidea da cui tuttavia resta separata da un piano di clivaggio a differenza di quanto avviene nei paragangliomi del corpo carotideo che la avvolgono con una immagine a manicotto. Vanno sempre indagate possibili lesioni multifocali, con una rivalutazione neuroradiologica dopo 5 anni e inoltre dosate le catecolamine a causa della potenziale capacità secernente.

La classificazione secondo criteri topografici realizzata da Netterville e Glasscock li divide in tre stadi:

- Stadio A: tumore localizzato nella regione cervicale
- Stadio B: tumore a contatto con la base cranica e il forame giugolare
- Stadio C: tumore penetrante nel forame giugolare con estensione intracranica.

CARATTERISTICHE CLINICHE E DIAGNOSI

La maggior parte dei tumori neurogenici e dei paragangliomi sono asintomatici e la loro presentazione accidentale è spesso comune durante esecuzione di indagini quali TC o RMN per altri motivi. Queste neoformazioni si presentano come una massa soffice, mobile sui piani circostanti a localizzazione retroangolo mandibolare o laterocervicale; i paragangliomi inoltre si caratterizzano per una spiccata pulsatilità.

Nella maggioranza dei casi la funzione propria del nervo rimane indenne, pertanto eventuale presenza di paralisi si associa sempre a forme maligne.

La diagnosi è solitamente ottenibile mediante l'indagine anamnestica e radiologica; eventuali prelievi biotipici sono inutili oltre che altamente pericolosi a causa dell'alto rischio di emorragia correlato alla alta vascolarità del paraganglioma.

Le moderne tecniche di neuro-imaging hanno completamente rivoluzionato la diagnosi e il management dei tumori neurovascolari del distretto testa collo che richiedevano esecuzione della angiografia diretta, indagine non scevra da complicanze talvolta anche mortali; attualmente tale indagine è limitata alla embolizzazione preoperatoria.

Attualmente la TC e la RMN sono in grado di fornire informazioni esaurienti non soltanto ai fini della diagnosi preoperatoria (sede, natura ed

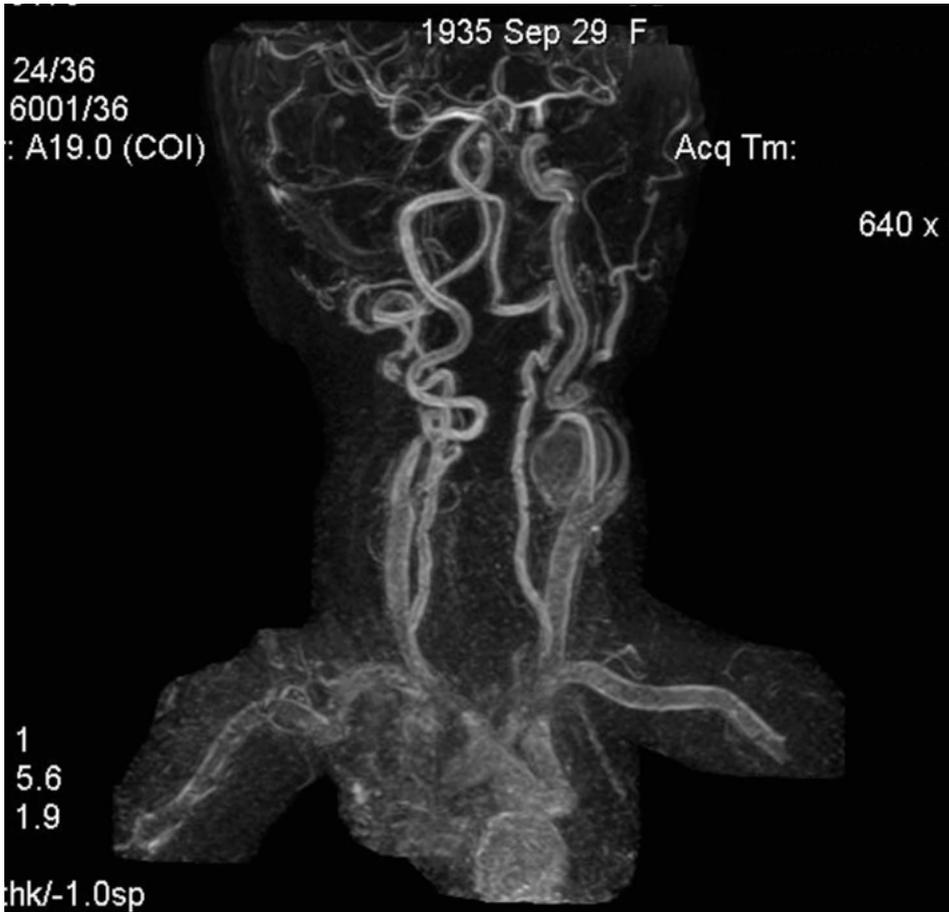


Fig. 9: L'esame Angio-RMN fornisce informazioni nella pianificazione pre-operatoria e ha sostituito di fatto arteriografia nella diagnostica dei paragangliomi.

estensione della lesione) ma anche nella pianificazione chirurgica e nel monitoraggio delle dimensioni nel caso in cui si propenda per un approccio di tipo watch and wait (W&W); è possibile pertanto personalizzare l'approccio alla malattia a seconda dei singoli casi.

La TC trova la sua indicazione nelle identificazione di adenopatie satellite e in particolare di alterazioni strutturali dell'osso e pertanto può essere eseguita senza contrasto; la RMN è superiore alla TC per quantificare estensione tumorale e le relazioni con vasi, nervi e parenchima cerebrale e va pertanto sempre eseguita con mezzo di contrasto; l'accuratezza diagnostica pre-operatoria oscilla tra 80 e 90% con la combinazione delle varie indagini strumentali.

La diagnosi differenziale tra paraganglioma e tumori neurogenici risulta abbastanza facile in virtù della specificità dei primi dovuti alla loro alta vascolarità: in particolare i paragangliomi presentano un forte enhancement sia alla TC che alla RMN mentre la guaina del nervo può anche non assumere o soltanto in minima parte il mezzo di contrasto.

I paragangliomi inoltre presentano alla RMN immagini eterogenee per il caratteristico fenomeno del *flow voids*: linee serpiginose ipointese dovute assenze di segnale per alta velocità di flusso vascolare all'interno della lesione stessa, determinando immagini a "sale e pepe" in virtù della contemporanea vivace impregnazione del mezzo di contrasto dello stroma; in particolare il tumore del corpo carotideo si presenta con un'immagine distorta a livello della biforcazione carotidea con la carotide interna dislocata all'indietro mentre in quello di origine vagale è dislocata anteriormente insieme alla carotide esterna e alla vena giugulare interna.

Le differenze all'imaging tra schwannoma e neurofibroma non sono specifiche: tendenzialmente i primi presentano una maggiore eterogeneità di segnale dovuta alla presenza delle lesioni cistico- emorragiche. Alla RMN i tumori neurogenici si presentano isointensi al muscolo in T1 e iperintensi in T2 con un moderato enhancement del mezzo di contrasto e senza flow voids.

TRATTAMENTO

Il management dei tumori neurogenici e dei paragangliomi ha subito profonde modifiche durante gli ultimi anni, come conseguenza di una maggiore comprensione della storia naturale di questi tumori.

La chirurgia rimane ancora il trattamento di elezione per queste neoplasie anche se in alcuni casi si può ipotizzare l'osservazione vigile con esecuzione di una RMN con mezzo di contrasto a cadenza annuale unitamente all'esame clinico. Studi longitudinali hanno dimostrato che la crescita di questi tumori è davvero lenta, stimata in circa 1 mm all'anno, e associata a bassa malignità pertanto il criterio della radicalità oncologica non è l'unico da prendere in considerazione: la scelta se eseguire o meno l'intervento non può prescindere da un bilancio tra la previsione di morbilità legata alla chirurgia e le maggiori difficoltà nell'escissione nel caso in cui intervento venga procrastinato.

La scelta del trattamento va effettuata sulla base delle dimensioni e della sede del tumore, della sua evolutività, di eventuali plurifocalità o paralisi pre-operatoria dei nervi cranici, dell'età e della professione del paziente, e del rapporto rischio-beneficio tra la morbilità legata ad un intervento con finalità radicale (ad esempio le sequele a carico dei nervi cranici) e gli effettivi vantaggi apportati dalla intervento stesso a fronte di nessun trattamento.

Le tecniche di exeresi di tali tumori esulano dall'argomento della trattazione, e pertanto si rimanda ai testi di riferimento. In linea generale si può affermare che nel soggetto giovane in caso di coinvolgimento di una singola struttura nervosa si deve valutare l'ipotesi chirurgica mentre nel caso di coinvolgimento multiplo si suggerisce un approccio osservazionale in caso di crescita stabile e chirurgico nel caso di evoluzione rapida con comparsa eventuale di linfadenopatia; da evitare la radioterapia in questa sottopopolazione per il rischio di 2° neoplasia radiazione indotta. Nel soggetto anziano invece la chirurgia andrebbe tendenzialmente evitata in virtù di una ridotta aspettativa di vita e di eventuali morbidità associate, preferendo la radioterapia nel caso di crescita rapida o la semplice osservazione nei casi stabili.

L'efficacia dell'approccio radioterapico (strutturato in radioterapia esterna convenzionale frazionata, radioterapia stereotassica, gamma knife e recentemente di radioterapia a intensità modulata) è stata ampiamente dimostrata per le forme benigne di schwannoma e neurofibroma; nelle forme maligne a carico della guaina nervosa e nei paragangliomi seppur efficace nel controllo locale della malattia è tuttavia non curativo perché determina soltanto un rallentamento della crescita del tumore che non viene eradicato; eventuali exeresi chirurgiche successive risultano complicate da una importante fibrosi perilesionale. La radioterapia trova inoltre indicazione come terapia adiuvante in caso di margini non liberi da neoplasia, nella invasione linfonodale e perineurale.

