



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**

Presidente: DOMENICO CUDA

IL CARCINOMA ADENOIDO-CISTICO NEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

a cura di

Mohssen Ansarin

torgraf

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: DOMENICO CUDA

IL CARCINOMA ADENOIDO-CISTICO NEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

a cura di
Mohssen Ansarin

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

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

IL CARCINOMA ADENOIDO-CISTICO NEL DISTRETTO CERVICO-FACCIALE

a cura di

Mohssen Ansarin

Direttore Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano



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

PREFAZIONE

Nonostante sia relativamente raro, il carcinoma adenoido-cistico delle ghiandole salivari è un tumore di grande interesse per il chirurgo della testa e del collo. Destruente e dal comportamento biologico spesso imprevedibile, esso è unanimemente considerato difficile da trattare. È nota ad esempio la sua elevata tendenza alla recidiva a dispetto di escisioni radicali o di radioterapia a elevate dosi. Eppure questo tumore ha un comportamento clinico paradossale; la sua evoluzione è lenta e la sopravvivenza nel medio periodo è buona anche in caso di recidiva o di ripetizioni a distanza. Questo comportamento paradossale alimenta la discussione sulla migliore strategia terapeutica sia nei casi di prima diagnosi sia nelle persistenze o nelle ricadute della malattia. Le controversie sono rese critiche dal frequente coinvolgimento di strutture nervose o vascolari il cui trattamento “radicale” inevitabilmente comprometterebbe la qualità di vita dei pazienti. In altri termini il trattamento di questo tumore è un vero “hot topic” dell'oncologia cervico-cefalica e l'assenza di significativi studi clinici controllati rende discutibili le diverse strategie proposte.

Eppure la diffusione di approcci mini invasivi, la maturata conoscenza sui marcatori biologici e l'introduzione di nuove modalità di radioterapia stimolano la revisione dell'argomento. Mohssen Ansarin non è rimasto insensibile a questa necessità e ha avuto l'idea di fare il punto sugli argomenti critici della “galassia-carcinoma adenoido-cistico”. Non si tratta certo di un argomento di nicchia giacché esso coinvolge tutti i possibili distretti della nostra specialità. Avvalendosi della cooperazione dei maggiori esperti nazionali, Ansarin ha realizzato una rassegna esauriente e aggiornata che copre storia, fattori di rischio, biologia, genetica e indicatori prognostici. Ampi spazi sono dedicati alla stadiazione per immagini, alla citologia e all'istologia. Il trattamento chirurgico è affrontato in maniera analitica per singolo distretto. Uno spazio specifico è dedicato alla controversa gestione del nervo facciale sia in termini di stadiazione preliminare sia di gestione e recupero funzionale. Ampio spazio è dato alle terapie non chirurgiche, in particolare alla radioterapia e alle sue recenti evoluzioni così come ai suoi effetti collaterali. Infine è estensivamente trattato il tema del follow-up e del supporto al paziente e alla famiglia.

Vi sono molte buone ragioni per ritenere che il lavoro di Ansarin e collaboratori possa costituire un utile strumento di consultazione per quanti, giovani specialisti o chirurghi esperti, si trovino a gestire pazienti affetti da questa “speciale” neoplasia. Il volume arricchisce in maniera significativa la serie dei quaderni di aggiornamento dell’AOOI. A nome di tutta l’Associazione desidero ringraziare l’Autore e i suoi collaboratori per l’impegno profuso nella realizzazione dell’opera.

Domenico Cuda

INTRODUZIONE

Il carcinoma adenoide-cistico (ACC) è una rara neoplasia delle ghiandole salivari, a lenta crescita e tendenza a recidivare loco-regionalmente o a distanza anche dopo anni dal trattamento.

ACC si manifesta prevalentemente nel distretto cervico-facciale e presenta varianti cliniche ed istologiche diverse per comportamento ed aggressività biologica. Nel secolo scorso l'ACC veniva trattato prevalentemente dai chirurghi perché considerato poco radio- e chemio-sensibile. Nell'ultimo decennio abbiamo acquisito specifiche conoscenze su cancerogenesi, comportamento biologico e modalità di diffusione di questa neoplasia grazie allo studio della genetica e della biologia molecolare. L'introduzione nella pratica clinica di nuovi sofisticati strumenti diagnostici ci consente di ottenere informazioni molto precise sulla estensione locale e regionale dell'ACC. L'evoluzione della diagnostica patologica molecolare, citologica ed istologica consente di caratterizzare biologicamente la neoplasia e fornisce informazioni non solo morfologiche, utili alla programmazione terapeutica. L'identificazione di nuovi farmaci e l'introduzione di efficaci tecnologie radioterapiche (IMRT, cyberknife, adroterapia) hanno completamente modificato le indicazioni terapeutiche tradizionali con risultati oncologici ottimali e minime sequele terapeutiche.

L'incidenza dell'ACC nella popolazione è bassa e difficilmente i singoli professionisti hanno l'opportunità di osservare e seguire nell'arco della loro vita professionale un numero di ACC tale da sviluppare un expertise a tutto campo per curare in modo ottimale questi pazienti.

Per questo motivo ho ritenuto di proporre all'AOOI la realizzazione di questo volume nel quale gli specialisti che quotidianamente affrontano le problematiche diagnostiche e terapeutiche dell'ACC hanno trasmesso la loro personale esperienza offrendo un panorama aggiornato, completo e multidisciplinare che ritengo utile a tutti coloro che debbono gestire i pazienti affetti da ACC. Ringrazio tutti coloro che hanno collaborato alla stesura dei singoli capitoli, che disegnano un quadro aggiornato delle modalità diagnostiche e terapeutiche in uso nei più importanti centri italiani di riferimento per questa patologia. Un particolare ringraziamento al Presidente AOOI con tutto il consiglio direttivo che ne hanno favorito la realizzazione.

Mohssen Ansarin

AUTORI

Accorona Remo

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università degli Studi di Brescia, Brescia

Alfieri Salvatore

Unità di Oncologia Medica tumori testa-collo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Allevi Fabiana

Cattedra e UO Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale
Ospedale S. Paolo - Università degli Studi di Milano

Anelli Andrea

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Ansarin Mohssen

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Alterio Daniela

Divisione di Radioterapia
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Antonelli Antonino Roberto

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università di Brescia, Brescia

Baggi Federica

Divisione di Fisioterapia
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Barizzi Jessica

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Benazzo Marco

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa e collo
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Bergamini Cristiana

Unità di Oncologia Medica tumori testa-collo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Bertino Giulia

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa e collo
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Bertolin Andy

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto, Vittorio Veneto

Biglioli Federico

Cattedra e UO Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale
Ospedale S. Paolo - Università degli Studi di Milano

Bignami Maurizio

Clinica Otorinolaringoiatria
Università dell'Insubria, Varese

Bonora Maria

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)
Pavia

Bussi Mario

Reparto di Otorinolaringoiatria, Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute, Milano

Casiraghi Monica

Divisione di Chirurgia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Castelnuovo Paolo

Clinica Otorinolaringoiatria
Università dell'Insubria, Varese

Cau Maria Chiara

Unità di Oncologia Medica tumori testa-collo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Chiesa Fausto

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Chiocca Susanna

Dipartimento di Oncologia Sperimentale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Conte Giorgio

Scuola di Specializzazione di Radiologia
Università degli Studi di Milano

Costa Michele

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Cristalli Giovanni

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

De Fiori Elvio

Divisione di Radiologia
IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Denaro Nerina

Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

Ferrelì Fabio

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Fossati Piero

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)
Pavia

Fulciniti Franco

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Garotta Matteo

Otorinolaringoiatria, Dipartimento testa e collo
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Giugliano Gioacchino

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Ionna Franco

Struttura Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale e ORL
Istituto Nazionale Tumori di Napoli “Fondazione G. Pascale”, Napoli

Karligkiotis Apostolos

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università dell’Insubria, Varese

Lepanto Daniela

Divisione Anatomia Patologica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Lepera Davide

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università dell’Insubria, Varese

Licitra Lisa

Unità di Oncologia Medica tumori testa-collo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Lionello Marco

Dipartimento di Neuroscienze DNS, Sezione di Otorinolaringoiatria
Università di Padova, Padova

Locati Laura

Unità di Oncologia Medica tumori testa-collo
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Lombardi Davide

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università degli Studi di Brescia, Brescia

Longo Francesco

Struttura Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale e ORL
Istituto Nazionale Tumori di Napoli “Fondazione G. Pascale”, Napoli

Lucioni Marco

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto, Vittorio Veneto

Maffini Fausto

Divisione Anatomia Patologica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Martin Vittoria

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Mattavelli Davide

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università degli Studi di Brescia, Brescia

Mazzucchelli Luca

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Mercante Giuseppe

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Merlano Marco Carlo

Dipartimento di Oncologia
Azienda Ospedaliera Santa Croce e Carle, Cuneo

Merlo Elisabetta

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Miani Cesare

SOC ORL
AAS5 Friuli Occidentale, San Vito al Tagliamento (Pn)

Miccolo Claudia

Dipartimento di Oncologia Sperimentale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Molinari Francesca

Servizi di Citopatologia Clinica e di Biologia Molecolare
Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, CH

Moscatelli Marco

Scuola di Specializzazione di Radiologia
Università degli Studi di Milano

Navach Valeria

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Nicolai Piero

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università degli Studi di Brescia, Brescia

Nicosia Luca

Scuola di Specializzazione di Radiologia
Università degli Studi di Milano

Orlandi Ester

Unità di Radioterapia 2
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Petrella Francesco

Divisione di Chirurgia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Piccioni Lucia Oriella

Reparto di Otorinolaringoiatria, Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute, Milano

Pilolli Francesco

Reparto di Otorinolaringoiatria, Ospedale San Raffaele
Università Vita-Salute, Milano

Preda Lorenzo

Divisione di Radiologia
IRCCS Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Rizzotto Giuseppe

Unità Operativa di Otorinolaringoiatria
Ospedale di Vittorio Veneto, Vittorio Veneto

Rugiu Maria Gabriella

SOC ORL
Azienda Ospedaliera Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Sanguineti Giuseppe

Divisione di Radioterapia
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Scelsi Daniele

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Simoncini Maria Claudia

Divisione di Fisioterapia
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Spaggiari Lorenzo

Divisione di Chirurgia Toracica
Istituto Europeo di Oncologia, Milano

Spriano Giuseppe

Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale
Istituto Nazionale Tumori “Regina Elena”, Roma

Volpi Luca

Clinica Otorinolaringoiatrica
Università dell’Insubria, Varese

INDICE

Prefazione	pag. 3
Introduzione	» 5
Autori.	» 7

CENNI STORICI

Appunti sulla evoluzione delle nostre conoscenze sul Carcinoma Adenoide Cistico

A. R. Antonelli	» 19
---------------------------	------

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PROGNOSTICI

Epidemiologia e fattori di rischio

C. Miccolo, S. Chiocca	» 37
----------------------------------	------

Biologia, genetica e fattori prognostici

M.C. Cau, S. Alfieri, C. Bergamini E. Orlandi, L. Licitra, L.D. Locati.	» 59
--	------

PRINCIPI DI DIAGNOSTICA

Carcinoma Adenoide Cistico delle ghiandole salivari maggiori: imaging

L. Preda, G. Conte, M. Moscatelli, L. Nicosia, E. De Fiori	» 75
--	------

Citologia, basi istopatologiche e ruolo delle tecniche ancillari

F. Fulciniti, F. Maffini, D. Lepanto, J. Barizzi, E. Merlo, V. Martin, F. Molinari, L. Mazzucchelli	» 91
--	------

TERAPIA CHIRURGICA

Filosofia del trattamento chirurgico nel distretto cervico facciale

G. Giugliano, D. Scelsi, M. Ansarin, F. Chiesa	» 129
--	-------

**Terapia chirurgica delle localizzazioni primitive
nel cavo orale e nell'orofaringe**

F. Longo, F. Ionna » 133

**Terapia chirurgica
delle localizzazioni primitive parotidiche**

M. Bussi, F. Pilolli, L.O. Piccioni » 145

**Gestione del nervo facciale nel trattamento
del Carcinoma Adenoide Cistico della parotide**

F. Biglioli, F. Allevi, V. Navach. » 159

La riabilitazione del nervo facciale

M.C. Simoncini, F. Baggi » 171

**Terapia chirurgica
delle localizzazioni primitive sottomandibolari**

M. Benazzo, G. Bertino, M. Garotta » 187

**Terapia chirurgica nelle localizzazioni primitive laringee
e della giunzione laringotracheale**

M. Lucioni, A. Bertolin, M. Lionello, G. Rizzotto » 195

**Trattamento del Carcinoma Adenoide Cistico
naso-sinusale (ACC) a sede mascellare**

R. Accorona, D. Mattavelli, D. Lombardi, P. Nicolai » 207

**Terapia chirurgica per via endoscopica
nelle localizzazioni primitive e nelle recidive
del Carcinoma Adenoide Cistico nasosinusale e
del basicranio anteriore**

P. Castelnuovo, L. Volpi, A.
Karlighiotis, D. Lepera, M. Bignami. » 219

**Il trattamento del collo nel
Carcinoma Adenoide Cistico delle ghiandole salivari**

G. Cristalli, M. Costa, A. Anelli,
G. Mercante, F. Ferreli, G. Spriano » 239

**Il ruolo della chirurgia
nelle metastasi polmonari**

M. Casiraghi, F. Petrella, L. Spaggiari » 261

TERAPIA NON CHIRURGICA

Il trattamento non chirurgico: stato dell'arte

N. Denaro, M.C. Merlano » 269

**Il ruolo della radioterapia:
terapeutico, adiuvante, di recupero**

G. Sanguineti, D. Alterio » 281

Ruolo dell'adroterapia

P. Fossati, M. Bonora » 287

MONITORAGGIO DOPO LA TERAPIA

Il follow-up clinico e strumentale

C. Miani, M.G. Ruggiu » 301

CENNI STORICI

APPUNTI SULLA EVOLUZIONE DELLE NOSTRE CONOSCENZE SUL CARCINOMA ADENOIDE CISTICO*

A. R. Antonelli

Prima comparsa nella letteratura medica

Il Carcinoma Adenoide Cistico comparve per la prima volta nella letteratura medica nel 1853 e 1854, grazie ai lavori di tre Clinici francesi: *Robin, Laboulbène e Lorain*.

I tre tumori descritti nel primo lavoro del 1853 da *Robin e Laboulbène*¹ originavano dal seno mascellare, da una parotide e da una fossa nasale. L'esame istopatologico mostrava una struttura ghiandolare, anche se – secondo la esperienza degli Autori – si era visto che questi tumori potevano insorgere anche in zone dove non c'erano ghiandole salivari: per questo per definire queste neoplasie fu adottato il termine inusuale di “tumeurs hétéradéniques”, ad indicare tumori ghiandolari che originavano in aree non ghiandolari.

Due ulteriori tumori vennero descritti nell'articolo di *Lorain e Robin* del 1854², uno in una ghiandola lacrimale e l'altro nella gengiva del mascellare superiore. Era molto evidente il comportamento aggressivo di questi tumori, che si manifestava con la crescita perineurale e la invasione progressiva dei tessuti circostanti. La microstruttura della neoplasia, costituita da lunghi filamenti cilindrici, venne ben documentata con disegni.

Origine del termine “cilindroma”

Il termine tedesco “Zylindergeschwulst”, che significa “tumore costituito da cilindri”, fu coniato da *Theodor Billroth* nel 1856³.

Billroth descrisse due tipi di cilindri caratteristici di questo tumore:

- a. uno, chiamato cellulare o germinativo, rappresentato da canalicoli ghiandolari e
- b. un secondo tipo, chiamato ialino, probabilmente consistente di neoformazioni connettivali.

* Presentato alla “Consensus conference on salivary gland tumors. Adenoid cystic carcinoma and high-grade neoplasms. A common commitment toward the future”. 23-24 Ottobre, 2014, Brescia, Italia.

Uno dei pazienti con un cilindroma in un'orbita fu operato 7 volte in 2 anni. *Billroth*³ concludeva “non sappiamo ancora se si tratta di un tumore maligno: certamente ha una grande tendenza a recidivare”.

Le prime preparazioni istologiche di Carcinoma Adenoide Cistico (ACC)

L'illustrazione della figura 1, presa dal lavoro di *Tauxe et al. (1962)*⁴ e attribuita a *Billroth (1856)*³, mostra la superficie di una matrice di legno sulla quale è inciso lo stampo di un ACC. Si vede la struttura a “formaggio svizzero” tipica di questa neoplasia.

ACC: benigno o maligno?

L'ACC dell'orbita descritto da *Lorain e Robin* nel 1854², per la sua crescita lenta lungo le strutture nervose dall'orbita su fino alla base cranica,



Fig. 1: Billroth, 1856 from Tauxe et al, 1962.

era chiaramente un tumore maligno. Nella stessa direzione andavano il lavoro di *Ferreri (1928)*⁵ e ancora i resoconti di *Robin*² e del gruppo francese circa le morti postoperatorie e i suicidi.

Nonostante questi fatti, per lungo tempo l'opinione generale giudicò questi tumori come non maligni nel senso abituale del termine, a causa:

1. della lunga durata della malattia,
2. e, come conseguenza, delle conclusioni ottimistiche errate derivanti da periodi di controllo troppo brevi;
3. della bassa incidenza di metastasi regionali e a distanza all'epoca della prima diagnosi;
4. della buona prognosi dei cosiddetti "cilindromi della cute" che avevano un quadro istologico quasi del tutto sovrapponibile.

La opinione errata sulla malignità dell'ACC era basata anche sulle somiglianze con l'ACC di alcune parti dei preparati istologici di tumori misti benigni: *Braunschwig (1930)*⁶ includeva i casi di cilindroma che aveva raccolto nella sua serie di tumori misti; anche *Harvey et al. (1938)*⁷ erano del parere che il cilindroma fosse un tipo di tumore misto.