In conclusione la rarità di questi tumori unitamente a indicazioni terapeutiche disomogenee e criteri di inoperabilità non ben definiti si traduce in una difficoltà nell'allestire delle linee guida per questi tipi di neoplasia; ogni caso andrà valutato singolarmente in considerazione delle dimensioni e del potenziale evolutivo della neoplasia, il bilancio tra la morbidità naturale del tumore e la morbidità chirurgica, eventuali plurifocalità e non ultima l'età del paziente

Bibliografia

1. Anand VK, Leonetti JP, al-Mefty O. Neurovascular considerations in surgery of glomus tumors with intracranial extensions. *Laryngoscope* 1993;103:722–728.
2. Cohen SM, Burkey BB, Nettekville JL. Surgical management of parapharyngeal space masses. *Head Neck* 2005;27:669–675.
3. Eng C, Kiuru M, Fernandez MJ, Aaltonen LA. A role for mitochondrial enzymes in inherited neoplasia and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003;3:193–202.
4. Handler SD, Canalis RF, Jenkins HA et al. Management of brachial plexus tumors. *Arch Otolaryngol* 1977;103:653–657.
5. Hughes KV 3rd, Olsen KD, McCaffrey TV. Parapharyngeal space neoplasms. *Head Neck* 1995;17:124–130.
6. Hodge KM, Byers RM, Peters LJ. Paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:872–877.
7. Jiménez C, Cote G, Arnold A, Gagel RF. Review: should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes? *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2851–2858.
8. Krych AJ, Foote RL, Brown PD et al. Long-term results of irradiation for paraganglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1063–1066.
9. Mafee MF, Raofi B, Kumar A, Muscato C. Glomus faciale, glomus jugulare, glomus tympanicum, glomus vagale, carotid body tumors, and simulating lesions. Role of MR imaging. *Radiol Clin North Am* 2000;38: 1059–1076.
10. McCaffrey TV, Meyer FB, Michels VV et al. Familial paragangliomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120: 1211–1216.
11. Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ et al. Treatment of paragangliomas with radiation therapy. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34: 1007–1020, vii–viii.
12. Milunsky J, DeStefano AL, Huang XL et al. Familial paragangliomas: linkage to chromosome 11q23 and clinical implications. *Am J Med Genet* 1997;72:66–70.
13. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M et al. Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene. *JAMA* 2004;292:943–951.
14. Poznanovic SA, Cass SP, Kavanagh BD. Short-term tumor control and acute toxicity after stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:437–442.
15. Rao AB, Koeller KK, Adair CF. From the archives of the AFIP. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. *Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics* 1999;19:1605–1632.
16. Rodriguez-Cuevas S, Lopez-Garza J, Labastida-Almendardo S. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck* 1998;20:374–378.
17. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 2005;294:2057–2063.

18. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971;122:732–739.
19. Som PM, Braun IF, Shapiro MD et al. Tumors of the parapharyngeal space and upper neck. MR imaging characteristics. *Radiology* 1987;164: 823–829.
20. Stambuk HE, Patel SG. Imaging of the parapharyngeal space. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:77–101, vi
21. van der Mey AG, Maaswinkel-Mooy PD, Cornelisse CJ et al. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet* 1989;2:1291–1294.
22. van Gils AP, van der Mey AG, Hoogma RP et al. MRI screening of kindred at risk of developing paragangliomas: support for genomic imprinting in hereditary glomus tumours. *Br J Cancer* 1992;65:903–907.
23. Woertler K. Tumors and tumor-like lesions of peripheral nerves. *Semin Musculoskeletal Radiol.* 2010;14(5):547–558.
24. Wakely PE Jr, Ali SZ, Bishop JA. The cytopathology of malignant peripheral nerve sheath tumor: a report of 55 fine-needle aspiration cases. *Cancer Cytopathol.* 2012;120(6):334–341
25. Zou C, Smith KD, Liu J, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg.* 2009;249(6):1014–1022.
26. Bari ME, Forster DM, Kemeny AA, et al. Malignancy in a vestibular schwannoma. Report of a case with central neurofibromatosis, treated by both stereotactic radiosurgery and surgical excision, with a review of the literature. *Br J Neurosurg.* 2002;16(3):284–289.
27. Karami KJ, Kelkar PS, Verdon MP, Grills IS, Bojrab DI, Pieper DR. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the vestibulocochlear nerve and brainstem: multimodality treatment with survival of 27 months. A case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 2011;69(5):E1152–E1165.
28. Ziadi A, Saliba I. Malignant peripheral nerve sheath tumor of intracranial nerve: a case series review. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37(5): 539–545
29. Fisher C. Spindle cell sarcomas. *Surg Pathol Clin.* 2011;4(3):721–744.
30. Tanbouzi Hussein S, Piccirillo E, Taibah A, Paties CT, Rizzoli R, Sanna M. Malignancy in vestibular schwannoma after stereotactic radiotherapy: a case report and review of the literature. *Laryngoscope.* 2011;121(5):923–928.
31. Akamatsu Y, Murakami K, Watanabe M, Jokura H, Tominaga T. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from benign vestibular schwannoma treated by gamma knife radiosurgery after two previous surgeries: a case report with surgical and pathological observations. *World Neurosurg.* 2010;73(6):751–754
32. Markou K, Eimer S, Perret C, et al. Unique case of malignant transformation of a vestibular schwannoma after fractionated radiotherapy. *Am J Otolaryngol.* 2012;33(1):168–173.
33. Voorhies J, Hattab EM, Cohen-Gadol AA. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor of the Abducens Nerve and a Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2012. pii: S1878-8750(12)00901

34. Anghileri M, Miceli R, Fiore M, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors: prognostic factors and survival in a series of patients treated at a single institution. *Cancer*. 2006;107(5):1065–107
35. Bowers CA, Taussky P, Duhon BS, Chin SS, Couldwell WT. Malignant peripheral nerve sheath tumour of the trigeminal nerve: case report and literature review. *Br J Neurosurg*. 2011;25(6):750–753.
36. Guo A, Liu A, Wei L, Song X. Malignant peripheral nerve sheath tumors: differentiation patterns and immunohistochemical features – a mini-review and our new findings. *J Cancer*. 2012;3:303–309.
37. Stasik CJ, Tawfik O. Malignant peripheral nerve sheath tumor with rhabdomyosarcomatous differentiation (malignant triton tumor). *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130(12):1878–1881.
38. Kar M, Deo SV, Shukla NK, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST) – clinicopathological study and treatment outcome of twenty-four cases. *World J Surg Oncol*. 2006;4:55
39. Horie Y, Akagi S, Taguchi K, et al. Malignant schwannoma arising in the intracranial trigeminal nerve. A report of an autopsy case and a review of the literature. *Acta Pathol Jpn*. 1990;40(3):219–25
40. Maeda M, Josaki T, Baba S, Muro H, Shirasawa H, Ichihashi T. Malignant nerve sheath tumor with rhabdomyoblastic differentiation arising from the acoustic nerve. *Acta Pathol Jpn*. 1993;43(4):198–203
41. Demetriades AK, Saunders N, Rose P, et al. Malignant transformation of acoustic neuroma/vestibular schwannoma 10 years after gamma knife stereotactic radiosurgery. *Skull Base*. 2010;20(5):381–387.

RABDOMIOSARCOMI PEDIATRICI DELLA TESTA E DEL COLLO

*A. Ruggero, F. Bussu, G. Attinà, R. Riccardi,
G. Paludetti, A. Serra, P. Di Mauro, L. Maiolino*

Definizione

I sarcomi dei tessuti molli costituiscono un gruppo di neoplasie maligne derivanti dalle cellule mesenchimali primordiali che danno normalmente origine al tessuto muscolare striato, cartilagineo, osseo, fibroso. Nonostante la diversa istogenesi, i sarcomi dei tessuti molli sono accomunati da alcune caratteristiche biologiche: infiltrazione diffusa dei tessuti circostanti, tendenza alla recidiva locale, anche quando la chirurgia appare radicale, frequente disseminazione per via ematogena, rara per via linfatica. Il rabdomiosarcoma appartiene a questo gruppo di neoplasie, origina dalle fibre muscolari striate, ed è tipico dell'infanzia.

Epidemiologia

I sarcomi dei tessuti molli hanno un'incidenza annuale di 8,4 casi per milione nei bambini bianchi sotto i 15 anni di età e di circa la metà nei bambini di razza nera. In Italia si contano circa 100 nuovi casi/anno. Tra i sarcomi delle parti molli, il Rabdomiosarcoma (RMS) è il più comune nell'infanzia costituendo il 50-55% dell'intero gruppo e con un'incidenza di 4-7 /1.000.000 di bambini di età inferiore ai 15 anni. Rappresenta il 5-8% di tutti i tumori solidi dell'infanzia, terzo per incidenza dopo il neuroblastoma e il tumore di Wilms. Il picco di incidenza è compreso tra 2 e 5 anni e più del 70% dei bambini ha al momento della diagnosi meno di 10 anni; un secondo picco si registra tra i 15 e 19 anni. Il rapporto maschi/femmine rileva un'incidenza lievemente superiore nel sesso maschile. Più rari sono gli altri istotipi, quali leiomiosarcoma, sarcoma sinoviale, angiosarcoma, Ewing extraosseo, fibrosarcoma.

Eziopatogenesi

L'eziologia è sconosciuta. Alcune sindromi familiari sono state associate al RMS, quali la sindrome di Li-Fraumeni (mutazioni a livello di p53), la neurofibromatosi, la sclerosi tuberosa e la sindrome di Werner. Oltre

ai fattori intrinseci all'ospite, anche alcuni insulti ambientali sono stati ipotizzati incrementare il rischio di sviluppare sarcomi delle parti molli in particolare nel distretto testa e collo. La determinazione del rischio relativo è ovviamente complessa vista la bassa incidenza di codeste forme. Tuttavia diversi studi su casistiche molto ampie suggeriscono che l'esposizione a radiazioni ionizzanti incrementi l'incidenza dei sarcomi. In particolare dati provenienti da Taiwan, riguardo un'ampia casistica di pazienti sottoposti a radioterapia ad alte dosi per carcinoma del rinofaringe, patologia estremamente frequente in quelle aree geografiche, forniscono risultati convincenti in merito ad un'incremento dell'incidenza cumulativa di sarcomi fino al 2.2% nei pazienti lungo-sopravvivenuti. Tali neoplasie maligne associate alla radioterapia, compresi sarcomi, possono colpire molti anni dopo anche pazienti precedentemente trattati per rhabdomyosarcomi pediatrici della testa e del collo che sopravvivano e diventino adulti.

Le indagini citogenetiche hanno permesso di evidenziare nei due principali sottotipi istologici di RMS, alveolare ed embrionale, differenti alterazioni genetiche che, probabilmente, giocano un ruolo nella patogenesi di questi tumori. Il RMS alveolare presenta spesso una traslocazione t(2;13), mentre il sottotipo embrionale una delezione a livello del braccio corto del cromosoma 11.

Clinica ed anatomia patologia

La caratteristica clinica più comune di esordio è il riscontro di una tumefazione. I sintomi sono legati alla compressione o infiltrazione, da parte della massa, di strutture adiacenti. Segni e sintomi di presentazione possono comunque variare in relazione alla sede primitiva e alla presenza di eventuali metastasi (circa il 20-30% dei RMS è metastatico al momento della diagnosi). Le sedi metastatiche più frequenti sono: polmoni (40-50%), midollo osseo (20-30%), ossa (20%), linfonodi (20%).

Il RMS deriva dal mesenchima embrionale del muscolo scheletrico striato. Sono stati caratterizzati dal punto di vista istologico quattro sottotipi di RMS, la cui determinazione è importante per la definizione della prognosi e del trattamento:

- Embrionale: presenta due varianti, botrioide e a cellule fusiformi.
- Alveolare: con varianti tipo classico e tipo solido.
- Pleomorfo: raro in età pediatrica.

La maggior parte dei sarcomi dell'infanzia è di tipo embrionale, più comuni nei bambini al di sotto degli 8 anni. La forma alveolare è più

SEDE	%	SEGNI E SINTOMI
Orbita	10%	Esoftalmo, diminuzione del visus, deficit nervi oculomotori, tumefazione palpebrale
Nasofaringe	20%	Ostruzione nasale, sinusite, epistassi, disfagia, rinolalia
Orecchio medio		Otalgia, riduzione dell'udito, otorrea cronica, massa polipoide
Seni paranasali		Dolore, sinusite, paralisi nervi cranici
Laringe		Raucedine, tosse stizzosa, infezioni
Parameningea- estensione endocranica		Paralisi nervi cranici, sindrome meningea, segni di ipertensione endocranica, difficoltà respiratorie per infiltrazione del tronco encefalico.
Collo		Tumefazione dei tessuti molli, raucedine, disfagia, posizione anomala
Tratto genito-urinario, vescica	20- 25%	Ematuria, ostruzione urinaria
Regione paratesticolare		Massa pelvica, stranguria, stipsi, dolore scrotale, linfoadenomegalia inguinale o retroperitoneale
Vagina		Sanguinamento, massa protrudente a forma di grappolo
Estremità	20%	Tumefazione spesso dolente e arrossata con linfoadenopatia satellite
Tronco	10%	Tumefazione spesso notata per la prima volta dopo un trauma e scambiata per ematoma. Massa generalmente indolente
Regione intratoracica, retroperitoneale e pelvica	15- 20%	Spesso raggiungono notevoli dimensioni prima di determinare evidenti manifestazioni cliniche, come disturbi respiratori, dolori addominali, occlusione intestinale, idronefrosi. Spesso si presenta con diffusa infiltrazione locale
Addome		Massa indolente, ascite, ostruzione gastrointestinale e urinaria
Regione perineo anale		Può mimare un ascesso o un polipo anale
Altre sedi		

Tab. 1: Segni e sintomi in base alla localizzazione.

Rabdomiosarcoma	Non-Rabdomiosarcoma
<i>A prognosi favorevole</i>	PNET
- RMS a cellule fusate	Ewing extra-osseo
- RMS botrioide	Fibrosarcoma
<i>A prognosi intermedia</i>	Schwannoma maligno
- RMS embrionale	Emangiosarcoma
<i>A prognosi sfavorevole</i>	Sarcoma epiteliode
- RMS alveolare	Leiomiomasarcoma
- RMS solido-alveolare	Sarcoma sinoviale

Tab. 2: Sarcomi parti molli: istologia.

ISTOTIPO	LOCALIZZAZIONE CARATTERISTICA
Embrionale (60-70%)	Distretto testa-collo Tratto genito-urinario
Alveolare (20%)	Estremità/tronco Regione perineale/perirettale
Botrioidale (10%)	Vagina, vescica e nasofaringe
Pleomorfo (<1%)	Nessuna

Tab. 3: Localizzazioni più frequenti in base all'istotipo.

frequente negli adolescenti, mentre la variante botrioidale della vescica e della vagina è più frequente nei neonati.

Tessuto di origine	Tumore	Storia naturale e biologia
Adiposo	<i>Liposarcoma</i>	Molto raro. Insorge solitamente alle estremità e nel retroperitoneo. Associato con una traslocazione non casuale t(12;16)(q13;p11). Tende ad essere localmente invasivo e raramente metastatizza.
Fibroso	<i>Fibrosarcoma</i>	È il più comune sotto l'anno di età. Il fibrosarcoma congenito ha un basso grado di malignità, insorge nelle estremità e nel tronco e raramente metastatizza.
	<i>Istiocitoma maligno</i>	Insorge solitamente al tronco o alle estremità, nel sottocute. Dal punto di vista istologico si riconoscono una variante a cellule giganti, una mixoide ed una di tipo angiomaso.
Vascolare	<i>Emangiopericitoma</i>	Insorge alle estremità o nel retroperitoneo. Si può presentare all'esordio con ipoglicemia e ipofosfatemia. Può essere sia benigno che maligno. È stata riscontrata una traslocazione non random t(12;19)(q13;q13).
	<i>Angiosarcoma</i>	Raro nei bambini.
Nervi periferici	<i>Neurofibrosarcoma</i>	Insorge in oltre il 16% dei pazienti affetti da neurofibromatosi 1. Sono state rilevate delezioni del cromosoma 17q11 e mutazioni di p53. Insorge solitamente al tronco e alle estremità ed è localmente invasivo.
Sinovia	<i>Sarcoma sinoviale</i>	Solitamente della terza decade, ma il 33% dei pazienti ha meno di 20 anni. Insorge di solito al ginocchio o alla coscia ed è associato ad una traslocazione t(x;18)(p11;q11)
Muscolo liscio	<i>Leiomiomasarcoma</i>	È il più comune tumore retroperitoneale dei tessuti molli dell'infanzia. Spesso insorge nel tratto gastrointestinale. Può essere associato alla traslocazione t(12;14)(q14;q23).

Tab. 4: Caratteristiche principali dei non-RMS.

Diagnosi

La **biopsia** della lesione è l'unico mezzo che permette di formulare una diagnosi definitiva e di stabilire il sottotipo istologico. Nell'inquadramento diagnostico sono necessari:

- Indagine anamnestica
- Esame obiettivo con misurazione delle lesioni tumorali

La scelta degli **esami strumentali** dipende dalle sede della lesione primitiva:

- La **TC** si preferisce per lo studio delle lesioni ossee e linfonodali addominali, nei pazienti con tumore primitivo a sede parameningea, per la valutazione dell'estensione endocranica.
- La **RMN** permette di visualizzare meglio lesioni a livello degli arti, della pelvi e la presenza di masse a sede paraspinale.

Per una completa stadiazione è necessario ricercare la presenza di eventuali metastasi. A tale scopo si eseguono:

- Rx e TAC del torace
- Scintigrafia ossea
- Aspirato/biopsia midollare
- **Rachicentesi** (in presenza di segni di infiltrazione SNC di localizzazioni parameningee)

Sono esami di completamento:

- **Studi di genetica:**
- t(2;13)(q35;q14)
- PAX3/FKHR
- Over expression di IGF-2 e di IGFBP-5
- Alterazione di p53

I rabdomiosarcomi pediatrici della testa e del collo

CARATTERISTICHE CLINICHE

I rabdomiosarcomi sono complessivamente $\frac{1}{4}$ dei sarcomi del testa e collo. Circa il 40% dei rabdomiosarcomi sono primariamente localizzati nel distretto testa-collo, di questi più del 90% insorgono nella popolazione pediatrica. Il rabdomiosarcoma è a sua volta di gran lunga il tumore pediatrico maligno che più frequentemente viene osservato dallo specialista otorinolaringoiatra, viceversa.

La gran parte dei rabdomiosarcomi della regione testa-collo esordiscono con sintomi e segni aspecifici. Nell'80% tali neoplasie esordiscono come

masse non dolenti né dolorabili. Tuttavia vari altri sintomi possono manifestarsi a seconda della sottosedede coinvolta dal tumore.

I pazienti con patologia ad origine nel distretto rinosinusale/ basicranio anteriore possono manifestare ostruzione nasale, esoftalmo, diplopia, epistassi. Un coinvolgimento della regione del temporale/ basicranio laterale può determinare ipoacusia, vertigine, acufene, paralisi facciale. Masse che coinvolgano il cavo orale possono causare dolore dentario ed occasionalmente dislocare elementi dentari. Masse cervicali possono associarsi a disfagia, otalgia riflessa, disfonia ed occasionalmente persino dispnea inspiratoria. Un'otalgia persistente in un bambino che mostra un'otoscopia negativa, non deve essere mai ignorata anche in ques'ottica. L'esame obiettivo generalmente rivela una tumefazione sottomucosa del tratto aerodigestivo superiore o sottocutanea cranio cervicale, rivestita da epitelio di aspetto normale ed integro. Questo aspetto, oltre all'età del paziente, sono i principali fattori che inducono il clinico a sospettare una lesione di origine mesenchimale in caso di raddomiosarcomi della testa e del collo, sin dalla prima valutazione. Spesso le strutture profonde sono d'altro canto dislocate o sovvertite dalla malattia. Si tratta sempre in ogni caso di dati aspecifici, ed è impossibile determinare con certezza l'estensione completa della malattia solo con l'anamnesi e la storia clinica.

WORK UP DIAGNOSTICO

Diventa pertanto mandatorio lo studio radiologico, che si avverrà delle stesse metodiche che si utilizzano per i raddomiosarcomi pediatrici delle altre sedi. In particolare oltre allo studio TC ed RMN con mdc della sede primaria e dei linfonodi regionali (che l'otorinolaringoiatrica è uso a valutare avendo solitamente dimestichezza con le lesioni squamose ad altro tropismo linfonodale) è indicata l'esecuzione, per l'alto tasso di metastasi a distanza, di una scintigrafia ossea e, soprattutto, di una TC del torace. Per quanto riguarda la valutazione radiologica del tumore primitivo, la TC consente una più immediata valutazione delle alterazioni a livello delle strutture ossee, mentre la RMN è complessivamente superiore nella valutazione dei tessuti molli ed in particolare dell'infiltrazione perineurale, durale ed orbitaria, che rimangono tre parametri critici e fondamentali nel work up dei raddomiosarcomi della testa e del collo anche ai fini di un'eventuale pianificazione chirurgica. Alcuni reperti radiologici sono stati associati a specifici sottotipi istologici, e possono essere di ausilio alla diagnosi, che comunque rimane prettamente istologica. È preferibile eseguire la biopsia dopo il completamento del work up diagnostico, per evitare ogni sovvertimento anatomico o alterazione dei rapporti tra i piani prima dell'imaging ma anche e soprattutto per

pianificare adeguatamente la biopsia stessa, che in questi casi può non essere una procedura banale e priva di conseguenze per la successiva gestione del caso per vari motivi. Innanzitutto non sempre i rabdomiosarcomi possono essere facilmente accessibili per una tipizzazione istologica, in particolare quelli orbitari e parameningei, in questi casi può essere di grande ausilio un approccio endoscopico. Inoltre diversi autori sostengono che se una massa parotidea, laterocervicale o parafaringea è, sulla base dell'imaging, interamente resecabile con morbidità accettabile, l'atteggiamento più appropriato per evitare disseminazioni con una biopsia aperta, è asportare radicalmente la massa per la diagnosi istologica definitiva, eventualmente dopo aver ottenuto mediante agoaspirato, possibilmente ecoguidato, informazioni preliminari, che saranno molto attendibili in caso di un citologo esperto.