Kramer e Som, nel 1939⁸, affermarono che il termine "cilindroma" doveva essere riservato a quei tumori misti nella cui istologia prevalevano aspetti cilindromatosi. Ricordavano che anche i carcinomi e i sarcomi potevano presentare aree di tipo cilindromatoso.

Tauxe et al, nel 1962⁶, specificarono che il cilindroma è "un tumore maligno che di solito cresce lentamente ma quasi invariabilmente porta a morte il paziente". Nel 1966 *Friedmann e Osborn*⁹ introdussero il nome di "adenocarcinoma cribriforme" come più appropriato all'origine, morfologia e comportamento di questa neoplasia.

Origine del termine "Carcinoma Adenoide Cistico"

Per queste ragioni il termine "*Carcinoma Adenoide Cistico*" (ACC), che infine implicava la malignità di questo tumore, ha avuto molti padri, disseminati lungo più o meno un secolo: precisamente quelli che avevano capito che nella maggioranza dei casi questo tumore si comportava come un assassino furtivo. Possono essere indicati tra i padri che battezzarono così questo tumore *Spies* nel 1930¹⁰; *Reid* nel 1952¹¹. Negli anni 30 e 40 questo tumore venne chiamato in vari modi, finché *Foote e Frazell* nel 1953¹² ritornarono al termine di "*Carcinoma Adenoide Cistico*". Questo termine venne infine raccomandato dal *Sottocomitato per la Classificazione dei Tumori* della WHO (2005)¹³.

Certificazione ufficiale di malignità

La maggior parte dei Clinici identificò con il passare degli anni le caratteristiche peculiari del comportamento dell'ACC. Venne notato in molti casi un accrescimento lento ma inarrestabile nei primi cinque anni, con pochi sintomi. Altre caratteristiche generali erano la spiccata tendenza a recidivare dopo exeresi, e a produrre metastasi a distanza dopo un decorso di cinque, dieci o quindici anni¹⁴.

Nel 1943 – 90 anni dopo la pubblicazione dei primi casi – *Dockerty e Mayo*¹⁵ affermarono che il “cilindrismo” delle ghiandole salivari era un tumore maligno del tutto particolare, che chiamarono “adenocarcinoma, tipo cilindroma”.

*Tauxe et al*⁴ definirono il “cilindrismo” o ACC “*un tumore maligno che di solito cresce lentamente ma quasi sempre porta alla morte il paziente*”.

La *World Health Organization* sottolineò le stesse peculiarità nel 2005¹³, definendo l'ACC “*un tumore dall'accrescimento inarrestabile, di solito con esito fatale*”.

ACC in sedi aberranti

A conferma di alcune osservazioni iniziali, furono descritti casi di ACC insorti in sedi prive di ghiandole salivari – probabilmente originati da ghiandole sierose o mucose – come *ghiandola lacrimale, cute, albero tracheobronchiale, esofago, mammella, collo dell'utero, ghiandola di Bartolini e prostata*. Gli ACC di queste sedi non comuni presentavano caratteristiche oncologiche simili a quelle dei corrispondenti tumori salivari – come la tendenza alla diffusione ematogena al polmone e alle ossa – nonostante eventuali differenze citoistologiche, come la assenza di cellule mioepiteliali¹⁴.

Profilo istologico dell'ACC

La descrizione della istologia dell'ACC andò perfezionandosi nel tempo, a partire dai disegni dei primi Autori^{1,3} che riproducevano preparati non elaborati, attraverso molti dei lavori successivi^{4,16-22}.

In conclusione la istologia dell'ACC apparve basata:

1. su aspetti presenti anche in altri tipi di tumori salivari, specialmente nei tumori misti sia benigni che maligni, e
2. su alcune caratteristiche specifiche, come le tre configurazioni istologiche, spesso mescolate tra di loro: cribriforme, tubulare e solida.

Gli ACC sono costituiti, secondo le descrizioni, da cellule tumorali epiteliali basaloidi di piccole dimensioni, con quota citoplasmatica da piccola a moderata. Queste cellule mostrano o una differenziazione luminale, o una differenziazione mioepiteliale, con prevalenza di quest'ultima.

Istogenesi dell'ACC

Foote e Frazell suggerirono nel 1953¹² che sia i dotti che gli acini ghiandolari sono i progenitori del V. *Fribrosky*²³ affermò nel 1965 che l'ACC riassume lo stadio terminale di sviluppo del complesso del tubulo, con differenziazione prevalente dell'abbozzo cellulare lungo la linea dei dotti intercalati. Secondo *Thackray e Lucas*²⁴ l'ACC avrebbe una duplice origine, in parte da una popolazione di cellule acinari e duttali, in parte da cellule mioepiteliali. *Anthony et al.*²⁵ evidenziarono nel 1975 la presenza di actomiosina nelle cellule neoplastiche, a prova della loro natura mioepiteliale. Una analisi stereologica di 5 casi di ACC dimostrò la presenza di un 73% di cellule duttali, di un 2.5% di cellule mioepiteliali e di un 1.9% di cellule acinari di tipo secretorio²⁷.

In ulteriori studi per identificare i tipi cellulari presenti nell'ACC^{28,29} è emerso che alcune cellule tumorali mostrano una differenziazione epi-

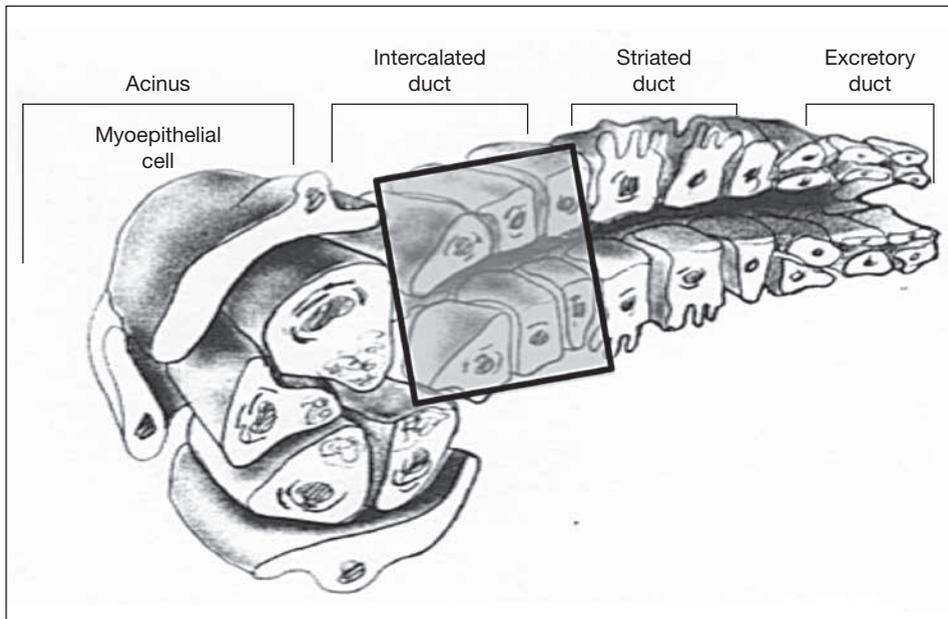


Fig. 2: ACC histogenesis.

teliale duttale, oltre una differenziazione mioepiteliale, soprattutto in aree con formazione di pseudocisti e ialinizzazione stromale. Questi studi sono favorevoli alla teoria che sostiene che l'ACC sia derivato dai dotti intercalati delle ghiandole salivari, a livello dei quali sono normalmente presenti sia cellule epiteliali che mioepiteliali. Lo stesso accade in altri tumori misti benigni e in vari adenomi monomorfi, a spiegazione delle loro somiglianze istologiche con l'ACC³⁰.

Varianti istologiche e comportamento clinico dell'ACC

*Eneroth et al. (1967)*³¹ ipotizzarono collegamenti tra ogni variante istologica e il relativo comportamento clinico del tumore. La variante cribriforme, in confronto con il sottotipo tubulare, apparve dotata di una maggiore aggressività con una sopravvivenza più bassa. La variante solida aveva la peggiore prognosi globale, in termini di metastasi a distanza e sopravvivenza.

*Perzin et al. nel 1978*²² confermarono le precedenti osservazioni e proposero che il quadro istologico di un ACC poteva modificarsi nel corso del tempo, trasformandosi da una variante più a una variante meno differenziata. Secondo questa teoria, un tumore con una configurazione *tubulare* rappresenta la forma più differenziata.

Se aumenta la proliferazione cellulare, le cellule aumentano di dimensione, ma viene aumentata la formazione di piccole cavità: ha così luogo il *pattern cribriforme*, che è una forma meno differenziata. Il materiale mucinoso che si trova all'interno delle cavità può essere alla fine sostituito da *materiale ialino*.

Se la proliferazione cellulare aumenta ancora e le cavità sono colmate, si raggiunge il *quadro solido*, che è una variante ancora meno differenziata. Questo andamento progressivo della proliferazione cellulare può variare in differenti unità neoplastiche, dando così luogo a lesioni miste nelle quali si possono trovare tutti i pattern e le transizioni: i tre quadri istologici basilari dell'ACC possono, di conseguenza, mescolarsi tra di loro. Per questa ragione *Szanto et al. (1984)*³² hanno proposto uno schema differenziazione dell'ACC suddiviso in tre gradi, a seconda della percentuale di componente solida presente nel tumore (*grado I: componente solida assente; grado II: componente solida <30%; grado III: componente solida >30%*).

Il precedente schema di grading potrebbe inoltre corrispondere non ad una condizione statica, permanente del tumore, ma, a conferma delle ipotesi di *Perzin et al (1978)*²² sulla morfogenesi dell'ACC, potrebbero riflettere *scatti di sdifferenziazione* del tumore nel tempo: a favore di questa teoria stanno casi nei quali la variante solida, accompagnata da atipia,

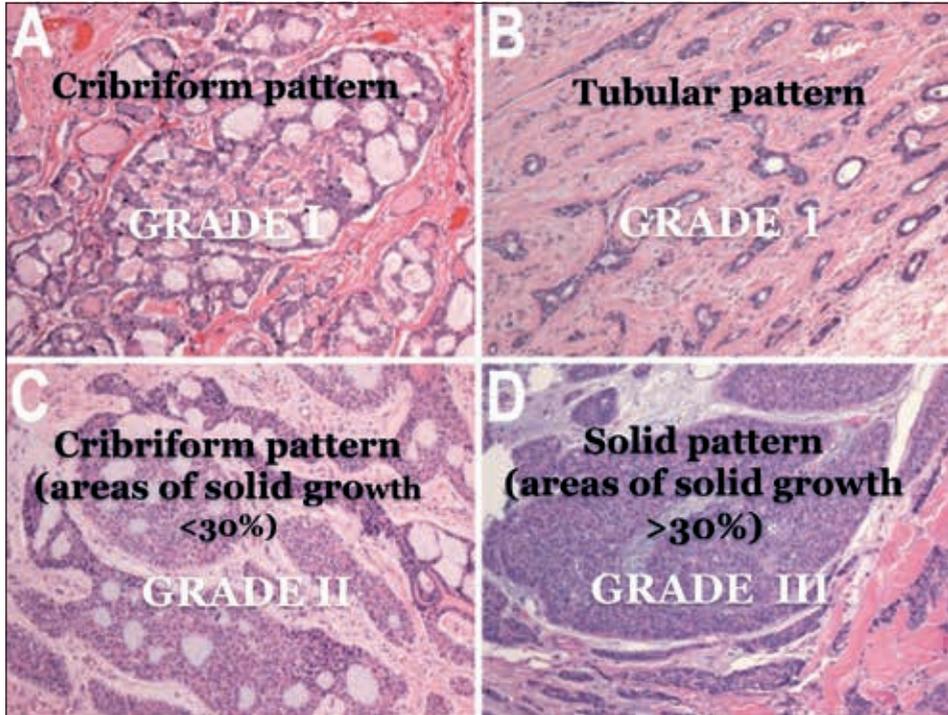


Fig. 3: Szanto et al, 1984.

era andata aumentando nel corso delle recidive, con un comportamento clinico più aggressivo³³. In rari casi l'ACC può anche andare incontro a *sdifferenziazione totale*, con la comparsa di una componente di carcinoma anaplastico di alto grado in un ACC per altro convenzionale³⁴⁻³⁶.

Analisi della *ploidia cromosomica* hanno dimostrato che molti ACC di tipo non-solido mostrano un basso grado di aneuploidia, molto inferiore a quello di carcinomi di altro tipo, mentre l'ACC con pattern solido presenta un grado di aneuploidia maggiore³³⁻³⁷.

Studi eseguiti utilizzando la CGH (= Comparative Genomic Hybridization) e la aCGH (array CGH) mostrano una correlazione tra il grado di alterazioni genetiche (variazioni del numero di copie del DNA, del numero di cromosomi, delezioni cromosomiche) e il pattern solido, coerente con la nozione che gli ACC con istologia solida rappresentano una stadio più tardivo della progressione tumorale³⁸⁻⁴⁰.

Uno studio su quattro ACC con trasformazione di alto grado suggerisce che eventi di amplificazione genica sono più comuni nei tumori sdifferenziati che nei tumori convenzionali, con identificazione del gene MYC come probabile meccanismo comune per la trasformazione³⁶.

Studi di genomica sull'ACC

Il gene più significativo overespresso dall'ACC rispetto al tessuto normale delle ghiandole salivari maggiori è risultato il *SOX4*, che codifica per un fattore di trascrizione espresso da un'ampia varietà di tessuti nel topo. Anche i geni che codificano per i fattori di trascrizione *AP-2a* e *AP-2y* sono risultati overespressi nell'ACC. I geni regolati da *AP-2* svolgono un ruolo importante in numerose funzioni biologiche e includono, tra gli altri, un *recettore per gli estrogeni*, *geni cheratinociti-specifici* e *c-kit*. La *proteina KIT* è risultata overespressa in molti ACC. Geni che codificano per le proteine transmembrana altamente espresse nell'ACC includono il *soppressore di tumore FAT* e il *membro 1 della superfamiglia transmembrana 4*. Circa il 60% dei 100 geni overespressi nell'ACC rispetto al tessuto normale della ghiandole salivari maggiori erano anche overespressi dalle cellule dell'ACC di grado III secondo Szanto et al.³². Questi geni includevano *Sox 4*, *Keratin 17*, *il membro 1 della superfamiglia transmembrana 4* e *laminina*. È stato dimostrato che le cellule dell'ACC di III grado secernono grandi quantità di proteine della membrana basale, ad inclusione della *laminina* e del *collagene di tipo 4*, sia in vitro che nel topo⁴¹. Due dei più frequentemente indicati "classifier genes" nell'ACC includevano componenti della via di trasduzione del segnale della *Wnt/β-catenina*. *Frizzled 7*, normalmente espresso in vari tessuti dell'adulto e del feto, codifica un recettore per le *proteine WNT* e può downregolare la funzione di APC e quindi promuovere la via di segnalazione della *β-catenina*⁴². Un altro gene classifier dell'ACC, *il fattore nucleare I/B*, codifica per un fattore di trascrizione importante per la espressione di geni tessuto-specifici durante l'accrescimento e la differenziazione^{42,44}.

La identificazione di geni overespressi nell'ACC può suggerire nuovi bersagli terapeutici per questo carcinoma⁴⁴.

Oltre ai geni overespressi, nella maggioranza degli ACC è presente una *traslocazione t(6;9)*, nella quale porzioni regolatrici del gene MYB del cromosoma 6 sono fuse con una piccola porzione della parte terminale del gene NFIB sul cromosoma 9⁴⁶. MYB è un membro della famiglia dei fattori di trascrizione della mieloblastosi aviaria, e interviene nella ematopoiesi e nella tumorigenesi.

Non sono del tutto conosciute le conseguenze molecolari di questa alterazione e le alterazioni molecolari secondarie che contribuiscono al fenotipo neoplastico dell'ACC non sono del tutto conosciute. Tuttavia i dati raccolti non identificano alcuna alterazione molecolare al di fuori quella del gene MYB che rappresenta un meccanismo molecolare comune nell'ACC^{46,47}.

Patogenesi molecolare

In un modello di sviluppo della patogenesi molecolare *molti ACC sembrano all'inizio tumori a basso-grado, spinti alla crescita neoplastica soprattutto dalla alterazione del locus MYB.*

A mano a mano che questi tumori crescono, *la instabilità genetica si associa con un aumento sia del grado istologico che dell'aggressività*, ancora, presumibilmente, a causa di alterazioni in altri loci che sono coinvolti in forme di carcinoma più tipiche e comuni⁴⁸.

ACC: metastasi regionali e a distanza

I lavori clinici degli anni 30 e 40 riferivano solo sporadicamente di un coinvolgimento dei linfonodi nei pazienti con ACC. Nelle casistica numerosa di *Spiro et al. (1974, 1975)*^{49,50} – che comprendeva ACC primari di tutte le sedi testa e collo – le metastasi linfonodali erano complessivamente presenti nell'8% all'epoca della prima diagnosi, per aumentare del 7% nel tempo successivo. L'incidenza più alta di queste metastasi è stata descritta negli ACC della lingua e pavimento orale, e delle ghiandole salivari maggiori, soprattutto della ghiandola salivare sottomandibolare: *Dockerty e Mayo*¹⁵, 26%; *Foote e Frazell*¹², 30%; *Eneroth et al.*³¹, 32%.

*Allen e Marsh (1976)*⁵¹ affermarono che le metastasi linfonodali erano dovute ad invasione diretta da parte del tumore e non ad embolismo, ma *Stell (1986)*⁵² non trovò prove favorevoli a questa teoria.