Tuttavia nei bambini affetti da rabdomiosarcomi le masse non risultano verosimilmente reseccabili secondo dei criteri di radicalità oncologica, o la morbidità associata alla procedura chirurgica non è ritenuta accettabile, e la biopsia incisionale diventa l'unica opzione per una diagnosi di certezza.

ISTOPATOLOGIA

Il pezzo istologico dovrà quindi essere esaminato da un istopatologo con esperienza consolidata in sarcomi pediatrici, che si dovrà estesamente avvalere di metodiche immunoistochimiche ed essere pronto a ricorrere eventualmente ad un secondo parere.

I rabdomiosarcomi sono distinti in vari sottotipi istologici (vedi tabella 3) sulla base della cellularità, della morfologia delle cellule tumorali e stromali, del pattern di crescita. Il sottotipo più comune è il rabdomiosarcoma embrionale, la cui incidenza tende a decrescere con l'incremento dell'età alla diagnosi, che si associa ad una maggior frequenza della variante alveolare. Tale distinzione istologica ha precise implicazioni prognostiche dal momento che la variante alveolare si associa ad una sopravvivenza significativamente più bassa.

CLASSIFICAZIONE DEI RABDOMIOSARCOMI PEDIATRICI TESTA-COLLO SULLA BASE DELLA SEDE DEL PRIMITIVO

I rabdomiosarcomi pediatrici della testa e del collo sono inoltre utilmente classificati sulla base della sede di origine in (a) orbitari, (b) parameningei, (c) non-parameningei. Nelle varie casistiche solitamente i tumori sono equamente suddivisi in ciascuna di queste 3 categorie. Le sedi parameningee includono l'orecchio medio, il naso ed i seni paranasali, il rinofaringe, la fossa infratemporale e pterigomascellare, mentre le sedi non parameningee comprendono lo scalpo, la parotide, il cavo orale, l'oro-

Termine	Definizione
Sede favorevole	Orbita; testa e collo nonparameningei; tratto genitourinario escluso il rene, vescica e prostata; vie epatobiliari.
Sede sfavorevole	Tutte le altre sedi
T1	Malattia confinata alla sede anatomica di origine (noninvasiva).
T2	Sconfinamento del tumore e/o aderenza a tessuti adiacenti (invasività).
a	Tumore ≤ 5 cm di diametro massimo.
b	Tumore > 5 cm di diametro massimo.
N0	Non coinvolgimento clinico dei linfonodi regionali.
N1	Coinvolgimento clinico dei linfonodi regionali.
NX	Non informazioni per la valutazione del coinvolgimento clinico dei linfonodi regionali
M0	Non metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza.

Tab. 5: Definizione della terminologia.

ed ipofaringe, la laringe, le ghiandole tiroidee e paratiroidi ed il collo. Tale classificazione per sede riveste delle implicazioni prognostiche ed è stata perciò inclusa nello staging TNM dall'Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG).

Stadiazione dei rhabdomiosarcomi pediatrici

L'IRSG è stato fondato nel 1972 e da allora ha definito gli standard per gli algoritmi diagnostici, di stadiazione e terapeutici del rhabdomiosarcoma pediatrico, consentendo anche una comparazione dei vari regimi di trattamento in un gran numero di pazienti e quindi un rapido incremento delle conoscenze e miglioramento della prognosi. Nelle tabelle 5 e 6 in particolare è definita rispettivamente la terminologia e la definizione degli stadi alla diagnosi secondo il sistema dell'IRSG.

Esiste inoltre un sistema di classificazione chirurgico-istopatologico che si basa sui reperti intraoperatori ed anatomo-patologici qualora si effettui una chirurgia (tabella 7).

Il sottotipo istologico, combinato con lo stadio alla diagnosi ed il raggruppamento Chirurgico-Patologico consentono infine di definire 3 classi di rischio per i rhabdomiosarcomi pediatrici (tabella 8).

Stadio	Sede del primitivo	T	Dimensioni del tumore	Linfonodi regionali	Metastasi a distanza
1	Sedi favorevoli	T1 o T2	Qualsiasi dimensione	NO o N1 o NX	M0
2	Sedi sfavorevoli	T1 o T2	a, ≤ 5 cm	NO o NX	M0
3	Sedi sfavorevoli	T1 o T2	a, ≤ 5 cm	N1	M0
			b, > 5 cm	NO o N1 o NX	
4	Qualsiasi sede	T1 o T2	Qualsiasi dimensione	NO o N1 o NX	M1

Tab. 6: Definizione degli stadi alla diagnosi secondo l'IRSG.

Gruppo	Incidenza	Definizione
I	Approssimativamente 13%	Malattia localizzata, completamente rimossa, con margini R0 ed assenza di coinvolgimento linfonodale. Si consiglia di escludere il coinvolgimento linfonodale con sampling e biopsie in caso di sospetto clinico o radiologico.
II	Approssimativamente 20%	Malattia localizzata, completamente rimossa, con: (a) margini R1, (b) localizzazione linfonodale asportata senza residui o (c) localizzazione linfonodale asportata ma con residuo microscopico o coinvolgimento di linfonodo più distale.
III	Approssimativamente 48%	Malattia localizzata, rimozione incompleta con residuo macroscopico di malattia dopo: (a) biopsia, o (b) resezione R1 con asportazione >50% del tumore primitivo.
IV	Approssimativamente 18%	Metastasi a distanza alla diagnosi: (a) evidenza radiologica e (b) evidenza citologica a livello di liquor, liquido pleurico o peritoneale.

Tab. 7: Sistema di raggruppamento Chirurgico-Patologico.

Classe di rischio	Istologia	Stadio	Gruppo
Basso rischio	Embrionale	1	I, II, III
	Embrionale	2, 3	I, II
Rischio intermedio	Embrionale	2, 3	III
	Alveolare	1, 2, 3	I, II, III
Alto rischio	Embrionale o Alveolare	4	IV

Tab. 8: suddivisione in classi di rischio.

<i>VA</i>	Vincristina 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno Actinomicina D 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno
<i>Pulse VAC</i>	Vincristina 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) Actinomicina D 0.015 mg/kg/die x 5 giorni o 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno Ciclofosfamide 10 mg/kg/die x 3 giorni o 250 mg/mq/die x 5-7 giorni
<i>Intensive pulse VAC</i>	Vincristina 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno Actinomicina D 0.015 mg/mq (max 0.5 mg)/die e.v. x 5 giorni Ciclofosfamide 2.2 g/mq x 1 giorno
<i>IVA</i>	Ifosfamide 3 g/mq e.v. x 2 or 3 giorni Vincristina 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno Actinomicina D 1.5 mg/mq e.v. (max 2 mg) x 1 giorno
<i>VALA</i>	<i>Composto da 3 cicli: IVA, IVAd, IVA.</i> <i>Nel ciclo IVAd l'Actinomicina D è sostituita da:</i> Adriamicina 40 mg/mq e.v. x 2 giorni
<i>CEVAIE</i>	<i>Composto da 3 cicli:</i> 1) CEV: Carboplatino 500 mg/mq e.v. x 1 giorno; Epirubicina 150 mg/mq e.v. x 1 giorno; Vincristina 1.5 mg/mq (max 2 mg) e.v. x 1 giorno; 2) IVA (come sopra) 3) IVE, come IVA ma con Etoposide 200 mg/mq/die x 3 giorni al posto dell'actinomicina D
<i>VTP</i>	Vincristina 1.5 mg/mq E.V. (max 2 mg) x 1 giorno Topotecan 0.75 mg/mq x 5 giorni Ciclofosfamide 250 mg/mq x 5 giorni
<i>IVADo</i>	<i>IVA (come sopra) + somministrazione concomitante di Doxorubicina</i> 30 mg/mq e.v. x 2 giorni

Tab. 9: Regimi di chemioterapia maggiormente utilizzati

Approccio terapeutico

In generale la strategia terapeutica verso il rhabdomyosarcoma prevede un approccio multidisciplinare:

- **chirurgia:** mira, dove possibile in assenza di mutilazioni chirurgiche, all'exeresi completa della lesione con margini liberi da malattia,. Per tale motivo si ricorre spesso ad un approccio chirurgico in prima battuta conservativo associato a CT e RT. Un *second look* chirurgico è previsto nel tentativo di raggiungere un'escissione

completa di masse inoperabili all'esordio dopo trattamento chemioterapico ± radioterapico.

- **radioterapia:** lo scopo della radioterapia è quello di migliorare il controllo locale del tumore nelle neoplasie inoperabili all'esordio e/o ad istologia sfavorevole e/o poco responsive al trattamento chemioterapico o per eliminare eventuali residui microscopici dopo chirurgia e chemioterapia;
- **chemioterapia:** è utilizzata per ridurre l'estensione della massa e per il controllo delle metastasi a distanza. I farmaci più comunemente utilizzati sono: vincristina, actinomicinaD, ciclofosfamide, doxorubicina, carboplatino, cisplatino, etoposide, ifosfamide. Topotecan, irinotecan, vinblastina, ciclofosfamide orale sono stati utilizzati in pazienti refrattari alla terapia standard.
- Questi farmaci sono stati variamente associati ed i regimi chemioterapici maggiormente usati sono descritti in Tabella 9.

Prognosi

I fattori prognostici più importanti sono l'istologia, l'estensione della malattia all'esordio, la sede primitiva e la risposta al trattamento.

- *Istologia:* i RMS alveolare ed i sarcomi indifferenziati hanno una prognosi peggiore rispetto al sottotipo embrionale.
- *Estensione della malattia all'esordio.* Condizionano la prognosi: le dimensioni iniziali del tumore, l'invasione locale di strutture adiacenti, l'interessamento linfonodale per i sarcomi delle estremità e per quelli paratesticolari, la presenza di erosione ossea per i RMS parameningei e la presenza di malattia metastatica.
- *Età alla diagnosi:* la prognosi peggiora con l'innalzamento dell'età alla diagnosi, anche perché questa va di pari passo con un incremento della quota relativa di rabdomiosarcomi alveolari.
- *Sede primitiva.* Correla spesso anche con l'estensione della malattia. Lesioni in sedi più profonde (retroperitoneali) si presentano alla diagnosi più spesso come malattia disseminata, mentre tumori a sede più superficiale vengono solitamente diagnosticati in epoca più precoce, quando ancora la malattia è localizzata. La localizzazione iniziale influenza anche la via di disseminazione, linfatica o ematogena. L'impossibilità di eseguire un intervento chirurgico radicale per l'invasione da parte del tumore di strutture non sacrificabili, rende la malattia prognosticamente sfavorevole. Riguardo alle singole sedi i RMS localizzati alla testa-collo, in sede parameningea, all'orbita e al tratto genito-urinario sono considerati a pro-

- gnosi favorevole. RMS localizzati al tronco e alle estremità sono a prognosi sfavorevole; quelli retroperitoneali sono in assoluto quelli a prognosi peggiore.
- *Risposta al trattamento*: i RMS scarsamente responsivi alla chemioterapia hanno una prognosi infausta; una risposta precoce e completa si correla invece con una buona prognosi.