Circa le metastasi a distanza, *Lorain e Robin*² consideravano questo tumore come non metastatizzante, indipendentemente dalla sua invasività locale e dalle recidive. Sin dall'inizio della letteratura sull'ACC si osservò che le metastasi a distanza erano poco frequenti alla presentazione, e che, quando presenti, erano più spesso localizzate nel polmone e nelle ossa, soprattutto le vertebre.

Nel corso degli anni la descrizione di casi con metastasi a distanza andò aumentando⁵³⁻⁵⁶.

*Spiro et al*⁴⁹ trovarono che circa un 40% dei pazienti con ACC manifestavano nelle fasi tardive della malattia metastasi a distanza: la incidenza di queste saliva al 70% in coloro che morivano per la malattia. Nella casistica di *Conley e Casler*¹⁴ la incidenza di metastasi sistemiche era del 3% alla prima visita e aumentava in modo drammatico nei 5 anni successivi. Dopo il primo periodo di 5-10 anni, e fino a oltre 20 anni dal trattamento, l'incidenza delle metastasi diminuiva, ma era sempre diversa da zero.

Il trattamento: chirurgia seguita da radioterapia

All'inizio la irradiazione, non appena divenne disponibile, fu la monoterapia preferita. Col passare degli anni dovette cedere il passo alla chirurgia, a causa degli insuccessi¹⁴.

Circa il tipo di trattamento chirurgico più adeguato, fin dall'inizio le opinioni furono nettamente discordanti, e questo era il riflesso delle idee poco chiare che si avevano sulla reale prognosi di questo tumore. L'opinione generale oscillava tra una resezione locale limitata al tessuto neoplastico e un *crescendo* di radicalità nella asportazione¹⁴. La chirurgia radicale, se da un lato si mostrava più efficace nell'assicurare una maggiore probabilità di guarigione, dall'altro lato comportava una morbidità estesa e, in alcuni casi, era seguita da gravi deformità dovute alle mutilazioni chirurgiche. In ogni caso la chirurgia radicale fu ancora considerata il tipo dominante di trattamento di prima istanza¹⁴.

In seguito, grazie agli studi di *Guillamondegui et al (1975)*⁵⁷, la radioterapia (RT) con fotoni raggiunse negli ACC operabili la sua posizione definitiva di trattamento adjuvante, spesso necessario dopo la chirurgia, secondo le indicazioni elencate da *Tapley e Fletcher (1976)*⁵⁸ che non sono state significativamente modificate negli ultimi quarant'anni: tumore recidivante; condizione R+ (1 o 2) o margini close; diffusione perineurale; alto grado o stadio di T (T3-4); sottotipo a cellule squamose; diffusione extraghiandolare; metastasi linfonodali.

Nuove tecniche di RT nel trattamento dell'ACC

Negli anni recenti si sono ottenuti progressi nel controllo locale dell'ACC per mezzo della RT conformazionale a 3D, la RT frazionata accelerata, la RT frazionata stereotassica, la RT a modulazione di intensità (IMRT), la *dose escalation* e la RT ad alto-LET.

Oltre a questo, l'uso di particelle nella terapia ha aumentato il controllo locale del tumore, rispetto alla RT con fotoni. Le diverse tecniche impiegate sono state:

1. terapia con i neutroni^{59,60};
2. terapia con ioni C12⁶¹;
3. terapia con protoni⁶²;
4. terapia combinata con fotoni a modulazione di intensità e con boost di ioni C12^{63,64}.

Paragonata al trattamento con neutroni, l'uso di ioni carbonio ha una morbidità minore. Si può utilizzare il trattamento con particelle in tutti i tipi

istologici di tumore maligno delle ghiandole salivari, non solo quando la asportazione chirurgica è risultata incompleta o nei tumori non resecabili, ma anche nella situazione R1 o quando c'è una infiltrazione perineurale. Il trattamento con *IMRT* di voluminosi tumori inoperabili o di tumori residui ha portato ad un aumentato controllo locale rispetto alla RT convenzionale, con un valore di sopravvivenza libera da progressione a 3 anni del 38%. La RT con l'uso di neutroni ha dato finora uno dei più alti valori di controllo locale nell'ACC -75% a 5 anni – purtroppo a spese di una significativa tossicità tardiva. Con la terapia combinata con *IMRT* e boost di ioni pesanti C12 il controllo locale è salito all'82% a 5 anni, senza la morbidità legata ad un aumento della tossicità tardiva^{62,63}. La sopravvivenza globale, in ogni caso, non si è accresciuta in modo significativo a causa della diffusione sistemica della malattia⁶⁵.

L'ACC e la chemioterapia (CT)

Nessuno dei farmaci-base ha dimostrato una efficacia significativa, una risposta di lunga durata o un impatto sulla sopravvivenza. Nella malattia metastatica recidivante o progressiva la CT con ciclofosfamide, doxorubicina e cisplatino ("CAP") è stata la più comune terapia standard a partire dalla metà degli anni '80, con percentuali di risposta dal 40 al 64% e valori di remissione fino al 24%. La durata mediana della remissione, tuttavia, era generalmente solo di 5-13 mesi.

Più di recente le terapie a bersaglio hanno sollevato aspettative nel trattamento dell'ACC⁶⁶⁻⁶⁸. Inoltre, data l'alta espressione di EGFR nell'ACC (fino al 90%), si è pensato che un trattamento con cetuximab potesse essere promettente: anche se in nessun trial sono state dimostrate risposte obiettive negli ACC recidivanti o metastatici, è stata tuttavia osservata una prolungata stabilizzazione della malattia⁶⁶⁻⁶⁹.

Sono stati ancora programmati trial clinici con radiochemioterapia concomitante⁶⁹⁻⁷³. Il trattamento combinato con *IMRT* più boost di ioni carbonio e cetuximab promette un aumento del controllo locale, al prezzo di un solo moderato incremento della tossicità tardiva⁶⁹.

Bibliografia

1. Robin C, Laboulbène A. Mémoire sur trois productions morbides non décrites. *Compt Rend Soc Biol* 1853;5:185-196.
2. Lorain P, Robin C. Mémoire sur deux nouvelles observations de tumeurs hétéradéniques et sur la nature du tissu qui les compose. *Compt Rend Soc Biol* 1854;6:209-221.
3. Billroth T. Die Zylindergeschwulst. In G Reimer. "Untersuchungen über die Entwicklung der Blutgefäße". Beobachtungen aus der königlichen chirurgischen Universitäts-Klinik zu Berlin, 1856,55-69.
4. Tauxe WN, McDonald J, Devine KD. A century of cylindromas. Short review and report of 27 Adenoid Cystic Carcinomas arising in the upper respiratory passages. *Arch Otolaryng* 1962;75:94-106.
5. Ferreri G. Contribution à l'étude clinique et anatomopathologique du cylindrome du maxillaire supérieur. *Acta Otolaryng* 1928;12:411-430.
6. Braunschwig A. Mixed tumors of the tongue and sublingual gland. *Surg Gynecol Obstet* 1930;50:407-415.
7. Harvey WF, Dawson EK, Innes JRM. Debatable tumors in human and animal pathology. In: IV "Mixed Tumors" of Salivary Glands. *Edinburg Med J* 1938;45:275-284.
8. Kramer R, Som ML. Cylindroma of the upper air passages: a cylindromatous type of mixed tumor. *Arch Otolaryng* 1939;29:356-370.
9. Friedmann I, Osborn DA. Malignant tumours of the nasopharynx. In: Wright GP, Symmers WStC. *Systemic Pathology*, Longmans, London. 1966. Vol. I, p.313.
10. Spies JW. Adenoid cystic carcinomas, *Arch Surg (Chicago)* 1930;21:365-404.
11. Reid JD. Adenoid cystic carcinoma (cylindroma) of the bronchial tree. *Cancer* 1952;5:685-694.
12. Foote FW jr, Frazell EL. Tumors of major salivary glands, *Cancer* 1953;6:1065-1133.
13. WHO Classification of Tumors, Head and neck tumors. 2005.
14. Conley J, Casler JD. Adenoid Cystic Cancer of the Head and Neck. With a contribution on pathology by Karl Perzin, George Thieme Verlag, 1991.
15. Dockerty MB, Mayo CW. "Cylindroma" (adenocarcinoma, cylindroma type). *Surgery* 1943;3:416-422.
16. Ahlbom HE. Mucous and salivary gland tumours. *Acta Radiol (Stockh.)*, 1935: Supplement 23.
17. Ringertz N. Pathology of malignant tumours arising in the nasal and paranasal cavities and maxilla, *Acta Otolaryng (Stockh.)*. 1938; Supplement 27:73-75.
18. McDonald JR, Havens FZ. A study of malignant tumors of glandular nature found in the nose, throat and mouth. *Surg Clin N Amer* 1948;28:1087-1106.
19. Russel H. Adenomatous tumours of the anterior foregut region showing a cylindromatous pattern. *Brit J Surg* 1955;43:248-254.
20. Chaudry AP, Vickers RA, Gorlin RJ. Intraoral minor salivary gland tumors. *Oral Surg* 1961;14:1194-1226.

21. Osborn DA. Morphology and the natural history of cribriform adenocarcinoma (adenoid cystic carcinoma). *J Clin Pathol* 1977;30:195-205.
22. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinoma in the salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer* 1978;42:265-282.
23. Friborsky V. Submicroscopical structure of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Acta morph Acad Sci hung* 1965;14:105-116.
24. Thackray AC, Lucus RB. Tumors of the major salivary glands. In: *Atlas of tumor pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology:1974.
25. Anthony PP, James PD. Adenoid cystic carcinoma of the breast: prevalence, diagnostic criteria, and histogenesis. *J Clin Pathol* 1975;28:647-655.
26. Chisholm DM et al. 1975 (citato da Rani Hamsa PR et al. 27, 2012).
27. Rani Hamsa PR, Anu Priya S, Arun Priya S, Thilaga Rani PR. Adenoid Cystic Carcinoma: A Case Report and Review on the Histogenesis and Morphogenesis. *J Oral and Maxillofac Pathol* 2012;3:76-80.
28. Caselitz J, Osborn M, Hamper K, Wustrow J, Rauchfuss A, Webwe K. Pleomorphic adenomas, adenoid cystic carcinomas and adenolymphomas of salivary glands analysed by a monoclonal antibody against myoepithelial/basal cells. *Virchows Arch* 1986;409:805-816.
29. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1987;60:1589-1598.
30. Perzin KH. Pathology. In: Conley J, Casler JD: *Adenoid Cystic Cancer of the Head and Neck*. With a contribution on pathology by Karl Perzin, Thieme Verlag ed: 1991, pp 5-14.
31. Eneroth CM, Hjertman L, Moberger G. Malignant tumours of the submandibular gland. *Acta otolaryng. (Stockh)* 1967;64:514-536.
32. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo E, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984;54:1062-1069.
33. Yamamoto Y, Saka T, Makimoto K, Takahashi H. Histological changes during progression of adenoid cystic carcinoma. *J Laryngol Otol* 1992;106:1016-1020.
34. Nagao T, Gaffey TA, Serizawa H, Sugano I, Ishida Y, Tokashiki R, et al. Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study of 6 cases. *Mod Pathol* 2003;16:1265-1272.
35. Seethala RR, Hunt JL, Baloch ZW, Livolsi VA, Leon Barnes E. Adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation: a report of 11 cases and a review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2007;31:1683-1694.
36. Seethala RR, Cieply K, Barnes EL, Dacic S. Progressive genetic alterations of adenoid cystic carcinoma with high-grade transformation. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:123-130.
37. Franzén G, Nordgard S, Boysen M, Larsen PL, Halvorsen TB, Clausen OP. DNA content in adenoid cystic carcinomas. *Head Neck* 1996;17:49-56.
38. El-Rifai W, Rutheford S, Knuutila S, Frierson HF jr, Moskaluk CA. Novel DNA copy number losses in chromosome 12q12-q13 in adenoid cystic carcinoma. *Neoplasia* 2001;3:173-178.

39. Yu Y, Baras AS, Shirasuna K, Frierson HF, Moskaluk CA. Concurrent loss of heterozygosity and copy number analysis in adenoid cystic carcinoma by SNP genotyping arrays. *Lab invest* 2007;87:430-439.
40. Rao PH, Roberts D, Zhao YJ, Bell D, Harris CP, Weber RS, et al. Deletion of 1p32-p36 is the most frequent genetic change and poor prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Clin Cancer Res: Off J Am Assoc Cancer Res* 2008;14:5181-5187.
41. Irié T, Cheng J, Kimura S, Munakata R, Taira S, Saku T. Intercellular transport of basement membrane-type heparan sulfate proteoglycan in adenoid cystic carcinoma cells of salivary gland origin: an immunoelectron microscopic study. *Vircows Arch* 1998;433:41-48.
42. Daa T, Kashima K, Kaku N, Suzuki M, Shigeo Y. Mutations in components of the Wnt signaling pathway in adenoid cystic carcinoma. *Modern Pathology* 2004;17:1475-1482.
43. Gronostajski RM. Roles of the NFI/CTF gene family in transcription and development. *Gene* 2000;249:31-45.
44. Frierson HF jr, El-Naggar AK, Welsh JB, Sapinoso LM, Su AI, Cheng J, Saku T, Moskaluk CA, Hampton GM. Large scale molecular analysis identifies genes with altered expression in salivary adenoid cystic carcinoma. *Am J Pathol* 2002;161:1315-1323.
45. Persson M, Andren Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinoma of the breast and head and neck. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106:18740-18744.
46. Mitani Y, Li J, Rao PH, Zhao YJ, Bell D, Lippman SM, et al. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res* 2010;16:4722-4731.
47. Mitani Y, Rao PH, Futreal PA, Roberts DB, Stephens PJ, Zhao YJ, et al. Novel chromosomal rearrangements and break points at the t(6;9) in salivary adenoid cystic carcinoma: association with MYB-NFIB chimeric fusion, MYB expression, and clinical outcome. *Clin Cancer res* 2011;35:7003-7014.
48. Moskaluk CA. Adenoid cystic carcinoma: clinical and molecular features. *Head Neck Pathol* 2013;7:17-22.
49. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Am J Surg* 1974;128:512-520.
50. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Cancer of the parotid gland. *Am J Surg* 1975;130:452-459.
51. Allen MS, Marsh WL. Lymph node involvement by direct extension in adenoid cystic carcinoma. *Cancer* 1976;38:2017-2021.
52. Stell PM. Adenoid cystic carcinoma. *Clin Otolaryngol* 1986;11:267-291.
53. Klebs E. Die allgemeine Pathologie oder die Lehre von der Ursachen und dem Wesen der Krankheitsprocesse, Jena: VEB Gustav Fischer Verlag 1887, Vol 2, 836 pp.
54. Eidesheim G. Ein Beitrag zum vorkommen primären bösartiger Neubildungen in der Trachea (Zylindrom). Leipzig, E Lehmann; 1909, 25 pp.

55. Nussbaum R. Ein Fall von Zylindrom des Warzenfortsatzes. Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk 1930;125:307-309.
56. Eigler G. Über Endotheliome, Peritheliome, Cyindrome und ähnliche Tumoren der oberen Luftwege. Arch Ohr Nas Kehlkopfheilk 1932;132:209-253.
57. Guillaumondegui OM, Byers RM, Luna MA, Chiminazzo H jr, Jesse RH, Fletcher GH. Aggressive surgery in treatment of parotid cancer. The role of the adjunctive postoperative radiotherapy. Amer J Radioth 1975;123:49.
58. Tapley NduV, Fletcher GH. Malignant tumors of salivary glands. In: Tapley NduV editor. Clin Applications of the Electron Beam. New York NY: Wiley and Sons; 1976, pp 141-171.
59. Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, Koh W, Stelzer K, Griffin TW. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;36:87-93.
60. Douglas JG, Koh WJ, Austin-Seymour M, Laramore GE. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129:944-948.
61. Schultz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, Munter M, Jaekel O, Karger CP, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation techniques. Cancer 2005;104:338-344.
62. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, Lin DT, McIntyre JF, Barker FG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. Arch. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;132:1242-1249.
63. Mütter M, Umatham V, Nikoghosian A, Jensen A, Hof H, Jaekel O, et al. Combination of intensity modulated radiation therapy (IMRT) and a carbon ion boost for subtotal resected or inoperable adenoid cystic carcinomas (ACC's) of the head and neck. PTCOG meeting 2009, abstract FC8.
64. Jensen AD, Nikoghosian A, Windemuth-Kieselbach C, Debus J, Mütter M. Combined treatment of malignant salivary gland tumours with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and carbon ions: COSMIC. BMC Cancer 2010;10.
65. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the management of advanced salivary gland cancers. J Clin Oncol 2006;24:2673-2678.
66. Papaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, Rodrigo JP, Takes RP, van Herpen C, Werner JA, Ferlito A Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. Head Neck 33:905-911, 2011.
67. Agulnik M, Cohen EWE, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non-adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. J Clin Oncol 2007;25:3978-3984.
68. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary glands carcinomas: a phase II study. Oral Oncology 2009;45:574-578.
69. Jensen AD, Nikoghosian A, Hinke A, Debus J, Mütter MW. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux and particle therapy]. BMC Cancer. 2011;11:70.

70. Airoidi M, Gabriele AM, Gabriele P, Pedani F, Marchionatti S, Succo G, et al. Concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in parotid gland undifferentiated carcinoma. *Tumori* 2002;87:14-17.
71. Haddad RI, Posner MR, Busse PM, Norris CM, Goguen LA, Wirth Lj, et al. Chemoradiotherapy for adenoid cystic carcinoma: preliminary results of an organ sparing approach. *Am J Clin Oncol* 2006;29:153-157.
72. Tanventyanon T, Quin D, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, et al. Outcome of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:687-692.
73. Pederson A, Haraf D, Blair EA, Stenson KM, Witt ME, Vokes EE, et al. Chemoirradiation for recurrent salivary gland malignancies. *Radiother Oncol* 2010;95:308-311.