Considerazioni terapeutiche e prognostiche nei RMS pediatrici testa e collo

Come accennato tra i fattori prognostici degli RMS pediatrici della testa e del collo è la completezza di un'eventuale resezione chirurgica. La classificazione dei rhabdomiosarcomi della testa e del collo sulla base della sede di origine è di aiuto ai fini della stratificazione prognostica e dell'impostazione del trattamento. In particolare dal punto di vista chirurgico lesioni dello scalpo e del volto, naso sinusali e della basicranio anteriore, dell'orecchio e della basicranio laterale, della parotide e della regione laterocervicale, e del tratto aerodigestivo superiore vengono approssimate per vie differenti, con diverse problematiche specifiche. L'aspetto più importante è che certamente alcuni primitivi, ad esempio quelli non parameningei, da un lato avranno maggiori possibilità di ottenere delle resezioni chirurgiche radicali (gruppo I e II) con margini negativi. In questi casi il grande sviluppo della chirurgia ricostruttiva ed in particolare dei lembi liberi micro vascolari, offre la possibilità di ampie resezioni con risultati cosmetici e funzionali accettabili. Proprio tale accettabilità degli esiti della chirurgia, che è certamente un parametro più soggettivo della reseccabilità tout court, ma che ha un impatto anche psicologico notevole soprattutto nei RMS testa/collo, rimane in molti casi alla base della decisione terapeutica che il più delle volte verte dapprima su modalità non chirurgiche.

Pertanto la chemioterapia (tabella 9) e la radioterapia sono utilizzate come trattamento primario nella maggior parte dei pazienti, pur con differenze di impostazione e conseguentemente di protocolli di trattamento tra Europa e Stati Uniti. In ogni caso la comparazione dei risultati su ampie casistiche e la standardizzazione della stadiazione e dei trattamenti hanno portato ad un indiscutibile miglioramento della sopravvivenza globale. Dal 1970 ad oggi la sopravvivenza per tutti i rhabdomiosarcomi ha conosciuto un incremento dal 25 al 70%. Per i pazienti pediatrici con RMS di tutte le sedi, la sopravvivenza a 5 anni è rispettivamente dell'89%, 86%, 69%, 30% per gli stadi I, II, III, IV. Se si considerano solo i bambini con RMS

della regione testa e collo la sopravvivenza globale oscilla tra il 74 ed il 77%, e la sopravvivenza libera da malattia tra il 58 ed il 74% a 5 anni. I trattamenti non chirurgici sono tuttavia gravati da tossicità acute e croniche. In particolare le sequele a lungo termine, nei bambini curati, li accompagneranno spesso per tutta la vita. Tali sequele possono conseguire a chemioterapia e radioterapia. Tra le sequele della radioterapia tipiche della regione testa e collo vanno segnalate, oltre al citato aumento di incidenza di neoplasie maligne, la xerostomia e la disgeusia, le stenosi esofagee, le condroradionecrosi e le osteoradionecrosi (più frequentemente della mandibola e della base del cranio), problematiche odontoiatriche, dalle parodontiti alle carie, l'ipertiroidismo, ma anche l'asimmetria facciale e ritardi di crescita dello splancnocranio, deficit cognitivi. L'inclusione dell'orbita nel campo di trattamento è associata a cataratta, retinopatia, disfunzione lacrimale, e persino cecità. Una tossicità frequente, che interessa il 75% dei pazienti in caso di esposizione della coclea ad un dosaggio significativo, è l'ipoacusia, che può essere anche secondaria ad alcuni chemioterapici.

Bibliografia essenziale

Rodeberg D., Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(1):57-62.

Breitfeld P.P., Meyer W.H. Rhabdomyosarcoma: new windows of opportunity. *Oncologist* 2005; 10(7):518-27.

Mankin H.J., Hornicek F.J. Diagnosis, classification, and management of soft tissue sarcomas. *Cancer Control* 2005;12(1):5-21.

Sturgis EM and Potter BO. Sarcomas of the head and neck region. *Curr Opin Oncol* 2003; 15:239–252.

Simon JH, Paulino AC, Smith RB, Buatti JM. Prognostic factors in head and neck rhabdomyosarcoma. *Head Neck*. 2002 May;24(5):468-73.

IL TRATTAMENTO INTERDISCIPLINARE DELLE NEOPLASIE MALIGNI NON EPITELIALI DELLE VADS

*A. Errico, G. Gadaleta Caldarola, P. Di Fazio, G. Tarantini, D. Russo,
F. Tramacere, J. Bagnoli, E. Cavallera, A.M. Cicoria, R. D'Agostino, A. De Zio,
A. Lamacchia, M. Brandi, M. Santantonio, M. Portaluri, S. Bambace*

Le neoplasie maligne non epiteliali delle VADS comprendono un gruppo molto eterogeneo di tumori la cui gestione richiede spesso l'integrazione interdisciplinare di chirurgo, radioterapista, oncologo, ematologo e medico nucleare. Al fine di semplificare la trattazione, abbiamo diviso le neoplasie in tre classi istologiche che saranno trattate separatamente: tumori di derivazione neuroectodermica, tumori di derivazione mesenchimale, tumori di derivazione emolinfopoietica.

Ruolo della radioterapia

La radioterapia (RT) ha un ruolo fondamentale nella gestione interdisciplinare delle tre classi di neoplasie sia in modalità adiuvante alla chirurgia (nelle prime due classi) o alla chemioterapia (nella terza classe) sia in modalità radicale, qualora la sede del tumore non permetta l'approccio chirurgico.

I progressi tecnologici hanno portato allo sviluppo di tecniche radioterapiche evolute come la IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e la VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) che permettono di irradiare in modo efficace regioni complesse quali le VADS, risparmiando i numerosi e delicati organi a rischio circostanti (midollo spinale, ipofisi, tronco encefalico, occhio, orecchio e ghiandole salivari); inoltre l'affinamento delle metodiche di IGRT (Image Guided Radiation Therapy) consentono di controllare in maniera millimetrica la posizione del target prima dell'erogazione delle radiazioni, con la possibilità di ridurre i campi di terapia e di conseguenza l'irradiazione degli organi sani vicini senza sottodosare la neoplasia¹. Inoltre, come dimostrano i risultati degli studi internazionali degli ultimi anni, si evidenzia un guadagno terapeutico utilizzando particelle pesanti quali protoni ed adroni, la cui cinetica di rilascio della dose ne rende ottimale l'applicazione nelle neoplasie delle VADS e, soprattutto, di quelle che presentano un coinvolgimento del basicranio¹.

Ruolo della medicina nucleare

La medicina nucleare prevede campi applicativi clinici di tipo diagnostico e terapeutico, attraverso l'utilizzo di sostanze radianti che, una volta somministrate al paziente, esercitano la propria funzione diagnostica e terapeutica grazie a meccanismi metabolici e recettoriali. Tali funzioni cliniche trovano la propria applicazione anche nelle neoplasie non epiteliali delle VADS, non tanto in relazione alla sede di localizzazione della neoplasia, quanto in relazione alla tipologia cellulare neoplastica.

1. Tumori neuroectodermici

La definizione di tumori neuroectodermici include una serie di neoplasie con caratteristiche istologiche che suggeriscono un'origine comune dalle cellule neuroectodermiche primitive. Nei paragrafi successivi viene analizzata la gestione terapeutica delle più frequenti neoplasie di derivazione neuroectodermica che richiedono un approccio interdisciplinare.

1.1 ESTESIONEUROBLASTOMA (NEUROBLASTOMA OLFATTORIO)

L'estesioneuroblastoma è una rara neoplasia embrionaria che origina dal neuroepitelio della volta delle fosse nasali e rappresenta meno del 5% di tutte le neoplasie della cavità nasale. Il tumore è stadato secondo la classificazione di Kadish: stadio A: neoplasia confinata alla cavità nasale; stadio B: neoplasia che invade le cavità nasali e i seni paranasali; stadio C: neoplasia che infiltra altre strutture oltre le cavità nasali e i seni paranasali; stadio D: neoplasia con interessamento linfonodale e metastasi a distanza. La patologia presenta una prognosi severa; la sopravvivenza a 5 anni è pari al 70% nello stadio A, 50 % nello stadio B e 40% nello stadio C^{2,3,4}.

La diagnosi precoce della neoplasia permette l'approccio chirurgico con una resezione in blocco della massa che rappresenta il gold standard ed incrementa le possibilità di guarigione. La strategia terapeutica interdisciplinare è basata sull'integrazione della chirurgia e della radioterapia. La dose di radioterapia post-operatoria è di 60 Gy in 30 frazioni, mentre, nei casi inoperabili, la dose totale è di 70 Gy, con frazionamento convenzionale. La chemioterapia (con regimi a base di platino) può essere impiegata a scopo neoadiuvante o adiuvante in associazione alla radioterapia e singolarmente nel trattamento della malattia metastatica⁵.

1.2 SARCOMA DI EWING

Il sarcoma di Ewing (SE) è un tumore a differenziazione neuroectodermica che interessa il distretto testa-collo nel 20% dei casi ed il tratto sino-nasale nel 25-30% di questi^{6,7}.

I fattori prognostici negativi più importanti per il SE comprendono: tumore di grandi dimensioni (> 8 cm o 100-200 ml), età superiore a 17 anni, LDH elevata, scarsa risposta alla chemioterapia di induzione, neoplasia inoperabile.

L'approccio consolidato a questo tipo di neoplasia è multimodale e comprende l'integrazione di chemioterapia, chirurgia e radioterapia. Nonostante l'utilizzo di trattamenti integrati, comunque, il SE rimane una neoplasia aggressiva, con sopravvivenza a cinque anni non superiore al 60%⁷.

La chemioterapia viene solitamente effettuata in modalità neoadiuvante con schemi contenenti Vincristina, Doxorubicina ed Ifosfamide o Ciclofosfamide, Dactinomicina e /o Etoposide, cui viene fatta seguire chirurgia o radioterapia esclusiva, in base alla risposta alla chemioterapia ed alla sede della neoplasia. Quando si utilizza la chirurgia o la radioterapia in prima istanza, la chemioterapia viene utilizzata in modalità adiuvante.

L'asportazione chirurgica, quando possibile, rappresenta il gold standard e deve essere effettuata con margini ampi (almeno 2-3 cm). La radioterapia adiuvante è indicata in presenza di margini chirurgici close o positivi o di scarsa risposta citoreduttiva alla chemioterapia di induzione; viene erogata con dosi comprese tra 50 e 60 Gy e determina un aumento del controllo locale e della sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia o radioterapia esclusiva. Quando non è possibile l'approccio chirurgico, si utilizza la radioterapia esclusiva che viene erogata con dosi di 45-50 Gy sul volume bersaglio con margine di almeno 3 cm e boost sulla sede di malattia fino a 55-60Gy⁸.