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI PROGNOSTICI

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

C. Miccolo, S. Chiocca

Epidemiologia

L'epidemiologia dei tumori alle ghiandole salivari, non è ben documentata. Molti studi sono, infatti, limitati e ristretti alle sole ghiandole salivari maggiori, oltre al fatto che spesso alcuni registri includono solo tumori maligni, escludendo quelli benigni.

Globalmente, i tumori alle ghiandole salivari sono tumori rari con un'incidenza sulla popolazione che va da 0,4 a 13,5 casi per 100000 individui¹. Considerando invece i tumori maligni, il range si riduce a 0,4-2,6 casi su 100000 individui²⁻⁶. Questi numeri si traducono in un'incidenza globale dei tumori alle ghiandole salivari maligni dello 0,7-1% di tutte le neoplasie maligne, del 3-6% circa sul numero dei tumori testa-collo⁷ e 0,3% di quelli maligni^{8,9}.

Il 64-80% di queste neoplasie originano dalla parotide che risulta essere la sede più frequentemente colpita; il 7-11% la ghiandola sottomandibolare; meno dell'1% colpiscono la ghiandola sublinguale; dal 9 al 23% interessano le ghiandole minori^{1,10-13}. I tumori benigni rappresentano il 54-79% e il 21-46% sono maligni. Questi ultimi colpiscono per il 15-32% la parotide^{14,15}, 41-45% la ghiandola sottomandibolare¹⁴⁻¹⁶ 70-90% la ghiandola sublinguale^{14,15} e il 50% le ghiandole minori¹⁴⁻¹⁶. L'80-90% dei tumori che originano dalle ghiandole salivari della lingua, del pavimento orale e delle aree retromolari sono maligni¹⁵.

Dando uno sguardo all'incidenza rispetto alle aree geografiche notiamo che esiste un'unica popolazione che presenta un'incidenza decisamente elevata. Si tratta delle popolazioni degli Inuit, che vive nella regione circumpolare e in particolare in Alaska, Canada e Groenlandia. L'incidenza per questa popolazione del carcinoma alle ghiandole salivari si aggira a 3-6 casi per 100000 abitanti, con il picco nella regione canadese¹⁷⁻²⁰.

L'incidenza rispetto al sesso, in generale, si differenzia di poco. In Italia vi è un rapporto maschi:femmine di 1,3:1; dato confermato anche in ambito europeo in cui risulta esserci un rapporto, in generale, maschi:femmine di 1,4:1²¹. Se, però, diamo uno sguardo ai differenti tipi istologici possiamo trovare differenze più sostanziali.

Secondo la classificazione istologica della World Health Organization, vi sono 23 istotipi di tumori alle ghiandole salivari¹⁵.

Tra le neoplasie benigne l'istotipo più frequente è l'adenoma pleomorfo, diagnosticato nel 60–70% dei casi, fra i 40 ed i 60 anni, con un'incidenza 3-4 volte superiore nella donna^{11,13}. Il secondo tumore benigno è il tumore di Warthin (o adenolinfoma), che interessa la parotide, con una frequenza del 10-20%. Colpisce più frequentemente i maschi tra la quarta e la settima decade, con un rapporto uomo:donna anche di 10:1^{22, 23}.

Dei tumori maligni il più frequente è il carcinoma mucoepidermoide, esso rappresenta circa il 35% di tutti i tumori delle ghiandole salivari ed il 60-70% dei casi è di pertinenza della parotide²⁴⁻²⁶. Pur essendo raro prima dei 20 anni, è comunque il più frequente tumore salivare maligno in età pediatrica. Si manifesta più frequentemente nelle donne e nella razza caucasica, con un picco nella quinta e sesta decade di vita^{22,27}. Il Carcinoma Adenoide Cistico costituisce, invece, la più comune neoplasia nelle altre ghiandole salivari^{28,29}.

Questa patologia rimane, ad oggi, una malattia sostanzialmente rara; a conferma di ciò nella *tabella 1*, che esprime il rischio cumulativo delle varie sedi di tumore, si nota come questo tipo di carcinoma occupi una delle ultime posizioni. Un uomo su 712 e una donna su 1361 nel corso della loro vita (0-84 anni) saranno colpiti da un tumore delle ghiandole salivari. Un uomo ogni 1667 e una donna ogni 5001 moriranno a causa di questo tipo di tumore³⁰.

In Italia, secondo il rapporto 2014 dell'AIRTUM, la prevalenza completa di persone con tumore alle ghiandole salivari sono 12433 (dati al 01.01.2010), con una distribuzione di 5118 maschi e 7315 femmine. Si stima che nell'anno 2015 le persone vive in Italia dopo una diagnosi di questo tipo di tumore sia di 14605 di cui 5740 maschi e 8865 femmine³¹. La *tabella 2* mostra la prevalenza completa ogni 100000 residenti, dei pazienti con tumore alle ghiandole salivari, suddivisi in macro aree (dati al 01.01.2010). Bisogna tener conto che attualmente vi sono 40 registri dei tumori italiani, in rappresentanza di quasi il 51% della popolazione italiana. Gli studi effettuati indicano che le donne hanno una percentuale di prevalenza più elevata rispetto a quella degli uomini: 59% a fronte del 41%. Di questi pazienti, le donne che sono già guarite corrispondono al 65%, mentre gli uomini al 42%. Si intendono guariti i pazienti che, in seguito ad un periodo di cure, vivono un tempo sufficientemente lungo da ritornare ad una aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale a parità di sesso ed età. Quindi la probabilità di vita per altri cinque anni è maggiore del 95%.

Prendendo in considerazione i dati in tabella dal punto di vista delle sole aree geografiche italiane, senza differenziazione di età e sesso, possiamo

	UOMINI		DONNE	
	INCIDENZA	MORTALITÀ	INCIDENZA	MORTALITÀ
Totale (escluso epitelomi della cute)	2	3	2	6
Prostata	7	33		
Mammella	614		8	33
Cute non melanomi	8		14	
Polmone	9	10	40	48
Colon Retto	11	26	17	46
Vescica	20	55	122	336
Stomaco	26	38	53	81
Fegato	34	43	94	109
VADS	35	70	178	380
Rene vie urinarie	38	97	87	279
Linfoma non Hodgkin	44	106	62	152
Utero corpo			47	577
Pancreas	53	56	68	76
Ovaio			71	102
Leucemie	64	90	103	150
Melanoma	75	280	94	470
Encefalo e altro SNC	97	132	139	182
Mieloma	108	181	150	239
Colecisti Vie biliari	132	182	136	177
Esofago	144	154	537	627
Utero collo			147	874
Tiroide	177	1157	63	1031
Testicolo	224	3509		
Tessuti molli	256	730	400	957
Mesotelioma	261		1006	
Linfoma di Hodgkin	308	1235	355	2062
Intestino tenue	474	1099	736	1575
Kaposi	627		2632	
Pene	690	3449		
Ghiandole salivari	712	1667	1361	5001
Osso	866	1093	1316	1755
Occhio	1274	4445	1516	5264

Tab. 1: Rischio teorico individuale di sviluppare un tumore nell'arco della vita (0-84 anni) di un individuo, espresso per sede e sesso, come numero di persone tra le quali si potrà sviluppare un caso. AIRTUM 2003-2005. Da "Epidemiologia e Prevenzione 2009"³⁰.

COMPLETE PREVALENCE BY SEX, MACRO-AREA, AND AGE (PROPORTION PER 100 000)					
AGE CLASS →	0-44	45-59	60-74	75+	ALL AGES
MALE					
NORTH WEST	2	19	44	79	20
NORTH EAST	3	15	36	74	17
CENTRE	3	18	46	111	23
SOUTH	2	16	37	68	15
POOL	3	16	39	76	17
FEMALE					
NORTH WEST	5	24	52	91	30
NORTH EAST	4	18	36	78	22
CENTRE	6	32	50	90	29
SOUTH	4	19	46	50	18
POOL	4	21	45	75	23
BOTH SEXES					
NORTH WEST	4	21	48	87	25
NORTH EAST	3	16	36	76	19
CENTRE	5	25	48	98	26
SOUTH	3	18	42	54	16
POOL	3	19	42	75	20

Tab. 2: Prevalenza completa per sesso, macro area ed età. Da "Rapporto AIRTUM – Epidemiologia e Prevenzione 2014"³⁰.

notare che globalmente nel nord (est ed ovest) vi è una prevalenza maggiore (44 individui per 100000 residenti) rispetto al centro (26 individui su 100000) e al sud più isole (16 su 100000).

Se osserviamo i dati di sopravvivenza relativa, e quindi il rapporto tra la sopravvivenza all'interno del gruppo di pazienti oncologici e la sopravvivenza attesa di una popolazione generale di riferimento simile per età e sesso, ma non affetta dal tumore in esame, si nota che, dopo cinque anni, si arriva ad un 60% di sopravvivenza³².

La **figura 1** mostra l'andamento della sopravvivenza relativa, dopo la diagnosi del tumore alle ghiandole salivari, alla fine del primo, del terzo e del quinto anno.

Se si fa un paragone con studi effettuati a livello dell'Unione Europea, notiamo che la percentuale di sopravvivenza relativa a cinque anni dalla diagnosi è del 60% in Italia, mentre a livello europeo si ha un dato di 69%²¹.

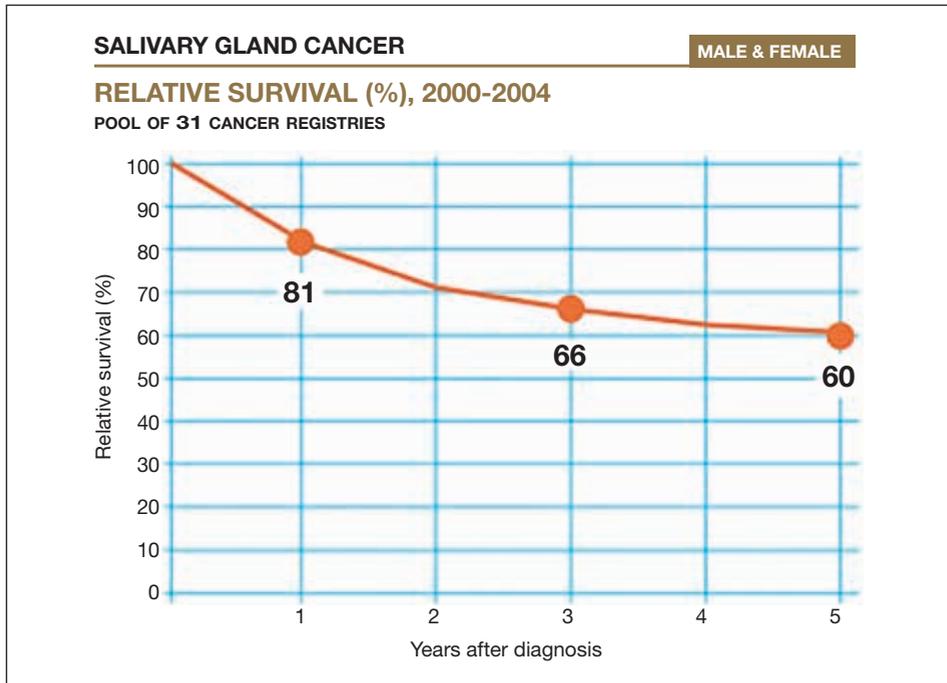


Fig. 1: Sopravvivenza relativa nei cinque anni successivi alla diagnosi di tumore alle ghiandole salivari. Da "Rapporto AIRTUM - Epidemiologia e Prevenzione 2011"³².

I dati europei di sopravvivenza sono il risultato di studi fatti su pazienti a cui è stato diagnosticato il tumore in una finestra di tempo che va dal 1995 al 2002. I paesi inclusi sono Austria, Belgio, Francia, Galles, Germania, Inghilterra, Islanda, Italia, Irlanda del Nord, Malta, Norvegia, Polonia, Portogallo, Olanda, Repubblica dell'Irlanda, Scozia, Slovacchia, Slovenia, Spagna, Svezia e Svizzera²¹.

La **figura 2** evidenzia come la sopravvivenza relativa, non differenziando per il sesso, ma prendendo in considerazione solo l'età del paziente al momento della diagnosi, diminuisca proporzionalmente all'aumentare dell'età. È importante la suddivisione per fasce di età in quanto la probabilità di morte per tumore, aumenta generalmente all'aumentare dell'età del paziente. La presenza di comorbidità può ovviamente aggravare il decorso della malattia o rendere subottimale il trattamento terapeutico.

Lo studio è stato fatto su un campione di popolazione mista di uomini e donne, residente in Italia, su un pool di 31 registri nel periodo 2000-2004. I registri italiani comprendono le seguenti aree: nord-ovest (Biella, Brescia, Como, Genova, Mantova, Milano, Sondrio, Torino, Varese), nord-est

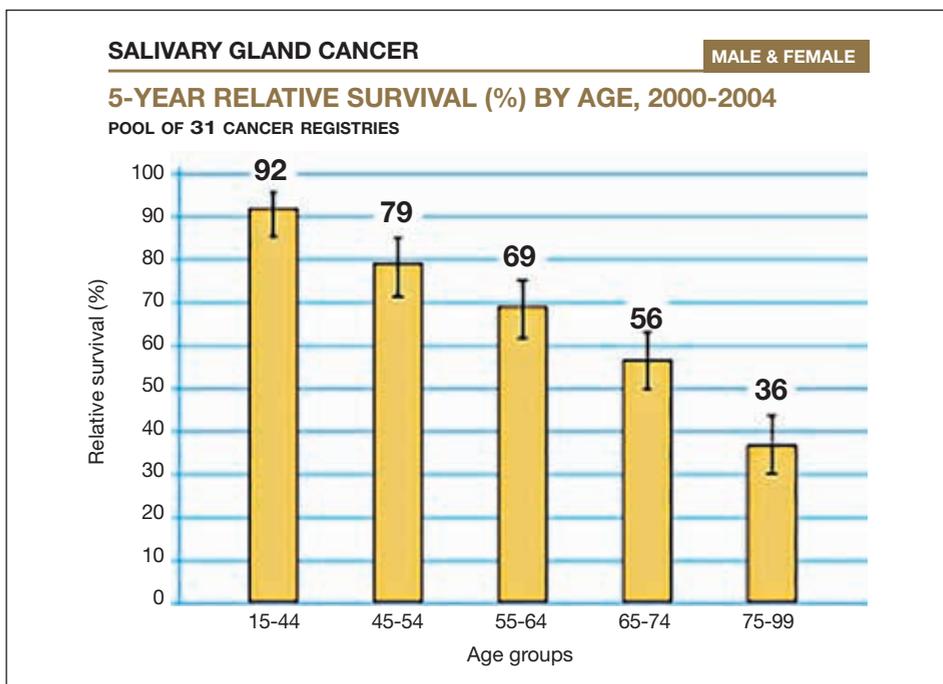


Fig. 2: Sopravvivenza relativa per età. Da "Rapporto AIRTUM - Epidemiologia e Prevenzione 2011"³².

(Bolzano, Ferrara, Friuli Venezia Giulia, Modena, Parma, Reggio Emilia, Romagna, Trento, Veneto), centro (Firenze, Latina, Macerata, Umbria) e Sud (Catania-Messina, Catanzaro, Napoli, Nuoro, Ragusa, Salerno, Sassari, Siracusa, Trapani)³³.

Fattori di rischio

Stabilire le cause che generano il tumore alle ghiandole salivari è ancora difficile, tuttavia esistono dei fattori di rischio che possono aumentare la possibilità di ammalarsi, contribuendo e sommandosi ad aspetti genetici oppure fattori ambientali, stile di vita o comorbidità.

A differenza degli altri tumori testa collo in cui fumo e alcool sono tra le cause più strettamente legate all'insorgenza di neoplasia, tabagismo ed etilismo non possiamo definirli significativi fattori di rischio per i tumori alle ghiandole salivari³⁴⁻³⁷. Un'unica eccezione deve essere segnalata, di una significativa associazione tra tabagismo e il tumore benigno di Warthin alla parotide³⁸⁻⁴¹.

RADIAZIONI

Le radiazioni ionizzanti sono frequentemente associate ai tumori alle ghiandole salivari.

Quando una cellula è colpita da radiazioni ionizzanti, produce radicali liberi e sostanze tossiche (ROS) che aumentano lo stress ossidativo all'interno della cellula, provocando danni a macromolecole come DNA, RNA, lipidi e proteine. Le lesioni al DNA indotte da radiazioni possono non essere riparate dai sistemi endogeni e quindi scatenare una carcinogenesi¹⁰⁵. Il rischio di tumori radioindotti risulta essere tanto più elevato quanto più giovane è l'età dell'individuo irradiato⁴²⁻⁴⁵.

La radioterapia gioca un ruolo cruciale nell'approccio terapeutico dei tumori testa collo. La maggior parte di questi tumori hanno bisogno di radioterapia come trattamento primario, in combinazione o no con la chemioterapia, oltre che la chirurgia. La dose di radiazione viene stabilita in base alla localizzazione e allo stadio del tumore. Il più importante fattore limitante è la tolleranza del tessuto normale adiacente al tessuto tumorale. Le radiazioni vengono somministrate in modo frazionato, con una dose di 2 Gy per volta per un periodo che di cinque o sette settimane, una volta al giorno per 5 giorni ogni settimana⁴⁶. Questo tipo di frazionamento ha un effetto contenuto sui tessuti normali, mentre i tessuti tumorali, che si replicano velocemente, subiscono maggiori effetti, rispondendo meglio e più rapidamente. Le ghiandole salivari che hanno cellule con un indice di turnover lento, appaiono più radio-resistenti rispetto ad altri tessuti. In diversi studi, si è osservato che quando le ghiandole salivari sono comprese nella zona irradiata, allora vi è una relazione lineare dose-risposta di rischio di tumorigenesi^{35,47-49}. Non è stato evidenziato, invece, nessun aumento (o per lo meno, non significativo) di rischio, se le ghiandole salivari non sono comprese nella zona esposta alle radiazioni.

L'esposizione a radiazioni mediche e dentali sono state un grande fattore di rischio soprattutto prima del 1960 quando le dosi usuali erano significativamente più alte rispetto a quelle consentite al giorno d'oggi⁴⁷. Sempre in quegli anni, l'utilizzo di radiazioni veniva fatto anche per condizioni cliniche benigne (ipertrofia adenotonsillare) o per curare la tinea capitis o acne giovanile^{50,51}.

Studi condotti su una popolazione di più di 4000 individui trattati da bambini con radiazioni per ipertrofia tonsillare, evidenziano l'esistenza di una lunga latenza tra irradiazione e comparsa di carcinoma alle ghiandole salivari, con l'esigenza di monitorare per tempi anche oltre 30 anni i pazienti sottoposti a radiazioni nel distretto cervico-cefalico⁵².

Da una analisi dei superstiti delle città del Giappone vicine ad Hiroshima e Nagasaki, si evince la stretta correlazione tra le radiazioni atomiche e l'insorgenza di tumori a carico delle ghiandole salivari e più nello speci-

fico il carcinoma di tipo mucoepidermoide⁵³ così come il tumore benigno di Warthin⁵⁴. Per il tumore benigno si è visto un incremento di 3,5 volte, mentre per il carcinoma maligno c'è un aumento di ben 11 volte⁵⁵.

Durante la terapia con iodio radioattivo (¹³¹I) dei pazienti con tumore alla tiroide, le ghiandole salivari sono in grado di concentrare selettivamente lo iodio, che viene poi secreto tramite la saliva. Questa abilità nel concentrare ¹³¹I, fa sì che le ghiandole salivari (in particolare la parotide) siano esposte a questo radioattivo per un lasso di tempo prolungato e che subiscano inevitabilmente degli effetti dannosi da radiazioni⁵⁶⁻⁵⁸. Le radiazioni possono causare danni alle cellule sierose e mucose^{59,60}, all'endotelio dei vasi che vascolarizzano le ghiandole salivari⁶¹, oltre che causare tumore⁶²⁻⁶⁴. Il rischio aumenta in maniera proporzionale con il dosaggio di ¹³¹I somministrato ai pazienti.

Dato che non tutti i pazienti che sono stati esposti a radiazioni sviluppano tumore alle ghiandole salivari e, viceversa, non tutti i pazienti che hanno una neoplasia alle ghiandole salivari riferiscono una storia di esposizione a radiazioni³⁵, si può ben comprendere che esista uno spettro di suscettibilità a questo tipo di tumore, correlato anche ad una predisposizione genetica che gioca un ruolo cruciale nell'eziologia del carcinoma alle ghiandole salivari⁶⁵.

VIRUS

È stato dimostrato che diversi virus sono mediatori della proliferazione neoplastica soprattutto nei tipi di tumori testa-collo squamosi^{66, 7}; meno negli adenocarcinomi⁶⁸⁻⁷⁰. I virus che più sono stati studiati e correlati a questi carcinoma sono Citomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV) e Papilloma virus (HPV).

- CMV: il Citomegalovirus è un herpes virus che in seguito alla prima esposizione può rimanere latente nell'organismo⁷¹. L'espressione di geni virali è fortemente ridotta o assente in fase di latenza, precludendo un vitale ciclo virale⁷². Circa il 90 % dei casi di tumore mucoepidermoidi alle ghiandole salivari, sono correlate ad una positività di espressione proteica da parte di CMV. Questo virus sembra essere correlato e colocalizzare con una maggiore espressione ed attivazione di una cascata di segnali, ben conosciuti come oncogenici (COX/AREG/EGFR/ERK)⁷³.
- EBV: l'Epstein-Barr virus è un herpes virus trasmesso tramite la saliva. Persiste nelle cellule epiteliali duttali delle ghiandole salivari e può essere coinvolto in una proliferazione aberrante^{74,75}. Nonostante la sua localizzazione duttale, non è stata dimostrata la sua positività nei tumori alle ghiandole salivari, in uno studio effettuato su una popolazione caucasica⁷⁶.

- HPV: il Papilloma virus è maggiormente correlato al carcinoma a cellule squamose^{66,67} soprattutto nella cervice uterina, ma anche in altri distretti dei tumori testa-collo. Si sa ancora molto poco sul possibile ruolo di HPV nei tumori delle ghiandole salivari. La casistica fino ad ora non permette degli studi accurati. Vangeli et al. sono stati tra i primi a trovare 7 casi su 9 positivi ad HPV 16 e 18 in tumori alla parotide, ipotizzando un coinvolgimento del virus nell'oncogenesi⁷⁷. Successivamente uno studio fatto su 33 casi di linfadenoma delle ghiandole salivari, sono risultati tutti negativi per la ricerca di HPV 16 e 18⁷⁸. Un recente studio condotto su 55 casi di tumori benigni e maligni delle ghiandole salivari, conclude che HPV non è strettamente coinvolto nell'eziologia di questo tipo di tumore⁷⁹.

In generale l'infezione con HPV, CMV o EBV non sembra comunque essere la maggior causa di una proliferazione aberrante nel carcinoma delle ghiandole salivari⁸⁰. Tutte queste considerazioni lasciano intuire un coinvolgimento da parte di fattori ambientali, come l'infezione da parte di questi virus, ma che indubbiamente devono essere accompagnati da una peculiare costituzione genetica^{18,81}.

ORMONI

Androgeni, estrogeni e progesterone, operano attraverso specifici recettori, giocando un ruolo importante nella crescita e sviluppo di diversi tumori, tra cui quello alla mammella, endometrio e prostata^{82, 83}. I pazienti con tumore mammario positivi al recettore degli estrogeni (ER) e recettore del progesterone (PR) trattati con antagonisti degli ormoni, mostrano una forte diminuzione di una recidiva e un alto tasso di sopravvivenza. Risultati simili sono stati riportati anche in pazienti con cancro alla prostata positivo per il recettore degli androgeni (AR)^{84,85}.

Le ghiandole salivari e le ghiandole mammarie, sono delle ghiandole esocrine tubulo-acinose, che condividono simili caratteristiche morfologiche e istologiche tumorali⁸⁶⁻⁸⁸. L'espressione di recettori per ormoni sessuali in certi tumori, tra cui quello alle ghiandole salivari, suggerisce un ruolo significativo di questi recettori, nella patogenesi, progressione e terapia del tumore⁸⁹. Si possono quindi assimilare ai tumori ormono-dipendenti come quelli mammari.

Elkin e Jacobs hanno riportato due casi di Carcinoma Adenoide Cistico delle ghiandole salivari in cui vi era una remissione a seguito di trattamento con tamoxifene⁹⁰. Gli studi molecolari condotti sull'espressione di recettori dell'estrogeno e del progesterone in tumori delle ghiandole salivari, intenzionati a stabilire il loro ruolo nella patogenesi e terapia, sono fortemente in conflitto^{82,83,90-94}.

Luo et al. suggeriscono che l'espressione di α -ER e/o la perdita di β -ER potrebbero essere correlati con l'aggressività del tumore⁸⁹. Kolude et al. hanno condotto studi solo su α -ER definendo che questo recettore è più espresso in tumori alle ghiandole salivari ad alto grado di aggressività rispetto a quelli meno aggressive o benigni⁹⁵.

Altri studi si sono invece concentrati sullo studio del recettore degli androgeni (AR) dimostrando che vi è una consistente espressione di questo recettore nel carcinoma dei dotti salivari, un tumore molto aggressivo delle ghiandole salivari⁹⁶⁻⁹⁸.

La disparità dei risultati in letteratura, a volte, è dovuto alla variabilità della tecnica impiegata, compreso il tipo di fissazione del tessuto, il tipo di anticorpo usato piuttosto che il criterio di valutazione dello staining^{92,99}.

DIETA

La composizione della dieta, può modificare la carcinogenesi a diversi livelli. Vi sono sia composti naturali quali vitamine, flavonoidi, steroli vegetali, sali di selenio, che composti sintetici come retinoidi, antiossidanti fenolici e inibitori della sintesi di prostaglandine, che agiscono su diversi meccanismi cellulari. La loro azione può includere la stimolazione di una risposta immunitaria, induzione o soppressione di geni, detossificazione o blocco del danno ossidativo al DNA¹⁰⁰.

Studi epidemiologici e di laboratorio, suggeriscono che l'assunzione frequente di alcuni frutti, specialmente gli agrumi, e verdure, in particolare crucifere, e vegetali ricchi di carotene, possono ridurre il rischio di tumore. Al contrario il consumo frequente di cibi cotti alla griglia, al microonde, fritti, o conservati sotto sale hanno un effetto opposto e quindi aumentano il rischio di tumorigenesi^{101,102}.

Alcuni studi fatti sulle vitamine, evidenziano che la mancanza di vitamina A aumenta il rischio di tumorigenesi¹⁰³, mentre un'assunzione di vitamina C equivalente o maggiore a 200 mg al giorno è associata ad una diminuzione del 60% del rischio di tumore alle ghiandole salivari^{104,105}.

Anche il consumo di lipidi, considerando sia quantità che composizione, è correlato alla promozione o alla prevenzione del tumore¹⁰⁶.

Acidi grassi essenziali come olio di pesce e di vegetali, ricchi in acidi grassi n-3 polinsaturi, devono essere assunti tramite dieta per avere un effetto protettivo contro il tumore. Questo effetto potrebbe essere correlato ad un aumento della produzione di metaboliti antiproliferativi¹⁰⁷. Al contrario acidi grassi monoinsaturi come l'acido n-9 oleico, come principale fonte di lipidi, si comportano da promotori di tumore alle ghiandole salivari, così come al seno, colon e orale¹⁰⁷⁻¹¹³. L'effetto legato all'acido oleico, in condizioni di deficit di acidi grassi essenziali, può essere indotto da un'alterata produzione di eicosanoidi che si comportano da modulatori della proliferazione e differenziazione cellulare¹¹⁴.

In ultimo, da uno studio condotto da Horn-Ross et al., si è visto che l'assunzione di fitoestrogeni può essere associata ad una diminuzione di tumore alle ghiandole salivari. I fitoestrogeni sono estrogeni deboli di origine vegetale che, competendo nel legame con ER, diminuiscono il legame di estrogeni endogeni più forti. I fitoestrogeni, avendo un minor potenziale rispetto agli estrogeni endogeni, inibiscono, per competizione, la crescita e la proliferazione ormone dipendente delle cellule tumorali¹¹⁵⁻¹¹⁷. Hanno quindi un effetto antiestrogenico.

FATTORI OCCUPAZIONALI

Esposizioni lavorative a radiazioni, materiali radioattivi e composti chimici, possono aumentare il rischio di insorgenza dei tumori alle ghiandole salivari.

In alcuni studi, si è visto che individui che lavorano in industrie chimiche di produzione di gomma^{104,118}, fertilizzanti azotati^{35,119,120}, legno¹²¹, industrie galvaniche, a contatto con elementi quali piombo, nichel e cromo¹²², presentano un aumentato rischio di tumori alle ghiandole salivari.

È stato riportato anche un aumento di rischio di carcinoma alle ghiandole salivari in alcune zone geografiche come ad esempio in Quebec dove vi erano miniere di asbesto e la gente vicina alle cave si ammalava in maniera proporzionale alla vicinanza¹²³.

ASSOCIAZIONE CON ALTRE NEOPLASIE

Da una valutazione dei dati dei registri dei tumori, è stato rilevato che vi è un elevato rischio di tumore alle ghiandole salivari dopo linfoma di Hodgkin¹²⁴, tumori a polmone¹²⁵, seno^{125,126}, prostata¹²⁷ e labbro^{128,129}.

Spitz et al. suggeriscono che la comune eziologia dei tumori alla cute e alle ghiandole salivari, potrebbe essere correlata alla derivazione dallo stesso foglietto ectodermico embrionale dell'epidermide e dell'adnexa della pelle, e il parenchima delle ghiandole salivari³⁵. Si ipotizza che un comune fattore di rischio che causa tumore a pelle e ghiandole salivari sia l'esposizione a raggi UV/radiazioni solari^{128, 130}. È stata osservata un'associazione multipla primaria tra i tumori di pelle e labbro e quello alle ghiandole salivari¹³¹: carcinomi alla pelle e al labbro si verificano più frequentemente di quanto ci si aspettasse, prima o dopo la diagnosi di tumore alle ghiandole mammarie^{128,129,132}.

Conclusioni

I registri dei tumori, sono l'unica fonte per sapere quanti individui residenti in una particolare area hanno il tumore e che tipo di neoplasia

hanno. Le informazioni registrate sono essenziali per la ricerca del cancro, permettendo di studiare le cause di alcuni tumori, capendo anche il possibile impatto di fattori socio-ambientali e cercando di stabilire delle linee di prevenzione e programmi di screening. Per i tumori alle ghiandole salivari, e in generale per i tumori cosiddetti “rari”, nasce ancor di più l’esigenza di avere una maggior capillarità di informazioni, per avere un quadro il più preciso possibile, in funzione del fatto che i casi che si verificano sono relativamente pochi.

Bibliografia

1. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Surgical Pathology of the Salivary Glands. WB Saunders, Philadelphia, 1991.
2. United States Cancer Statistics (USCS); 1999-2011 Cancer Incidence and Mortality Data: Centers for Disease Control and Prevention, 2014.
3. Koivunen P, Suutala L, Schorsch I, Jokinen K, Alho OP. Malignant epithelial salivary gland tumors in northern Finland: incidence and clinical characteristics. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies* 2002;259(3):146-9.
4. Ostman J, Anneroth G, Gustafsson H, Tavelin B. Malignant salivary gland tumours in Sweden 1960-1989 – an epidemiological study. *Oral oncology* 1997;33(3):169-76.
5. Pinkston JA, Cole P. Incidence rates of salivary gland tumors: results from a population-based study. *Otolaryngology--head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1999;120(6):834-40.
6. Sun EC, Curtis R, Melbye M, Goedert JJ. Salivary gland cancer in the United States. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 1999;8(12):1095-100.
7. Hernando M, Martin-Fragueiro L, Eisenberg G, et al. [Surgical management of salivary gland tumours]. *Acta otorrinolaringologica espanola* 2009;60(5):340-5.
8. Licitra L. Linee guida – tumori della testa e del collo, 2013:68-72.
9. Ries LAGH, Hankey BF, Miller BA, Hartman AM, Edwards BK. *Cancer Statistics Review, 1973-88*. National Cancer Institute: Bethesda, 1991.
10. Eneroth CM. Salivary gland tumors in the parotid gland, submandibular gland, and the palate region. *Cancer* 1971;27(6):1415-8.
11. Eveson JW, Cawson RA. Salivary gland tumours. A review of 2410 cases with particular reference to histological types, site, age and sex distribution. *The Journal of pathology* 1985;146(1):51-8.
12. Seifert G, Miehke A, Haubrich J, Chilla R. *Diseases of the Salivary Glands: Pathology - Diagnosis - Treatment - Facial Nerve Surgery*. Thieme Publishing, 1986.
13. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head & neck surgery* 1986;8(3):177-84.
14. Ellis GL, Auclair PL. Salivary gland tumors: general considerations. In: Ellis GL AP, editors, editor. *Tumors of the major salivary glands. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 17*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
15. Eveson JW, Auclair P, Gnepp DR, El-Naggar AK. Tumors of the salivary glands: introduction. In: Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors, editor. *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon: IARC press, 2005.
16. Spiro JD, Spiro RH. Salivary tumors. In: Shah J, editor. *Cancer of the head and neck*. London: BC Decker, 2001:240.

17. Curado MPE, B., Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 2007.
18. Friberg J, Koch A, Wohlfarht J, Storm HH, Melbye M. Cancer in Greenlandic Inuit 1973-1997: a cohort study. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2003;107(6):1017-22.
19. Friberg JT, Melbye M. Cancer patterns in Inuit populations. *The Lancet. Oncology* 2008;9(9):892-900.
20. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC Scientific Publications, 2002.
21. Rarecare - Surveillance of Rare Cancers in Europe - <http://www.rarecare.eu/>, 2008.
22. Ungureanu LB, Ciobanu D, Danciu M, et al. Epidemiology and pathology of parotid tumors five-year retrospective study. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi* 2014;118(4):1101-7.
23. Chedid HM, Rapoport A, Aikawa KF, Menezes Ados S, Curioni OA. Warthin's tumor of the parotid gland: study of 70 cases. *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgicoes* 2011;38(2):90-4.
24. Lopes MA, Kowalski LP, da Cunha Santos G, Paes de Almeida O. A clinicopathologic study of 196 intraoral minor salivary gland tumours. *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 1999;28(6):264-7.
25. Vargas PA, Gerhard R, Araujo Filho VJ, de Castro IV. Salivary gland tumors in a Brazilian population: a retrospective study of 124 cases. *Revista do Hospital das Clinicas* 2002;57(6):271-6.
26. Guzzo M, Andreola S, Sirizzotti G, Cantu G. Mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands: clinicopathologic review of 108 patients treated at the National Cancer Institute of Milan. *Annals of surgical oncology* 2002;9(7):688-95.
27. Triantafyllidou K, Dimitrakopoulos J, Iordanidis F, Koufogiannis D. Mucoepidermoid carcinoma of minor salivary glands: a clinical study of 16 cases and review of the literature. *Oral diseases* 2006;12(4):364-70.
28. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Kligerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands. A study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer* 1986;57(2):312-9.
29. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *American journal of surgery* 1974;128(4): 512-20.
30. Terracini B. I nuovi dati di incidenza e mortalità 2003-2005. In: *Inferenze*, editor. *Epidemiologia & Prevenzione*, 2009.
31. Paci E. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia - Tumore delle ghiandole salivari. In: *Inferenze*, editor. *Epidemiologia & Prevenzione* 2014:48.
32. Paci E. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia – Tumore delle ghiandole salivari. In: *Inferenze*, editor. *Epidemiologia & Prevenzione* 2011:71.
33. AIRTUM - Associazione Italiana Registri Tumori - <http://www.registri-tumori.it/cms/en>, 2013.