1.3 MELANOMA

Il melanoma mucosale (MM) è una neoplasia rara ma molto aggressiva, che interessa principalmente le vie aereodigestive superiori. Il 70-80% dei MM insorge nella cavità nasale e nei seni paranasali mentre la rimanente parte principalmente nella cavità orale⁹. Il contributo della medicina nucleare è prevalentemente diagnostico e si avvale dell'utilizzo della PET-TC con 18F-FDG, che assume un ruolo fondamentale nella stadiazione della malattia in quanto consente la visualizzazione metastatica delle lesioni nodali ed extra-nodali. Nella stadiazione linfonodale la metodica possiede valori di sensibilità pari al 95%, con specificità dell'84% ed accuratezza diagnostica del 91%¹⁰. Tali valori però sono legati a lesioni linfonodali con diametro prossimo a 1 cm; con dimen-

sioni di lesioni linfonodali pari a 6 mm la sensibilità scende all'83%, mentre per lesioni inferiori a 5 mm (potere risolutivo imaging PET) la sensibilità è del 23%. Dai dati presenti in letteratura si evince che l'imaging PET con FDG offre maggiori livelli di accuratezza per la stadiazione sistemica, piuttosto che per la stadiazione linfonodale regionale. La sensibilità per la rilevazione della metastasi extra-nodali da melanoma è pari al 79-83%, con specificità dell'85%. La metodica, inoltre, assume un impatto decisionale nella gestione del paziente con malattia avanzata (stadio III) e nel melanoma recidivante, grazie a valori di sensibilità e specificità superiori rispetto alle metodiche di imaging radiologico, con una accuratezza globale della PET pari all'81% rispetto al 52% dell'imaging convenzionale ed, inoltre, la PET con 18F-FDG ha un ruolo fondamentale nel follow up della malattia e nella ristadiazione della stessa.

La PET con 18F-FDG non può sostituire la tecnica del linfonodo sentinella nella valutazione dell'interessamento metastatico del primo linfonodo a cui afferisce il sistema linfatico proveniente dall'area di lesione; infatti, non è infrequente la presenza di micrometastasi a livello del linfonodo sentinella con difficoltà di detenzione PET a seguito delle dimensioni della lesione nodale inferiori a 5 mm. La chirurgia è la terapia primaria negli stadi III e IVA (con dissezione linfonodale latero-cervicale in quest'ultimo stadio) seguita da radioterapia adiuvante^{11,12}. L'arruolamento in studi clinici, la radioterapia e la terapia sistemica sono le opzioni negli stadi IVB e IVC (in quest'ultimo stadio anche la sola terapia di supporto). La terapia sistemica del MM è simile a quella del melanoma cutaneo e comprende l'immunoterapia (Interferone, Interleuchina-2, Ipilimumab), chemioterapia (Dacarbazina, Temozolomide, Fotemustina) e terapia biologica (Vemurafenib, Dabrafenib). Gli inibitori del c-KIT come l'Imatinib possono essere utilizzati nei pazienti con MM che presentano mutazioni specifiche del c-KIT (esone 11 e 13). Raramente nel MM è presente la mutazione del BRAF (V600) che consente l'utilizzo del Vemurafenib, a differenza del melanoma cutaneo. L'elevata e rapida capacità metastatizzante, aggiunta alla scarsa radioresponsività, giustificano l'utilizzo della radioterapia principalmente nel trattamento palliativo delle metastasi cerebrali ed ossee, che vengono trattate con regimi ipofrazionati quali 30 Gy in 10 frazioni, 20 Gy in 5 frazioni e 8 Gy in singola frazione (quest'ultimo indicato nella radioterapia antalgica dei pazienti defedati). Nel trattamento delle lesioni cerebrali dei pazienti oligometastatici, oltre all'irradiazione panencefalica tradizionale, può trovare indicazione l'impiego di tecniche speciali quali la radioterapia stereotassica e la radiochirurgia. La prognosi rimane infausta e legata alla profondità di invasione della lesione primitiva¹³.

2. Tumori mesenchimali

I tumori di derivazione mesenchimale comprendono sarcomi con varie caratterizzazioni istologiche che possono presentarsi con bassa frequenza a livello dei distretti delle VADS. Sono malattie radio e chemio-resistenti per cui l'approccio terapeutico principale è rappresentato dall'intervento chirurgico cui viene solitamente fatta seguire la radioterapia adiuvante con dosi di 50-55 Gy in caso di margini negativi, dosi ≥ 60 Gy in caso di margini close o positivi, dosi ≥ 70 Gy in caso di malattia inoperabile o di residuo post-chirurgico macroscopico. La terapia sistemica può essere associata alla radioterapia nei trattamenti con finalità radicale o neoadiuvante alla chirurgia. Di seguito, viene analizzata singolarmente la gestione terapeutica interdisciplinare di alcune neoplasie di derivazione mesenchimale con aspetti peculiari.

2.1 EMANGIOPERICITOMA (TUMORE FIBROSO SOLITARIO)

L'emangiopericitoma origina dai periciti che contribuiscono alla formazione della parete dei capillari e regolano il calibro, il flusso e la permeabilità dei capillari^{14,15}. Costituisce il 3-5% dei sarcomi e l'1% dei tumori vascolari. La sua localizzazione nel distretto cervico-cefalico ha una incidenza del 15-30% ed è localizzato più frequentemente a livello delle seguenti sedi: orbita, cavità nasale, cavo orale, mandibola, parotide, spazio parafaringeo, spazio masticatorio e forame giugulare¹⁵. Data la storia naturale della malattia, caratterizzata da scarsa incidenza di recidive locali o di metastasi a distanza, l'escissione locale con ampi margini rappresenta l'opzione terapeutica di scelta¹⁴. La radioterapia postoperatoria viene riservata a casi selezionati, qualora vengano individuati dei fattori di rischio di recidiva. In particolare, sebbene in letteratura non ci siano risultati definiti, gli ultimi studi suggeriscono che il trattamento radioterapico possa avere un ruolo importante soprattutto nelle resezioni parziali, nelle recidive di malattia locali o a distanza e nelle neoformazioni inoperabili. La neoplasia è relativamente radioresistente per cui la dose richiesta per il controllo locale della malattia è di 75-90 Gy, sebbene l'uso della radioterapia esclusiva sia molto controverso in considerazione dei modesti risultati riportati in letteratura; essa viene utilizzata prevalentemente in modalità postoperatoria e, in tal caso, la dose utilizzata è di 60-65 Gy con frazionamento convenzionale. I campi di irradiazione comprendono il letto tumorale con un margine di almeno 5 cm per ridurre il rischio delle recidive marginali¹⁶. La chemioterapia può avere un ruolo sia in fase neoadiuvante che adiuvante; i farmaci più utilizzati sono le Antracicline e l'Ifosfamide, che, come riportato in alcune casistiche internazionali, hanno indotto risposte complete o parziali nel 50% dei casi¹⁷. In questo istotipo, una particolare

attività è stata dimostrata anche da altri chemioterapici (Temozolomide) e farmaci biologici (Sunitinib, Cediranib, Bevacizumab)¹⁸.

La medicina nucleare attraverso la PET-TC con 18F-FDG non offre un contributo significativo e il suo utilizzo non ha assunto un rilievo di solidità nella letteratura scientifica disponibile. Sviluppi migliori potrebbero essere desunti dall'utilizzo della PET con 68Gallio-DOTATATE (analogo della somatostatina marcata) poiché questo raro tumore mesenchimale può esprimere una significativa popolazione recettoriale per la somatostatina, che potrebbe aprire nuovi varchi per terapie radiometaboliche eseguibili con la somministrazione di analoghi della somatostatina marcati con ittrio⁹⁰¹⁹.

2.2 RABDOMIOSARCOMA

La localizzazione nel distretto cervico-cefalico di questa neoplasia si presenta soprattutto nell'età infantile e riconosce, spesso, una base disontogenetica (sarcoma embrionale). Le localizzazioni non orbitarie si distinguono in parameningee (rinofaringe, seni paranasali, orecchio medio, fossa pterigoidea e fossa infratemporale) e non parameningee (parotide, cavo orale, laringe, orofaringe, guancia e cuoio capelluto)²⁰. Come per altre neoplasie mesenchimali, anche nel caso del Rbdomiosarcoma, il reale contributo della PET-TC con 18F-FDG non è ben chiaro, anche se la metodica negli ultimi dieci anni ha avuto un progressivo utilizzo soprattutto nelle forme pediatriche. In questa tipologia di pazienti, la PET-TC con fluorodesossiglucosio, risulta più accurata dell'imaging radiologico convenzionale nell'identificazione delle lesioni linfonodali, ossee e midollari, ponendosi come una prestazione diagnostica utile per la stadiazione di malattia²¹.

Nei pazienti con rbdomiosarcoma embrionale sottoposti ad una resezione completa con margini negativi, la radioterapia postoperatoria non è indicata poiché non è stato dimostrato un aumento del controllo locale. La radioterapia è indicata, invece, in tutti i casi di malattia residua sia microscopica che macroscopica (stadi II-IV della stadiazione chirurgica dell'Intergroup Rhabdomiosarcoma Group)²². Per quanto riguarda gli aspetti tecnici della radioterapia, un adeguato volume di irradiazione comprende la sede iniziale della neoplasia, il letto operatorio e le eventuali sedi di biopsia con 2 cm di margine. In caso di localizzazione parameningea, i campi di trattamento includono anche le meningi adiacenti. Nell'ambito di un trattamento multimodale, nei pazienti del gruppo IIA la dose di 36 Gy può essere sufficiente a controllare la malattia, mentre nei pazienti dei gruppi IIB-C vengono prescritte dosi di 41.4 Gy in frazioni da 1.8 Gy. Il controllo della malattia macroscopica richiede dosi di 50.4-55.8 Gy. In bambini con residuo macroscopico di malattia è stato studiato

anche il regime iperfrazionato (1.1 Gy due volte al giorno sino a 59.4 Gy). La brachiterapia interstiziale potrebbe in alcuni casi essere presa in considerazione come boost dopo la radioterapia a fasci esterni. Nell'ambito dell'integrazione interdisciplinare, la chemioterapia può essere utilizzata in modalità neoadiuvante alla chirurgia o per il controllo delle metastasi a distanza. Le forme non pleomorfe del rhabdomyosarcoma (alveolare ed embrionale), a differenza del rhabdomyosarcoma pleomorfo (dell'adulto), prevedono regimi di chemioterapia diversi dagli altri sarcomi dei tessuti molli (Vincristina, Dactinomicina e Ciclofosfamide oppure Vincristina, Doxorubicina e Ciclofosfamide alternati o meno ad Ifosfamide e Etoposide oppure Vincristina, Doxorubicina ed Ifosfamide)²³.