34. Muscat JE, Wynder EL. A case/control study of risk factors for major salivary gland cancer. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 1998;118(2):195-8.
35. Spitz MR, Tilley BC, Batsakis JG, Gibeau JM, Newell GR. Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study. *Cancer* 1984;54(9):1854-9.
36. Keller AZ. Residence, age, race and related factors in the survival and associations with salivary tumors. *American Journal of Epidemiology* 1969;90(4):269-77.
37. Williams RR, Horm JW. Association of cancer sites with tobacco and alcohol consumption and socioeconomic status of patients: interview study from the Third National Cancer Survey. *Journal of the National Cancer Institute* 1977;58(3):525-47.
38. Ebbs SR, Webb AJ. Adenolymphoma of the parotid: aetiology, diagnosis and treatment. *The British journal of surgery* 1986;73(8):627-30.
39. Lamelas J, Terry JH Jr, Alfonso AE. Warthin's tumor: multicentricity and increasing incidence in women. *American journal of surgery* 1987;154(4):347-51.
40. Kotwall CA. Smoking as an etiologic factor in the development of Warthin's tumor of the parotid gland. *American journal of surgery* 1992;164(6):646-7.
41. Pinkston JA, Cole P. Cigarette smoking and Warthin's tumor. *American Journal of Epidemiology* 1996;144(2):183-7.
42. Valagussa P, Santoro A, Fossati-Bellani F, Banfi A, Bonadonna G. Second acute leukemia and other malignancies following treatment for Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1986;4(6):830-7.
43. Wolden SL, Lamborn KR, Cleary SF, Tate DJ, Donaldson SS. Second cancers following pediatric Hodgkin's disease. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1998;16(2):536-44.
44. Metayer C, Lynch CF, Clarke EA, et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2000;18(12):2435-43.
45. Dores GM, Metayer C, Curtis RE, et al. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2002;20(16):3484-94.
46. Dobbs J, Barrett A, Ash D. *Practical radiotherapy planning*. London, 1999.
47. Preston-Martin S, Thomas DC, White SC, Cohen D. Prior exposure to medical and dental x-rays related to tumors of the parotid gland. *Journal of the National Cancer Institute* 1988;80(12):943-9.
48. Belsky JL, Takeichi N, Yamamoto T, et al. Salivary gland neoplasms following atomic radiation: additional cases and reanalysis of combined data in a fixed population, 1957-1970. *Cancer* 1975;35(2):555-9.
49. Maxon HR, Saenger EL, Buncher CR, et al. Radiation-associated carcinoma of the salivary glands. A controlled study. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology* 1981;90(2 Pt 1):107-8.

50. Shore RE, Albert RE, Pasternack BS. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Archives of environmental health* 1976;31(1):21-8.
51. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, et al. Increased risk of salivary gland tumors after low-dose irradiation. *The Laryngoscope* 1998;108(7):1095-7.
52. Shore-Freedman E, Abrahams C, Recant W, Schneider AB. Neurilemmomas and salivary gland tumors of the head and neck following childhood irradiation. *Cancer* 1983;51(12):2159-63.
53. Takeichi N, Hirose F, Yamamoto H. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. I. Epidemiologic observations. *Cancer* 1976;38(6):2462-8.
54. Saku T, Hayashi Y, Takahara O, et al. Salivary gland tumors among atomic bomb survivors, 1950-1987. *Cancer* 1997;79(8):1465-75.
55. Takeichi N, Hirose F, Yamamoto H, Ezaki H, Fujikura T. Salivary gland tumors in atomic bomb survivors, Hiroshima, Japan. II. Pathologic study and supplementary epidemiologic observations. *Cancer* 1983;52(2):377-85.
56. Gates GA, Work WP. Radioisotope scanning of the salivary glands. A preliminary report. *The Laryngoscope* 1967;77(5):861-75.
57. McCall MS, Timm L, Frenkel EP. Chewing tobacco and radioiodine [letter]. 1967.
58. Mishkin FS. Radionuclide salivary gland imaging. *Seminars in nuclear medicine* 1981;11(4):258-65.
59. Rigler RG, Scanlon PW. Radiation parotitis from radioactive iodine therapy. *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic* 1955;30(8):149-53.
60. Abramson AL, Levy LM, Goodman M, Attie JN. Salivary gland scinti-scanning with technetium 99m pertechnetate. *The Laryngoscope* 1969;79(6):1105-17.
61. Maier H, Bihl H. Effect of radioactive iodine therapy on parotid gland function. *Acta oto-laryngologica* 1987;103(5-6):318-24.
62. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine* 1995;36(1):21-7.
63. Mazzaferri E. Carcinoma of the follicular epithelium. In: Braverman LE URe, editor. *The Thyroid*. Lippincott, Philadelphia: Werner and Ingbar's, 2000:904-29.
64. Hall P, Holm LE, Lundell G, Ruden BI. Tumors after radiotherapy for thyroid cancer. A case-control study within a cohort of thyroid cancer patients. *Acta oncologica* 1992;31(4):403-7.
65. Zheng R, Wang LE, Bondy ML, Wei Q, Sturgis EM. Gamma radiation sensitivity and risk of malignant and benign salivary gland tumors: a pilot case-control analysis. *Cancer* 2004;100(3):561-7.
66. Allen CT, Lewis JS Jr, El-Mofty SK, Haughey BH, Nussenbaum B. Human papillomavirus and oropharynx cancer: biology, detection and clinical implications. *The Laryngoscope* 2010;120(9):1756-72.
67. Riechelmann H. [Human papilloma virus in head and neck cancer]. *Laryngo- rhinologie* 2010;89(1): 43-8, quiz 49-51.

68. Boland JM, McPhail ED, Garcia JJ, Lewis JE, Schembri-Wismayer DJ. Detection of human papilloma virus and p16 expression in high-grade adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012;25(4):529-36.
69. Descamps G, Duray A, Rodriguez A, et al. Detection and quantification of human papillomavirus in benign and malignant parotid lesions. *Anticancer research* 2012;32(9):3929-32.
70. Isayeva T, Said-Al-Naief N, Ren Z, Li R, Gnepp D, Brandwein-Gensler M. Salivary mucoepidermoid carcinoma: demonstration of transcriptionally active human papillomavirus 16/18. *Head and neck pathology* 2013;7(2):135-48.
71. Nichols WG, Boeckh M. Recent advances in the therapy and prevention of CMV infections. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 2000;16(1):25-40.
72. Yuan J, Liu X, Wu AW, et al. Breaking human cytomegalovirus major immediate-early gene silencing by vasoactive intestinal peptide stimulation of the protein kinase A-CREB-TORC2 signaling cascade in human pluripotent embryonal NTERA2 cells. *Journal of virology* 2009;83(13):6391-403.
73. Melnick M, Sedghizadeh PP, Allen CM, Jaskoll T. Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship. *Experimental and molecular pathology* 2012;92(1):118-25.
74. Kaneda A, Matsusaka K, Aburatani H, Fukayama M. Epstein-Barr virus infection as an epigenetic driver of tumorigenesis. *Cancer research* 2012;72(14):3445-50.
75. Hussein K, Maecker-Kolhoff B, Klein C, Kreipe H. [Transplant-associated lymphoproliferation]. *Der Pathologe* 2011;32(2):152-8.
76. Pollock AM, Toner M, McMenamin M, Walker J, Timon CI. Absence of Epstein-Barr virus encoded RNA and latent membrane protein (LMP1) in salivary gland neoplasms. *The Journal of laryngology and otology* 1999;113(10):906-8.
77. Vageli D, Sourvinos G, Ioannou M, Koukoulis GK, Spandidos DA. High-risk human papillomavirus (HPV) in parotid lesions. *The International journal of biological markers* 2007;22(4):239-44.
78. Seethala RR, Thompson LD, Gnepp DR, et al. Lymphadenoma of the salivary gland: clinicopathological and immunohistochemical analysis of 33 tumors. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 2012;25(1):26-35.
79. Skalova A, Kaspirkova J, Andrlé P, Hosticka L, Vanecek T. Human papillomaviruses are not involved in the etiopathogenesis of salivary gland tumors. *Ceskoslovenska patologie* 2013;49(2):72-5.
80. Senft E, Lemound J, Stucki-Koch A, Gellrich NC, Kreipe H, Hussein K. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitor 2A 16, tumour protein 53 and epidermal growth factor receptor in salivary gland carcinomas is not associated with oncogenic virus infection. *International journal of oral science* 2015;7(1):18-22.
81. Tsai CC, Chen CL, Hsu HC. Expression of Epstein-Barr virus in carcinomas of major salivary glands: a strong association with lymphoepithelioma-like carcinoma. *Human pathology* 1996;27(3):258-62.

82. Glas AS, Hollema H, Nap RE, Plukker JT. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and insulin-like growth factor receptor-1 and of MIB-1 in patients with recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland. *Cancer* 2002;94(8):2211-6.
83. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *American journal of clinical pathology* 2003;119(6):801-6.
84. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365(9472):1687-717.
85. Berthelet E, Pickles T, Lee KW, Liu M, Truong PT. Long-term androgen deprivation therapy improves survival in prostate cancer patients presenting with prostate-specific antigen levels > 20 ng/mL. *International journal of radiation oncology, biology, physics* 2005;63(3):781-7.
86. Pia-Foschini M, Reis-Filho JS, Eusebi V, Lakhani SR. Salivary gland-like tumours of the breast: surgical and molecular pathology. *Journal of clinical pathology* 2003;56(7):497-506.
87. Camelo-Piragua SI, Habib C, Kanumuri P, Lago CE, Mason HS, Otis CN. Mucoepidermoid carcinoma of the breast shares cytogenetic abnormality with mucoepidermoid carcinoma of the salivary gland: a case report with molecular analysis and review of the literature. *Human pathology* 2009;40(6):887-92.
88. Marchio C, Weigelt B, Reis-Filho JS. Adenoid cystic carcinomas of the breast and salivary glands (or 'The strange case of Dr Jekyll and Mr Hyde' of exocrine gland carcinomas). *Journal of clinical pathology* 2010;63(3):220-8.
89. Luo SD, Su CY, Chuang HC, Huang CC, Chen CM, Chien CY. Estrogen receptor overexpression in malignant minor salivary gland tumors of the sinonasal tract. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2009;141(1):108-13.
90. Elkin AD, Jacobs CD. Tamoxifen for salivary gland adenoid cystic carcinoma: report of two cases. *Journal of cancer research and clinical oncology* 2008;134(10):1151-3.
91. Dori S, Trougouboff P, David R, Buchner A. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptors in adenoid cystic carcinoma of salivary gland origin. *Oral oncology* 2000;36(5):450-3.
92. Ito FA, Ito K, Coletta RD, Vargas PA, Lopes MA. Immunohistochemical study of androgen, estrogen and progesterone receptors in salivary gland tumors. *Brazilian oral research* 2009;23(4):393-8.
93. Jeannon JP, Soames JV, Bell H, Wilson JA. Immunohistochemical detection of oestrogen and progesterone receptors in salivary tumours. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1999;24(1):52-4.
94. Pires FR, da Cruz Perez DE, de Almeida OP, Kowalski LP. Estrogen receptor expression in salivary gland mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma. *Pathology oncology research: POR* 2004;10(3):166-8.
95. Kolude B, Adisa A, Adeyemi B, Lawal A. Immunohistochemical expression of oestrogen receptor-alpha and progesterone receptor in salivary gland tumours. *Journal*

- of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology 2013;42(9):716-9.
96. Kapadia SB, Barnes L. Expression of androgen receptor, gross cystic disease fluid protein, and CD44 in salivary duct carcinoma. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 1998;11(11):1033-8.
 97. Fan CY, Melhem MF, Hosal AS, Grandis JR, Barnes EL. Expression of androgen receptor, epidermal growth factor receptor, and transforming growth factor alpha in salivary duct carcinoma. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2001;127(9):1075-9.
 98. Moriki T, Ueta S, Takahashi T, Mitani M, Ichien M. Salivary duct carcinoma: cytologic characteristics and application of androgen receptor immunostaining for diagnosis. *Cancer* 2001;93(5):344-50.
 99. Tarakji B, Nassani MZ, Sloan P. Immunohistochemical expression of estrogens and progesterone receptors in carcinoma ex pleomorphic adenoma-undifferentiated and adenocarcinoma types. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal* 2010;15(3):e432-6.
 100. DeCosse JJ. Potential for chemoprevention. *Cancer* 1982;50(11 Suppl):2550-3.
 101. Palmer S, Bakshi K. Diet, nutrition, and cancer: interim dietary guidelines. *Journal of the National Cancer Institute* 1983;70(6):1151-70.
 102. Weisburger JH. Antimutagens, anticarcinogens, and effective worldwide cancer prevention. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology: official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer* 1999;18(2):85-93.
 103. Palmer S. Diet, nutrition, and cancer. *Progress in food & nutrition science* 1985;9(3-4):283-341.
 104. Horn-Ross PL, Ljung BM, Morrow M. Environmental factors and the risk of salivary gland cancer. *Epidemiology* 1997;8(4): 414-9.
 105. Horn-Ross PL, Morrow M, Ljung BM. Diet and the risk of salivary gland cancer. *American Journal of Epidemiology* 1997;146(2): 171-6.
 106. Actis AB, Eynard AR. Influence of environmental and nutritional factors on salivary gland tumorigenesis with a special reference to dietary lipids. *European journal of clinical nutrition* 2000;54(11):805-10.
 107. Horrobin D. Essential fatty acids, lipid peroxidation and cancer. In: Horrobin D, editor. *Omega 6 Essential Fatty Acids: Pathophysiology and Roles in Clinical Medicine*. New York, 1990:351 ± 77.
 108. Caygill CP, Hill MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organisation* 1995;4(4):329-32.
 109. Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a mechanism to improve energy balance and insulin resistance. *The British journal of nutrition* 2000;83 Suppl 1:S59-66.
 110. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American journal of clinical nutrition* 2004;79(6):935-45.

111. Monis B, Eynard AR. Abnormal cell proliferation and differentiation and urothelial tumorigenesis in essential fatty acid deficient (EFAD) rats. *Progress in lipid research* 1981;20:691-703.
112. Munoz SE, Lopez CB, Valentich MA, Eynard AR. Differential modulation by dietary n-6 or n-9 unsaturated fatty acids on the development of two murine mammary gland tumors having different metastatic capabilities. *Cancer letters* 1998;126(2):149-55.
113. Roynette CE, Calder PC, Dupertuis YM, Pichard C. n-3 polyunsaturated fatty acids and colon cancer prevention. *Clinical nutrition* 2004;23(2):139-51.
114. Abdel-Hakim SM, Alam BS, Alam SQ. Prostaglandin E2 production in submandibular salivary glands of rats in essential fatty acid deficiency. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids* 1994;50(3):141-5.
115. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms. *Cancer causes & control: CCC* 1991;2(6):427-42.
116. Rose DP. Dietary fiber, phytoestrogens, and breast cancer. *Nutrition* 1992;8(1):47-51.
117. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, et al. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 1992;41(3-8):331-7.
118. Mancuso TF, Brennan MJ. Epidemiological considerations of cancer of the gallbladder, bile ducts and salivary glands in the rubber industry. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association* 1970;12(9):333-41.
119. Hagmar L, Bellander T, Andersson C, Linden K, Attewell R, Moller T. Cancer morbidity in nitrate fertilizer workers. *International archives of occupational and environmental health* 1991;63(1):63-7.
120. Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Keil U. Exposure to nitrosamines and mortality from salivary gland cancer among rubber workers. *Epidemiology* 1999;10(6):786-7.
121. Swanson GM, Belle SH. Cancer morbidity among woodworkers in the U.S. automotive industry. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association* 1982;24(4):315-9.
122. Milham S, Jr. Cancer mortality pattern associated with exposure to metals. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1976;271:243-9.
123. Graham S, Blanchet M, Rohrer T. Cancer in asbestos-mining and other areas of Quebec. *Journal of the National Cancer Institute* 1977;59(4):1139-45.
124. Henry-Amar M. Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's Disease. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 1992;3 Suppl 4:117-28.
125. Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. Second cancer following cancer of the respiratory system in Connecticut, 1935-1982. *National Cancer Institute monograph* 1985;68:83-98.
126. Harvey EB, Brinton LA. Second cancer following cancer of the breast in Connecticut, 1935-82. *National Cancer Institute monograph* 1985;68:99-112.
127. Kleinerman RA, Liebermann JV, Li FP. Second cancer following cancer of the male genital system in Connecticut, 1935-82. *National Cancer Institute monograph* 1985;68:139-47.

128. Spitz MR, Sider JG, Newell GR. Salivary gland cancer and risk of subsequent skin cancer. *Head & neck* 1990;12(3):254-6.
129. Winn DM, Blot WJ. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Connecticut, 1935-1982. *National Cancer Institute monograph* 1985;68: 25-48.
130. Spitz MR, Sider JG, Newell GR, Batsakis JG. Incidence of salivary gland cancer in the United States relative to ultraviolet radiation exposure. *Head & neck surgery* 1988;10(5):305-8.
131. Thompson WD. Methodologic perspectives on the study of multiple primary cancers. *The Yale journal of biology and medicine* 1986;59(5):505-16.
132. Prior P, Waterhouse JA. Second primary cancers in patients with tumours of the salivary glands. *British journal of cancer* 1977;36(3):362-8.

BIOLOGIA, GENETICA E FATTORI PROGNOSTICI

M.C. Cau, S. Alfieri, C. Bergamini

E. Orlandi, L. Licitra, L.D. Locati

1. Biologia e caratteristiche cliniche

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è una neoplasia rara, che rappresenta circa il 20% di tutti i tumori delle ghiandole salivari (SGCs) e meno del 5% di tutti i tumori del distretto cervico-facciale. ACC è il secondo istotipo per frequenza tra i SGCs, ma può originare anche in altre sedi anatomiche con strutture ghiandolari di tipo secretorio, come il tratto naso-sinusale, l'albero tracheo-bronchiale, la mammella, l'apparato genitale esterno femminile e il polmone. L'incidenza si attesta tra 4 e <0,5 casi per anno ogni 100,000 abitanti in tutto il mondo¹. L'incidenza globale ha avuto un calo dal 1993 al 2007 soprattutto per gli stadi iniziali². L'eziologia dell'ACC non è del tutto nota. Finora non sono stati riconosciuti fattori di rischio specifici né una predisposizione genetica³, anche se una recente analisi sui polimorfismi genetici (SNP) ha identificato SNP significativi (es. *CHRNA2*, *OR4F15*, *ZNF343*), suggerendo una possibile associazione tra vari geni e il rischio di sviluppare il SGCs⁴.

La definizione istopatologica originaria dell'ACC delle ghiandole salivari era "cilindroma", per la presenza di cilindri di cellule epiteliali/secretorie e stroma ialino^{5,6}. L'ACC è definito "un tumore basaloide costituito da due principali tipi cellulari, le cellule epiteliali e le cellule mioepiteliali, dalla cui combinazione originano tre varietà morfologiche: tubulare, cribri-forme e solida"². Questi sottotipi sono solitamente coesistenti all'interno del tumore, che viene classificato in base al pattern predominante. La variante cribri-forme è la più frequente, e presenta isole di cellule basaloide circondate da spazi simil-cistici di dimensioni variabili che formano un modello tipo "swiss cheese". I veri lumi ghiandolari con le cellule cuboidi sono tipicamente disseminati nel tumore. Il pattern tubulare ha un aspetto citologico simile anche se le cellule tumorali si dispongono in nidi circondati da stroma eosinofilo, spesso ialinizzato. Il sottotipo solido mostra aggregati di cellule basaloide senza tubuli né formazioni pseudo-cistiche⁵. Il pattern solido è associato ad una prognosi peggiore, mentre l'outcome migliore è presente nel sottotipo tubulare². Attualmente vi sono due sistemi di grading per l'ACC⁷⁻⁹; entrambi identificano i pazienti con cattiva prognosi sulla base della percentuale della componente solida presente

(> 30% per Perzin and Szanto^{7,8} e > 50% per Spiro⁹). Un altro sistema, proposto più recentemente, classifica l'ACC sulla base della presenza o meno della componente solida, indipendentemente dalla quantità, basandosi sull'evidenza che la sola presenza di una componente solida ha un impatto negativo sull'outcome del paziente¹⁰.

L'immunoistochimica (IHC) può essere utile per fare diagnosi di ACC. In particolare, le cellule neoplastiche mioepiteliali appaiono positive per actina muscolo liscio, S100, vimentina e catena pesante della miosina muscolo liscio. Inoltre, le cellule di ACC sono francamente positive per il recettore delle tirosino-chinasi c-KIT (CD117) e MYB^{11,12}. Biomarcatori come c-KIT, VEGFR-3, Ki-67 e p53 sono stati correlati a maggiore aggressività biologica e a cattiva prognosi¹¹.

L'ACC si manifesta alla diagnosi come una malattia localizzata; le metastasi linfonodali sono infrequenti, a differenza dei SGCs ad alto grado. Nei pazienti cN0, la dissezione linfonodale del collo generalmente non è necessaria. La chirurgia radicale seguita dalla radioterapia postoperatoria (PORT) è il gold standard del trattamento. Negli ACC di tutte le sedi la PORT ha dimostrato di migliorare il controllo locale (LC) rispetto alla sola chirurgia. Combinando i due trattamenti, i tassi di LC a 5 e 10 anni erano rispettivamente dell'88-95% e dell'84-91%¹³⁻¹⁷. La PORT è virtualmente raccomandata in tutti i pazienti o almeno fortemente suggerita in presenza di alcuni parametri sfavorevoli come lo stadio avanzato (es. T4), i margini chirurgici positivi o close, l'invasione perineurale e il coinvolgimento osseo^{14-16,18-20}. La PORT potrebbe essere omessa solo in caso di lesioni pT1N0, resecate completamente e senza evidenza di invasione perineurale¹⁴.

Se l'ACC origina da siti con un ricco drenaggio linfatico, come la base della lingua, il palato, il rinofaringe, il pavimento della bocca, ecc., il collo deve essere sempre trattato. Se la chirurgia del collo non è stata programmata, deve essere considerata un'irradiazione selettiva dei linfonodi comprendente almeno la prima stazione di drenaggio¹³⁻¹⁶. Il LC è stato significativamente migliorato con dosi al letto tumorale di 60 Gy con frazionamento standard (1.8-2 Gy per frazione). In caso di caratteristiche patologiche sfavorevoli (es. multipli margini positivi, coinvolgimento esteso dei tessuti molli) è raccomandata una dose minima di 66 Gy, con frazionamento convenzionale. Sebbene una chemioterapia a base di platinanti somministrata contestualmente alla PORT sembrerebbe migliorare il LC in un'analisi retrospettiva²¹, l'approccio combinato è ancora sperimentale. Attualmente è in corso un trial randomizzato della RTOG (1008) con lo scopo di indagare se nei tumori ad alto grado (con componente solida >30% per ACC) e con caratteristiche patologiche sfavorevoli, il trattamento chemio-radiante sia più efficace della sola RT. Se la

base del cranio fosse coinvolta, la dose dovrebbe essere almeno 56-63 Gy^{15,16,18,19, 22}. Per un'irradiazione selettiva linfonodale, la dose dovrebbe oscillare fra 45-50 Gy, con frazionamento standard. Tecniche di RT come la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) sono altamente raccomandate per questo tipo di neoplasie, perché

- i. sono tumori dalla conformazione molto complessa;
- ii. siamo in presenza di numerose strutture radiosensibili nella regione testa-collo;
- iii. sono necessarie alte dosi di RT (60-70 Gy).

Gli ACC non resecabili possono essere trattati con la sola RT. La radioterapia con neutroni ha mostrato un LC superiore rispetto alla RT con fotoni senza nessun vantaggio in termini di sopravvivenza^{23,24}. Tuttavia, i neutroni non sono utilizzati nella pratica clinica corrente. Le tecniche di IMRT con dosi ≥ 70 Gy hanno dimostrato un controllo di malattia simile con meno complicanze tardive²⁵. Recentemente, è l'impiego in clinica di nuove energie come i protoni e gli ioni carbonio (particelle pesanti). Nonostante le proprietà fisiche simili, gli ioni carbonio sembrano avere maggiori vantaggi biologici rispetto ai protoni. Tuttavia non sono state riscontrate differenze significative in termini di LC e OS tra questi due trattamenti. Il controllo locale a 5 anni per i T4 e i tumori inoperabili è stato rispettivamente del 66% e del 68%, meglio della RT con fotoni, suggerendo che la terapia con particelle pesanti dovrebbe diventare il trattamento standard in questi casi²⁶. Gli ioni carbonio sono utilizzati anche in combinazione con la IMRT con fotoni negli ACC in stadi avanzati²⁷.

L'ACC è difficile da trattare per la sua tendenza alla recidiva locale e a distanza. Il decorso clinico è spesso protratto; i tassi di ricorrenza libera da malattia sono rispettivamente 50,5% e 45-52% a 5 e 10 anni mentre i tassi di sopravvivenza globale sono 70-72% e 44-54% a 5 e a 10 anni, rispettivamente²⁸.

In presenza di una recidiva, bisogna sempre considerare il trattamento chirurgico, sebbene la recidiva spesso coinvolga la base cranica, rendendo tecnicamente difficile un'ampia exeresi con margini negativi.

Le metastasi a distanza compaiono frequentemente e possono svilupparsi, nonostante il controllo locale, anche dopo anni dalla diagnosi, talvolta anche dopo 10-20 anni. Il coinvolgimento multiorgano è frequente. Le sedi più comuni di metastasi sono i polmoni (75%), seguiti dalle ossa (6,9%), dal fegato (3,4%) e altre sedi²⁹; nonostante le metastasi encefaliche siano molto rare (2.1%), l'encefalo dovrebbe essere studiato con una indagine radiologica mirata (Tac o RMN) nei pazienti con lunga storia clinica.

La chemioterapia sistemica ha un ruolo palliativo. Una revisione sistematica di Laurie e colleghi del 2011³⁰ ha messo in evidenza la scarsa effica-

cia della chemioterapia in generale, dal momento che la miglior risposta ottenuta è stata una stabilità di malattia. Una polichemioterapia a base di platinanti è correlata ai migliori risultati in termini di tasso di risposta (25%)³⁰, sebbene non vi sia uno standard di trattamento. Recentemente sono stati valutati nuovi farmaci; tra questi, quelli a bersaglio verso i target identificati nell'ACC come il c-kit (Imatinib)³¹ e l'EGFR (cetuximab, gefitinib, lapatinib)³²⁻³⁴ non hanno dimostrato un'attività significativa. Qualche risposta è stata ottenuta con gli agenti antiangiogenici (sorafenib e axitinib)³⁵⁻³⁷ e gli anti FGFR come dovitinib^{38,39}. Sunitinib⁴⁰ ed everolimus⁴¹ non hanno dato alcuna risposta, mentre altri farmaci sono ancora in studio (es. pazopanib; dasatinib).

Visto il decorso clinico prolungato e la mancanza di efficacia delle terapie sistemiche, i trattamenti loco-regionali (es. chemioembolizzazione di metastasi epatiche, metastasectomia di lesioni polmonari^{42,43} o ablazione con radiofrequenze⁴⁴) dovrebbero essere sempre presi in considerazione nella gestione dell'ACC.

2. Fattori genetici: patogenesi molecolare e marcatori biologici

Due lavori recenti hanno descritto nuove scoperte sul genoma dell'ACC⁴⁵⁻⁴⁷. Le mutazioni somatiche sono rare, 3 sono i pathway principali che presentano alterazioni del segnale: MYB/MYC (alterato nel 65% dei casi), FGF/IGF/PI3K (alterato nel 30% dei casi) e NOTCH (alterato nel 13% dei casi).

Nel 1986 Stenman e colleghi descrissero per primi una traslocazione cromosomica t(6;9) coinvolgente l'oncogene MYB e il fattore di trascrizione NFIB, il cui risultato è un gene di fusione^{48,49}. L'oncogene *MYB-NFIB* induce la sovraespressione di MYB⁵⁰ e attiva la trascrizione dei geni target del *MYB*, contribuendo così alla trasformazione oncogenica^{51,52}. L'attivazione di *MYB* può essere data dalla fusione genica (in circa l'80% dei casi), o dall'acquisto di copie o, più raramente, da inserzioni della parte 3' del *NFIB* nelle vicinanze del locus *MYB*⁵²⁻⁵⁸. L'attivazione di *MYB* è considerata patognomonica di ACC, indipendentemente dalla sua sede d'origine^{50,59}. L'attivazione di *MYB* sembra essere un'evento precoce nello sviluppo dell'ACC, essendo stata scoperta un'iperespressione di MYB in un caso di ACC in situ della mammella⁶⁰. È oggetto di discussione se gli ACC che non presentano la fusione *MYB-NFIB* siano veri ACC oppure tumori morfologicamente simili (es. adenocarcinoma a cellule basali, adenocarcinoma polimorfo a basso grado, adenoma pleomorfo). Sebbene il targeting dei fattori di trascrizione sia molto complesso, vi sono studi in corso su trattamenti rivolti verso MYB, *MYB-NFIB*, e i loro bersagli molecolari⁶¹⁻⁶⁴.

Mutazioni nel dominio catalitico di PTEN sono state trovate in due casi di ACC⁴⁷. La perdita del PTEN funzionante conduce all'attivazione costitutiva a valle dei componenti della via di PI3K, AKT e mTOR, aprendo la strada all'impiego di farmaci inibitori di PI3k/AKT/mTOR. Sono state identificate altre mutazioni dei geni associati a PI3K e della chinasi del recettore.

Le alterazioni della via di Notch sembrano essere correlate all'outcome dei pazienti con ACC, in particolare alla progressione tumorale^{65,66} ed alla transizione epiteliale-mesenchimale⁶⁶. È stata condotta un'ampia analisi immunohistochimica per valutare il livello di espressione delle proteine dei membri della famiglia Notch nell'ACC⁶⁷. La combinazione di Jagged 1 (uno dei cinque ligandi di Notch) e di Notch 2 (uno dei quattro recettori di Notch) risulta associata ad un miglior outcome, mentre l'associazione di Jagged 1 con altri recettori come Notch1 e Notch4, correla con un comportamento biologico più aggressivo. Come già detto, l'attivazione del segnale di Notch è innescata dal legame ligando-recettore, ciò determina eventi di clivaggio proteolitico che culminano con il rilascio del dominio intracellulare di Notch ad opera della gamma-secretasi. Modelli xenograft di ACC con mutazioni puntiformi di NOTCH1 e alti livelli di NOTCH1 attivato, sono risultati sensibili agli inibitori della gamma-secretasi⁶⁸. Questi farmaci potrebbero costituire un trattamento promettente nei tumori con attivazione di Notch.

L'ACC esprime frequentemente alti livelli di recettori tirosino-chinasici come c-kit ed EGFR, mentre esprime in misura variabile altri recettori di fattori di crescita come il recettore del fattore di crescita dei fibroblasti di tipo 1 (FGFR1).

L'espressione di c-kit è stata associata a tumori ad alto grado e pattern solido^{69,70}; c-kit potrebbe avere un ruolo nell'invasione locale e nello sviluppo di metastasi a distanza accelerando la mobilitazione delle cellule neoplastiche⁷¹. C-kit si trova quasi sempre in forma wild-type nell'ACC; non sono state riscontrate invece alterazioni negli esoni 11 o 17 (coinvolti nell'attivazione di c-kit nei GISTs). Il meccanismo di attivazione di c-kit è dato probabilmente da una stimolazione autocrina.

L'espressione di EGFR è presente nelle cellule epiteliali di molti tessuti umani normali ed in un'ampia varietà di tumori delle ghiandole salivari, incluso l'ACC⁷². La sua overespressione sembra correlata ad una migliore prognosi nell'ACC. Non sono state identificate mutazioni genetiche⁴⁷.

Evidenze precliniche suggeriscono un ruolo del fattore di crescita dei fibroblasti (FGF) nella carcinogenesi dell'ACC. È stato dimostrato che l'overespressione di FGF1, FGF2 e FGFR1 è coinvolta nella carcinogenesi dell'ACC^{73,74}. Sono state descritte mutazioni attivanti del FGFR2, identiche a quelle riportate in altri tumori maligni (es. tumore ovarico ed endo-

metriale)⁴⁶, cosa che potenzialmente aprirebbe la strada a terapie mirate. Gli studi di fase II con dovitinib, un inibitore multitarget di FGFR 1/3 hanno mostrato un'attività promettente in pazienti con ACC metastatico^{38,39}. Recentemente, l'iperpressione di c-MET è stata identificata in un sottogruppo di pazienti con ACC; questo dato biologico non è stato ancora correlato con alcun parametro clinico né con la sopravvivenza, tuttavia potrebbe essere un potenziale bersaglio per testare l'attività degli inibitori di MET⁷⁵.

3. Fattori prognostici

Molti studi hanno identificato fattori clinici e patologici che condizionano l'outcome dei pazienti con ACC. Il ruolo prognostico del pattern istologico è già stato discusso nel paragrafo 1. La sede del tumore può influenzare l'outcome, e in particolare nel distretto cervico-facciale la prognosi è migliore nei tumori che originano dalle ghiandole salivari maggiori rispetto alle ghiandole salivari minori. Negli ACC che originano al di fuori del distretto testa-collo, quelli a partenza da mammella e cute tendono ad avere un outcome migliore rispetto agli ACC delle ghiandole salivari maggiori, del polmone, dei bronchi, dell'occhio e dell'orbita^{76,77}. Lo stadio clinico avanzato correla con una prognosi infausta, sebbene il sottotipo solido insieme alla presenza di invasione extracapsulare peggiori l'outcome anche negli stadi precoci (I-II)⁷⁸. La sede delle metastasi a distanza (polmone verso fegato e osso) sembra condizionare la sopravvivenza²⁹, ponendo la questione se un trattamento precoce anche in assenza di sintomi, sui siti a peggior prognosi possa migliorare l'outcome dei pazienti. Altri fattori identificati come variabili prognostiche sono l'invasione perineurale (PNI), la positività dei margini chirurgici, le metastasi ai linfonodi del collo e il sesso del paziente^{17,79}.

Dati recenti suggeriscono che l'invasione intraneurale, piuttosto che quella perineurale, abbia un impatto significativo sulla sopravvivenza⁸⁰. L'invasione intraneurale è definita come la presenza di invasione perineurale con cellule tumorali presenti all'interno del nervo e/o con la distruzione irregolare dell'assone. La presenza di invasione intraneurale è una variabile indipendente di cattiva prognosi, sebbene non sembri influenzare lo sviluppo di metastasi a distanza.