2.3 SARCOMA DI KAPOSÌ

Il sarcoma di Kaposi (KS) è una lesione vascolare a basso grado di malignità associata all'infezione da Herpes Virus 8 (HHV8). Generalmente è multifocale, con localizzazioni più frequentemente mucocutanee (cute delle estremità inferiori, del volto, del tronco, dei genitali e della mucosa orofaringea). Può presentare, inoltre, coinvolgimento linfonodale e viscerale (tratto respiratorio e tratto gastrointestinale), soprattutto in pazienti immunocompromessi, affetti da AIDS. Le localizzazioni mucosali si manifestano nel 5% dei KS e due terzi di queste interessano il distretto cervico-cefalico. La sede più frequente è l'orofaringe, seguita da cavità orale, laringe e seni paranasali²⁴. Il coinvolgimento laringeo è stato riportato soprattutto in pazienti affetti da HIV²⁵. Il trattamento di queste neoplasie prevede l'irradiazione a basse dosi, la chemioterapia intralesionale o l'ablazione con il laser. In caso di malattia disseminata è indicata la chemioterapia sistemica.

Nei pazienti HIV negativi, il trattamento radioterapico delle lesioni cutanee viene effettuato con campi di elettroni da 4-6 MeV che includono la lesione con 1.5-2 cm di margine; in caso di lesioni rilevate o a placca è consigliabile utilizzare energie più alte. Per le localizzazioni mucosali di piccole dimensioni del distretto cervico-cefalico, la dose di 30 Gy in 15 frazioni sembra indurre la risposta completa nell'85% dei casi; in pazienti con condizioni generali scadenti o con lesioni estese è stata utilizzata la dose di 8 Gy in unica frazione. Nei pazienti HIV positivi la radioterapia viene utilizzata esclusivamente con finalità palliativa in caso di dolore, ulcerazione, sanguinamento, e dispnea; per questi trattamenti, generalmente, la dose utilizzata è di 8 Gy in unica frazione. Per quanto concerne la chemioterapia, attualmente, il farmaco registrato per la terapia sistemica del Sarcoma di Kaposi HIV-correlato è la Doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), sebbene anche il Paclitaxel abbia dimostrato attività negli angiosarcomi²⁶.

La PET-TC consente la visualizzazione delle lesioni da SK in pazienti HIV positivi e HIV negativi. L'accumulo del radiomarcato positronico è legato all'elevata attività metabolica delle lesioni da Sarcoma di Kaposi. In letteratura non sono presenti studi su campioni statisticamente significativi che possano consentire l'assunzione di dati sull'accuratezza diagnostica della metodica.

2.4 ANGIOFIBROMA

L'angiofibroma viene diagnosticato soprattutto nell'età adolescenziale e si localizza più frequentemente nel rinofaringe e nelle fosse nasali per contiguità. La radioterapia ha un ruolo complementare alla chirurgia, soprattutto quando non è possibile ottenere la radicalità chirurgica, per la precoce estensione intracranica della malattia. L'utilizzo di dosi adeguate di radioterapia, erogate con tecnica conformazionale, ha dato dei risultati incoraggianti in termini di controllo locale anche nelle casistiche comprendenti malattie localmente avanzate. Le dosi raccomandate sono comprese tra 30 Gy in 15 frazioni e 50 Gy in 24-28 frazioni, preferibilmente con tecniche ad intensità modulata, che consentono di ridurre la dose alle strutture della base cranica (ipofisi, occhio, cristallino, nervi cranici), soprattutto in considerazione della giovane età della maggior parte dei pazienti.

3 Tumori emolinfopoietici

3.1 LINFOMI NON HODGKIN DEL TRATTO AERO-DIGESTIVO SUPERIORE

Per linfoma non Hodgkin (LNH) si intende un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema linfatico caratterizzato da un'abnorme proliferazione di cloni di linfociti B, T o entrambi. A differenza del linfoma di Hodgkin (LH), è più diffuso nell'età adulta, ha un'età mediana di presentazione fra i 55 e i 65 anni e un'incidenza maggiore nel sesso maschile²⁷. I linfomi non Hodgkin sono neoplasie linfoidi caratterizzate da istotipi diversi e dalla tendenza a coinvolgere anche organi e tessuti che fisiologicamente non presentano elementi linfoidi nella loro struttura. I linfomi che hanno una sede primitiva extranodale sono il 20-30% del totale; le sedi più colpite sono il tratto gastrointestinale ed il distretto testa-collo (cavo orale, seni paranasali, faringe e laringe)²⁸. Questi ultimi, più spesso, colpiscono soggetti anziani (età superiore a 60 anni) ed approssimativamente l'80% è costituito da cellule B con una predominanza del tipo diffuso a grandi cellule, seguito dal linfoma follicolare, sia nelle sedi nodali che in quelle extranodali. I linfomi non Hodgkin della cavità orale non sono frequenti

e possono originare dal tessuto linfoide della mucosa (anello del Waldeyer) o costituire infiltrazione di tessuto non linfoide. Il sito più frequente sono le tonsille palatine (55% dei casi di linfomi del cavo orale), seguito da palato (30% dei casi), mucosa geniena (2% dei casi), lingua (2% dei casi), pavimento della bocca (2% dei casi) e trigono retromolare (2% dei casi). Dal punto di vista clinico, i LNH si manifestano con una tumefazione asintomatica, spesso associata ad una ulcerazione della mucosa. Il linfoma primitivo della laringe è estremamente raro, rappresentando meno dell'1% di tutte le neoplasie laringee e si localizza prevalentemente nella regione sovraglottica poichè quest'area contiene follicoli linfatici. I tipi istologici maggiormente rappresentati sono il LNH a grandi cellule B ed il MALT. È più frequente in pazienti con età uguale o superiore a 70 anni, con uguale distribuzione fra maschi e femmine. Si presenta con sintomi del tutto simili a quelli delle altre neoplasie laringee: disfonia, disfagia, stridore, sintomi sistemici come febbre e perdita di peso. In alcuni casi può presentarsi con una dispnea ingravescente che può rendere necessaria la tracheotomia urgente. Nell'iter diagnostico, un ruolo importante riveste la PET-TC con 18F-FDG, che rispetto all'imaging convenzionale radiologico, presenta alcuni vantaggi: la possibilità di avere nell'immagine total body la rappresentazione sintetica della diffusione di una malattia multifocale quale è il LNH; l'elevato rapporto tra l'uptake della lesione e il fondo che rende facilmente individuabile la lesione; la corretta localizzazione anatomica attraverso la fusione dell'immagine molecolare (PET) con quella anatomica (TAC), con la possibilità di rilevare lesioni anche di piccole dimensioni. La PET cambia la stadiazione in un range compreso tra l'8% e il 44% dei pazienti con LNH e induce un cambiamento di strategia terapeutica nel 15-62% dei casi. L'uso di PET-TC possiede valori di sensibilità e specificità maggiori rispetto alla sola TAC sia nella stadiazione che nella ristadiazione del linfoma (in particolare per il coinvolgimento d'organo)^{29,30}. Nelle localizzazioni linfonodali di LNH, la PET con FDG ha dimostrato di possedere un'elevata sensibilità per la rilevazione dei linfonodi interessati da malattia (compresa tra il 62% e il 100%, nei vari studi presenti in letteratura) ed è in grado di rilevare lesioni (nodali ed extra-nodali) non identificabili con l'imaging convenzionale^{31,32}. Per quanto riguarda la strategia terapeutica, negli stadi iniziali, laddove l'istotipo sia non aggressivo e la malattia prognosticamente favorevole, nei pazienti giovani ed anziani non *frail*, l'approccio terapeutico tradizionale è sempre stato la radioterapia esclusiva effettuata sulle sedi di esordio della malattia (involved field) con una dose totale di 24-36 Gy³³. Per i tipi istologici aggressivi, indipendentemente dallo stadio, dagli score sistem prognostici, in pazienti giovani, adulti e anziani non *frail*, le linee guida internazionali prevedono attualmente la somministrazione di 6 cicli di

immuno-chemioterapia, prevalentemente secondo lo schema R-CHOP (Rituximab, Ciclofosfamide, Doxorubicina, Vincristina e Prednisolone); il solo classico CHOP può essere riservato ai linfomi che originano da cellule T³⁴. In caso di residuo di malattia PET captante o di malattia iniziale bulky, si fa seguire la radioterapia di consolidamento con dosi comprese fra i 30 e i 40 Gy sulla sede iniziale. Nel follow-up, l'imaging PET consente la valutazione della recidiva di malattia linfomatosa, la differenziazione tra esito cicatriziale e tessuto linfomatoso metabolicamente attivo ed il monitoraggio della risposta alla terapia con significativo potere predittivo sull'esito della terapia³⁵.

3.2 EXTRANODAL NATURAL KILLER/ T-CELL LYMPHOMA NASAL TYPE (ENKTL)

Con questo termine si individua un distinto sottotipo di LNH che fa riferimento a proliferazioni clonali di linfociti citotossici tipo natural killer (NK) o, più raramente, tipo T, con caratteristiche clinico-patologiche peculiari, i quali si sviluppano come tumori destruenti che causano la necrosi delle strutture ossee e dei tessuti molli, ed hanno principalmente una progressione loco-regionale. Tale forma di linfoma interessa principalmente le cavità nasali, le orbite, i seni mascellari ed il palato, mentre più raramente si presenta in altre sedi extranodali come la cute, i testicoli, i polmoni o il tratto gastrointestinale. Spesso il virus di Epstein Barr (EBV) è isolato nelle cellule di questa neoplasia ma un suo ruolo preciso nella eziologia della stessa non è stato completamente definito. La neoplasia colpisce soprattutto i maschi di età compresa tra i 50 e i 60 anni³⁶. Nonostante si presenti nella maggior parte dei casi come una malattia localizzata, il NK/TCL è una malattia aggressiva a cattiva prognosi, con un tasso di sopravvivenza globale a 5 anni inferiore al 50%.

Importanti fattori di rischio sono rappresentati dall'età superiore a 60 anni, presenza di sintomi B, ECOG PS ≥ 2 , LDH elevato, coinvolgimento linfonodale, invasione loco-regionale (cute o osso), elevato Ki-67, titolo di EBV-DNA $\geq 6,1 \times 10^7$ copie/mL². La presenza di alcuni di questi fattori peggiora sensibilmente la prognosi anche nei pazienti con malattia in stadio I. Diversi studi hanno valutato il ruolo della PET-TC con 18F-FDG nella stadiazione del linfoma nasale tipo NK / T-cell. rispetto ai metodi convenzionali (esame fisico, TC con mdc, biopsie delle localizzazioni primarie e del midollo osseo), evidenziandone una sensibilità significativamente migliore nell'individuazione di lesioni maligne e permettendo una più corretta pianificazione dell'iter terapeutico³⁷.

Nella malattia in stadio I senza fattori di rischio è indicato il trattamento radioterapico esclusivo con dose ≥ 50 Gy, cui può seguire un boost di 5-10 Gy sull'eventuale residuo tumorale³⁸. Nello stadio I con fattori di

rischio e nello stadio II si utilizzano protocolli integrati di chemio-radioterapia (CT-RT) in modalità concomitante o sequenziale che determinano un aumento della sopravvivenza rispetto alla radioterapia esclusiva. I protocolli di RT-CT concomitante prevedono l'erogazione di 50 Gy di radioterapia associata a 3 cicli di chemioterapia con regimi contenenti farmaci quali Cisplatino ed Ifosfamide come il DeVIC (Desametasone, Etoposide, Ifosfamide e Carboplatino) oppure il VIPD (Etoposide, Ifosfamide, Cisplatino e Desametasone) o il DHAP (Citosina Arabinoside, Cisplatino, Desametasone)³⁹. I protocolli di RT-CT sequenziale prevedono la somministrazione di chemioterapia di prima linea come lo schema SMILE (Desametasone, Metotrexate, Ifosfamide, Pegaspargasi ed Etoposide) o VIPD cui segue la radioterapia sulla malattia residua con dose globale di 45-50 Gy. Negli stadi avanzati è indicata la chemioterapia cui si può associare la radioterapia con finalità palliativa o di consolidamento in caso di risposta completa.

3.3 PLASMOCITOMA EXTRAMIDOLLARE

Il plasmocitoma è un raro tumore che deriva dalla proliferazione neoplastica delle plasmacellule e si riscontra a livello osseo nell'80% dei casi e nei tessuti molli (plasmocitoma extramidollare) nel restante 20%⁴⁰. Il plasmocitoma extramidollare (PE) rappresenta il 4% di tutte le neoplasie ematologiche e circa l'80% dei casi si localizza nella sottomucosa delle vie aerodigestive superiori, interessando la cavità nasale, i seni paranasali, la fossa tonsillare e la cavità orale⁴¹. Rappresenta meno dell'1% di tutte le neoplasie del distretto testa collo⁴² e si presenta soprattutto in pazienti di sesso maschile, con un'età mediana all'esordio di 55-60 anni. L'eziologia è sconosciuta ma si ritiene che l'inalazione di irritanti e fattori virali possano rappresentarne i principali fattori predisponenti. La maggior parte dei pazienti manifesta epistassi, rinorrea o ostruzione nasale⁴³. La sede del tumore, il grading, le dimensioni della lesione e lo stadio influenzano la sopravvivenza globale (OS) dei pazienti affetti da PE che nel complesso è una malattia a prognosi abbastanza favorevole, con OS a 5 e 10 anni pari al 75-80% e 55%, rispettivamente. La PET-TC con 18F-FDG permette di identificare questo tipo di neoplasia grazie all'elevata attività metabolica della stessa che rende l'uptake del radiomarcato positronico estremamente significativo. Comunque i dati di letteratura sono assolutamente scarni, non consentendo una valutazione relativa all'accuratezza della metodica medico nucleare. La chirurgia e la radioterapia sono i principali trattamenti nel plasmocitoma extramidollare del testa-collo⁴⁴. Nel caso di lesioni di piccole dimensioni radicalmente asportabili è da privilegiare l'opzione chirurgica cui comunque si fa seguire la radioterapia adiuvante in presenza di margini positivi o close; per le lesioni

di grandi dimensioni (> 5-7cm) è solitamente indicata la radioterapia adiuvante. Nei pazienti con malattia inoperabile, per dimensioni o sede della neoplasia, viene effettuata la radioterapia esclusiva. La radioterapia garantisce sia un eccellente controllo loco-regionale del tumore sia una prolungata sopravvivenza poiché la neoplasia è altamente radiosensibile⁴³ e viene erogata con una dose di 40-45 Gy in modalità adiuvante e 50 Gy in modalità radicale, con frazionamento giornaliero di 2 Gy. La chemioterapia deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica solo nel caso di coinvolgimento linfonodale laterocervicale⁴⁵.

Bibliografia

1. Bhide SA., Nutting CM. Recent advances in radiotherapy. *BMC Medicine* 2010;8:25
2. Tramacere F., Bambace S., et al. Esthesioneuroblastoma treated with external radiotherapy. Case report. *Acta otorhinolaryngol Ital* 2008;(4):215-7
3. Gruber G., Laedrach K., et al. Esthesioneuroblastoma: Irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:486-490
4. Chao KSC., Kaplan C., et al. Esthesioneuroblastoma: The impact of treatment modality. *Head Neck* 2001;23:749-757
5. Gavriel H., McArthur G., Sizeland A., et al. Review: mucosal melanoma of the head and neck. *Melanoma Res* 2011;21(4):257-66
6. Raney RB, Asmar L, Newton WA Jr et al. "Ewing's sarcoma of soft tissue in childhood. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study" 1971-1991. *J Clin Oncol* 15: 574-582
7. Lane S, Ironside JW (1990) "Extraskeletal Ewing's sarcoma of the nasal fossa". *J Laryngol Otol* 104:570-573
8. Natale R, Thariat J et al. Conservative multimodal management of a primitive neuroectodermal tumor of the thyroid. *Rare Tumors* 2013; 5:75-78
9. Agrawal S., Kane JM 3rd., et al. The benefits of adjuvant radiation therapy after therapeutic lymphadenectomy for clinically advanced, high-risk, lymph node-metastatic melanoma. *Cancer* 2009;115(24):5836-44
10. Kumar R, et al. Fluorodeoxyglucose-PET in the management of malignant melanoma. *Radiol Clin N Am* 2005;43:23-33
11. Guo J., Si L., et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol* 2011;29(21):2904-9
12. Turri-Zanoni M., Medicina D., et al. Sinonasal mucosal melanoma: Molecular profile and therapeutic implications from a series of 32 cases. *Head Neck* 2013;35(8):1066-77
13. Bachar G., Loh KS., et al. Melanomas of the head and neck: experience of the Princess Margaret Hospital. *Head Neck* 2008;30(10):1325-31
14. Tsirevelou P., Chlopsidis P., et al. Hemangiopericytoma of the neck. *Head and Face Medicine* 2010;6:23-27
15. Fareed MM., Al Amro ASM., et al. Parapharyngeal space hemangiopericytoma treated with surgery and postoperative radiation: a case report. *Head & Neck Oncology* 2012;4:10-13
16. Stavas M., Shinohara E.T., Perkins S.M. Treatment Approach and Outcomes in Patients With Extracranial Hemangiopericytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(3S):S659-S66
17. Mira JG., Chu FC., Fortner JG. The role of radiotherapy in the management of malignant hemangiopericytoma: report of eleven new cases and review of the literature. *Cancer* 1977;39:1254-1259

18. George S., Marriam P., et al. Multicenter phase II Trial of Sunitinib in the Treatment of Nongastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27:3154-3160
19. Parghane RV e al. 68Ga DOTATATE PET/CT Imaging of a Solitary Fibrous Tumor of the Nasopharynx. *Clinical Nuclear Medicine* 2013;22.Epub ahead of print
20. Chao C., Perez C., Brady L.W. *Radiation Oncology Management and Decisions* 2010;759
21. Federico SM, Spunt SL, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60(7):1128-34
22. Terezakis S.A., Wharam M.D. Radiotherapy for Rhabdomyosarcoma: Indications and Outcome. *Clinical Oncology* 2013;25:27-35
23. Sultan I., Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10(8):1285-301
24. Thariat J., Kirova Y., et al. Mucosal Kaposi sarcoma, a Rare Cancer Network study. *Rare Tumors* 2012;4:e49
25. Pantanowitz L., Dezube B.J. Kaposi sarcoma in unusual locations. *BMC cancer* 2008;8:190-198
26. Penel N., Bui B.N., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-5274
27. Gunjan H. Shah., Sajid Khan Panwar et al. Isolated primary extranodal lymphoma of the oral cavity: a series of 15 cases and review of literature from a tertiary care cancer centre in India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2011;32(2):76-81
28. Gospodarowicz MK., Sutcliffe SB. The extranodal lymphomas. *Semin Radiat Oncol* 1995;5:281-300
29. Romer W, et al. Positron emission tomography in diagnosis and therapy monitoring of patients with lymphoma. *Clinical Positron Imaging* 1998;1(2):101-110
30. Moog F, et al. Extranodal malignant lymphoma: Detection with FDG PET versus CT. *Radiology* 1998;206:475-481
31. Jerusalem G, et al. Whole-body positron emission tomography using 18-F-Fluorodeoxyglucose for post-treatment evaluation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma has higher diagnostic and prognostic value than classical conventional tomography scan imaging. *Blood* 1999;94 (2):429-433
32. Feeney J, et al. Characterization of T-cell lymphomas by FDG PET/CT. *AJR* 2010;195: 333-340
33. Dreyling M., Ghielmini M., et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(6):59- 63
34. Tilly H., et al. Diffuse Large B cell Lymphoma: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncology* 2012;23(suppl 7):78-82
35. Itti E, et al. Improvement of early 18F-FDG PET interpretation in diffuse large B-cell lymphoma: importance of the reference background. *J Nucl Med* 2010;51:1857-1862
36. Margarida L. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;8:95
37. Margarida L. Aggressive mature natural killer cell neoplasms: from epidemiology to diagnosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013;8:95

38. Li YX., et al. Radiotherapy alone with curative intent in patients with stage I extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma. *Int. J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;1;82 (5):1809-15
39. Kim SJ., et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6027-32
40. Chao C., Perez C., Brady L.W. *Radiation Oncology Management Decisions*. 2010;681-687.
41. Maheshwari R., et al. Extradural plasmacytoma masquerading as chalazion. *Orbit* 2009;28(2-3):191-3
42. Belić B., et al. Nasal septum extradural plasmacytoma. *Vojnosanit Pregl* 2013;70(2):221-4
43. Mohamad J.A. , et al. Extradural Plasmacytoma of the Nasal Cavity Report of Three Cases With Review of the Literature. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2013;15(4):363-6
44. Liu TR., et al. Extradural plasmacytoma in the head and neck: a report of 10 cases and literature review. *Ai Zheng* 2005;24(6):714-7
45. Ge S., et al. Clinical analysis on extradural plasmacytoma in the upper airway. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2013;27(5):227-30

torgraf ■

Finito di stampare nel mese di Aprile 2014
presso lo stabilimento tipolitografico della **torgraf**
S.P. 362 km. 15,300 - Zona Industriale - 73013 **GALATINA** (Lecce)
Telefono +39 0836.561417 · Fax +39 0836.569901
e-mail: stampa@torgraf.it