Conclusioni

L'ACC è una malattia rara, caratterizzata da una prognosi severa. È necessario il contributo multidisciplinare di differenti figure di professio-

nisti come i chirurghi, i radioterapisti, gli oncologi medici, i patologi e i biologi molecolari per poter migliorare la cura di questa malattia. Sono numerosi gli unmet clinical needs, primo fra tutti l'assenza di un trattamento sistemico efficace in caso di malattia recidivata e/o metastatica. Recentemente l'applicazione di nuove metodologie diagnostiche come la next generation sequencing, ha evidenziato la presenza di specifici pathway molecolari alterati nell'ACC, aprendo la strada per trattamenti target più mirati.

Bibliografia

1. Carlson J, Licitra L, Locati L, Raben D, Persson F, Stenman G. Salivary Gland Cancer: An Update on Present and Emerging Therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;257-263.
2. Subramaniam T, Lennon P, O'Neill JP. Ongoing challenges in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Ir J Med Sci*. 2015 Apr 17. [Epub ahead of print].
3. Dillon PM, et al. Adenoid Cystic Carcinoma: A Review of Recent Advances, Molecular Targets and Clinical Trials. *Head Neck* 2014; Dec 8. doi: 10.1002/hed.23925. [Epub ahead of print].
4. Xu L, Tang H, Chen DW, El-Naggar AK, Wei P, Sturgis EM. Genome-wide association study identifies common genetic variants associated with salivary gland carcinoma and its subtypes. *Cancer*. 2015 Mar 30. doi: 10.1002/cncr.29381. [Epub ahead of print].
5. Jaso J, Malhotra R. Adenoid cystic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2011;135:511-515.
6. Azumi N, Battifora H. The cellular composition of adenoid cystic carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1987;60:1589-1598.
7. Perzin KH, Gullane P, Clairmont AC. Adenoid cystic carcinomas arising in salivary glands: a correlation of histologic features and clinical course. *Cancer*. 1978 Jul;42(1):265-282.
8. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 1984;54:1062-1069.
9. Spiro RH. Salivary neoplasms: overview of a 35-year experience with 2.807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-184.
10. Van Weert S, van der Waal I, Witte BI, Leemans CR, Bloemena E. Histopathological grading of adenoid cystic carcinoma of the head and neck: analysis of currently used grading systems and proposal for a simplified grading scheme. *Oral Oncol*. 2015 Jan; 51(1):71-76.
11. Gnepp DR, Henley JD, Simpson RHW, Eveson JW. Salivary gland (major and minor) and lacrimal gland. Chapter 6. In: Gnepp DR (ed) *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*, 2nd edn 2009. WB Saunders, Philadelphia, pp 413–562.
12. Skálová A, Simpson RHW, Lehtonen H, Leivo I. Assessment of proliferative activity using the MIB1 antibody helps to distinguish polymorphous low grade adenocarcinoma from adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Pathol Res Pract* 1997;193:695–703.
13. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(5):510-518.
14. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2004;26(2):154-162.
15. Garden AS, Weber RS, Morrison WH et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32(3):619-626.

16. Chen AM, Garcia J, Bucci MK et al. Recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: long term outcome of patient treated with radiation therapy *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2006;66(4):1031-1035.
17. Van Weert S, Bloemena E, van der Waal let al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol*. 2013 Aug;49(8):824-829.
18. Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY et al. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinoma: the role of postoperative radiation therapy. *Am J Otolaryngol*. 1999;20(5):281-286.
19. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL et al. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70(5):1365-1372.
20. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D et al. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2004; 114(7):1194-1199.
21. Tanvetyanon T, Qin D, Padhya T, McCaffrey J, Zhu W, Boulware D, DeConti R, Trotti A. Outcomes of postoperative concurrent chemoradiotherapy for locally advanced major salivary gland carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Jul; 135(7):687-692.
22. Choi Y, Kim SB, Yoon DH et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2013 Jun;123(6):1430-1438.
23. Griffin TW, Pajak TF, Laramore GE, et al. Neutron vs. photon irradiation of inoperable salivary gland tumors: results of an RTOGMRC cooperative randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15:1085-1090.
24. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation therapy oncology group. Medical research council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:235-240.
25. Spratt DE, Salgado LR, Riaz N et al. Results of photon radiotherapy for unresectable salivary gland tumors: is neutron radiotherapy's local control superior? *Radiol Oncol*. 2014;48(1):56-61.
26. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single-modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol*. 2014;113(3):364-370.
27. Jensen AD. Combined IMRT and C12-heavy ion boost for malignant salivary gland tumours: COSMIC. IFHNOS 2014 (New York) meeting abstract S162.
28. Lin YC, Chen KC, Lin CH, Kuo KT, Ko JY, Hong RL. Clinicopathological features of salivary and non-salivary adenoid cystic carcinomas. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2012 Mar;41(3):354-360.
29. Gao M, Hao Y, Huang MX, Ma DQ, Luo HY, Gao Y, Peng X, Yu GY. Clinicopathological study of distant metastases of salivary adenoid cystic carcinoma. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2013;42:923-928.

30. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, Sherman E, Pfister DG. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2011 Aug;12(8):815-824.
31. Hotte SJ, Winkquist EW, Lamont E, et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital Phase II Consortium Study. *J Clin Oncol* 2005;23:585-590.
32. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L, Casieri P, Orsenigo M, Losa M, Bergamini C, Liberatoscioli C, Quattrone P, Calderone RG, Rinaldi G, Pilotti S, Licitra L. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncology* 2009 Volume 45, Issue 7, Pages 574-578.
33. Jakob JA, Kies MS, Glisson BS, Kupferman ME, Liu DD, Lee JJ, El-Naggar AK, Gonzalez-Angulo AM, Blumenschein GR Jr. Phase II study of gefitinib in patients with advanced salivary gland cancers. *Head Neck.* 2015 May;37(5):644-649.
34. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol* 2007;25: 3978-3984.
35. Thomson D, Denton K, Ashcroft L, et al. PO-0733 Phase II study of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma: Initial outcome and toxicity. *Radiotherapy & Oncology.* 2012;103(suppl 1):S285.
36. Locati LD, Bossi P, Civelli E, Perrone F, Bergamini C, Cortelazzi B, Quattrone P, Imbimbo M, Mirabile A, Granata R, Resteghini C, Mariani L, Tosarello D, Cassani C, Marchianò A, Saibene G, Pilotti S, Licitra L. Sorafenib in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas (RMSGCs): An investigator-initiated phase II trial (NCT01703455). *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 6020).
37. Ho A, Sherman E, Fury M, Baxi S, Haque S, Sima C, Antonescu C, Katabi N, Pfister D. Phase II study of axitinib in patients with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 6093).
38. Dillon PM, Moskaluk C, Fracasso P, Petroni G, Thomas C. Phase II study of dovitinib (TKI258) in patients with progressive metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr 6021).
39. Keam B, Kim SB, Shin SH, Cho BC, Lee KW, Kim MK, Yun HJ, Lee SH, Yoon DH, Bang YJ. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer.* 2015 Apr 22. doi: 10.1002/cncr.29401. [Epub ahead of print].
40. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX, et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol* 2012;23:1562-1570.
41. Kim DW, Oh DY, Shin SH, et al. A multicenter phase II study of everolimus in patients with progressive unresectable adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer.* 2014;14:795.
42. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, Massone PP, Conti B, Fumagalli E, Bareggi C, Cantù G, Licitra L. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol.* 2005 Oct;41(9):890-894.

43. Bobbio A, Copelli C, Ampollini L, Bianchi B, Carbognani P, Bettati S, Sesenna E, Rusca M. Lung metastasis resection of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 May;33(5):790-793.
44. Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Matsui Y, Toyooka S, Nishizaki K, Kanazawa S. Radiofrequency ablation of lung metastases from adenoid cystic carcinoma of the head and neck: retrospective evaluation of nine patients. *J Vasc Interv Radiol*. 2015 May;26(5):703-708.
45. Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, Frierson HF Jr, Cooke SL, Futreal PA, Kling T, Nelander S, Nordkvist A, Persson F, Stenman G. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012 Aug;51(8):805-817.
46. Stephens PJ, Davies HR, Mitani Y, Van Loo P, Shlien A, Tarpey PS, Papaemmanuil E, Cheverton A, Bignell GR, Butler AP, Gamble J, Gamble S, Hardy C, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Maddison M, Raine K, Nik-Zainal S, O'Meara S, Teague JW, Varela I, Wedge DC, Whitmore I, Lippman SM, McDermott U, Stratton MR, Campbell PJ, El-Naggar AK, Futreal PA. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123(7):2965-2968.
47. Ho AS, Kannan K, Roy DM, Morris LG, Ganly I, Katabi N et al. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet* 2013;45:791-798.
48. Stenman G, Sandros J, Dahlenfors R, Juberg-Ode M, Mark J. 6q- and loss of the Y chromosome—two common deviations in malignant human salivary gland tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 1986 Aug;22(4):283-293.
49. Nordkvist A, Mark J, Gustafsson H, Bang G, Stenman G. Non-random chromosome rearrangements in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Genes Chromosomes Cancer*. 1994; 1994(10):115–121.
50. Wetterskog D, Lopez-Garcia MA, Lambros MB, A'Hern R, Geyer FC, Milanezi F, Cabral MC, Natrajan R, Gauthier A, Shiu KK, Orr N, Shousha S, Gatalica Z, Mackay A, Palacios J, Reis-Filho JS, Weigelt B. Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers. *J Pathol*. 2012 Jan;226(1):84-96.
51. Ramsay RG, Gonda TJ. MYB function in normal and cancer cells. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:523–534.
52. Persson M, Andrén Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:18740–18744.
53. Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA, Frierson HF Jr, Cooke SL, Futreal PA, Kling T, Nelander S, Nordkvist A, Persson F, Stenman G. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*. 2012 Aug;51(8):805-817.
54. Brill LB, Kanner WA, Fehr A, Andrén Y, Moskaluk CA, Löning T, Stenman G, Frierson HF Jr. Analysis of MYB Expression and MYB-NFIB gene fusions in adenoid cystic carcinoma and other salivary neoplasms. *Mod Pathol*. 2011;24:1169–1176.

55. West RB, Kong C, Clarke N, Gilks T, Lipsick JS, Cao H, Kwok S, Montgomery KD, Varma S, Le QT. MYB expression and translocation in adenoid cystic carcinoma and other salivary gland tumors with clinicopathological correlation. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:92–99.
56. Stenman G. Fusion oncogenes in salivary gland tumors: molecular and clinical consequences. *Head Neck Pathol*. 2013 Jul;7 Suppl 1:S12-19.
57. Mitani Y, Rao PH, Futreal PA, Roberts DB, Stephens PI, Zhao YI, Zhang L, Mitani M, Weber RS, Lippman SM, Caulin C, El-Naggar AK. Novel chromosomal rearrangements and break points at the t(6;9) in salivary adenoid cystic carcinoma: association with MYB-NFIB chimeric fusion, MYB expression, and clinical outcome. *Clin Cancer Res*. 2011;17:7003–7014.
58. Von Holstein SL, Fehr A, Persson M, Therkildsen MH, Prause JU, Heegaard S, Stenman G. Adenoid cystic carcinoma of the lacrimal gland: MYB gene activation, genomic imbalances, and clinical characteristics. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2130-2138.
59. Stenman G, Andersson MK, Andrén Y. New tricks from an old oncogene: gene fusion and copy number alterations of MYB in human cancer. *Cell Cycle*. 2010 Aug 1;9(15):2986-2995.
60. Fusco N, Guerini-Rocco E, Schultheis AM, Badve SS, Reis-Filho JS, Weigelt B. The birth of an adenoid cystic carcinoma. *Int J Surg Pathol*. 2015 Feb;23(1):26-7.
61. Ramsay RG, Barton AL, Gonda TJ. Targeting c-Myb expression in human disease. *Expert Opin Ther Targets*. 2003 Apr;7(2):235-248.
62. Gonda TJ, Leo P, Ramsay RG. Estrogen and MYB in breast cancer: potential for new therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2008 Jun;8(6):713-717.
63. Pattabiraman DR, Gonda TJ. Role and potential for therapeutic targeting of MYB in leukemia. *Leukemia*. 2013 Feb;27(2):269-277.
64. Stenman G, Persson F, Andersson MK. Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. *Oral Oncol*. 2014 Aug;50(8):683-690.
65. Su BH, Qu J, Song M, Huang XY, Hu XM, Xie J, Zhao Y, Ding LC, She L, Chen J, Lin LS, Lin X, Zheng DL, Lu YG. NOTCH1 signaling contributes to cell growth, anti-apoptosis and metastasis in salivary adenoid cystic carcinoma. *Oncotarget*. 2014 Aug 30;5(16):6885-6895.
66. Zhao ZL, Ma SR, Wang WM, Huang CF, Yu GT, Wu TF, Bu LL, Wang YF, Zhao YF, Zhang WF, Sun ZJ. Notch signaling induces epithelial-mesenchymal transition to promote invasion and metastasis in adenoid cystic carcinoma. *Am J Transl Res* 2015;7(1):162-174.
67. Bell D, Hanna EY, Miele L, Roberts D, Weber RS, El-Naggar AK. Expression and significance of notch signaling pathway in salivary adenoid cystic carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. 2014 Feb;18(1):10-13.
68. Stoeck A, Lejnine S, Truong A, Pan L, Wang H, Zang C, Yuan J, Ware C, MacLean J, Garrett-Engle PW, Kluk M, Laskey J, Haines BB, Moskaluk C, Zawel L, Fawell S, Gilliland G, Zhang T, Kremer BE, Knoechel B, Bernstein BE, Pear WS, Liu XS,

- Aster JC, Sathyanarayanan S. Discovery of biomarkers predictive of GSI response in triple-negative breast cancer and adenoid cystic carcinoma. *Cancer Discov.* 2014 Oct;4(10):1154-1167.
69. Jeng YM, Lin CY, Hsu HC. Expression of the c-kit protein is associated with certain subtypes of salivary gland carcinoma. *Cancer Lett* 2000; 154:107–111.
 70. Holst VA, Marshall CE, Moskaluk CA, et al. KIT protein expression and analysis of c-kit gene mutation in adenoid cystic carcinoma. *Mod Pathol* 1999; 12: 956-960.
 71. Salehinejad J, Mohtasham N, Bagherpour A, Abbaszadeh-Bidokhty H, Ghazi A. Evaluation of c-kit protein (CD117) expression in common salivary gland neoplasms. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014 May;18(2):177-182.
 72. Locati LD, Perrone F, Losa M, Mela M, Casieri P, Orsenigo M, Cortelazzi B, Negri T, Tamborini E, Quattrone P, Bossi P, Rinaldi G, Bergamini C, Calderone RG, Libera-toscioli C, Licitra L. Treatment relevant target immunophenotyping of 139 salivary gland carcinomas (SGCs). *Oral Oncol.* 2009 Nov;45(11):986-990.
 73. Myoken Y, Okamoto T, Sato JD, Kan M, McKeehan WL et al. Immunohistochemical study of overexpression of fibroblast growth factor-1 (FGF-1), FGF-2, and FGF receptor-1 in human malignant salivary gland tumours. *J Pathol* 1996; 178: 429-436.
 74. Vékony H, Ylstra B, Wilting SM, Meijer GA, van de Wiel MA, Leemans CR, van der Waal I, Bloemena E. DNA copy number gains at loci of growth factors and their receptors in salivary gland adenoid cystic carcinoma *Clin Cancer Res.* 2007 Jun 1;13(11):3133-3139.
 75. Bell D, Ferarrotto R, Fox MD, Roberts D, Hanna EY, Weber RS, El-Naggar AK. Analysis and significance of c-MET expression in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Cancer Biol Ther.* 2015 Apr 29:0. [Epub ahead of print].
 76. Li N, Xu L, Zhao H, El-Naggar AK, Sturgis EM. A comparison of the demographics, clinical features, and survival of patients with adenoid cystic carcinoma of major and minor salivary glands versus less common sites within the Surveillance, Epidemiology, and End Results registry. *Cancer.* 2012 Aug 15;118(16):3945-3953.
 77. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, Miles B, Yang X, Lei D, Bjoerndal K, Godballe C, Mücke T, Wolff KD, Fliss D, Eckardt AM, Copelli C, Sesenna E, Palmer F, Patel S, Gil Z. Adenoid Cystic Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: A Meta-Analysis. *J Neurol Surg B Skull Base.* 2014 Jun;75(3):e1.
 78. Bhayani MK1, Yener M, El-Naggar A, Garden A, Hanna EY, Weber RS, Kupferman ME. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer.* 2012 Jun 1;118(11):2872-2878.
 79. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, Wei L, Hurtuk A, Old M, Agrawal A, Carrau R, Iwenofu OH. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck.* 2014 Dec;36(12):1705-1711.
 80. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, Sharma K, Naomi R, Ilana R et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2014 Apr 7. doi: 10.1002/hed.23710. [Epub ahead of print].

PRINCIPI DI DIAGNOSTICA

CARCINOMA ADENOIDE CISTICO
DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI: IMAGING
L. Preda, G. Conte, M. Moscatelli, L. Nicosia, E. De Fiori

L'obiettivo dell'imaging nello studio del Carcinoma Adenoide Cistico delle ghiandole salivari maggiori, il secondo in ordine di frequenza di tutte le neoplasie, è quello di confermare la presenza della lesione, definirne la sede, determinarne la natura grazie anche all'ausilio dell'agoaspirato, valutarne l'estensione loco-regionale e ricercare le metastasi linfonodali e a distanza¹ al fine di ottimizzare la pianificazione terapeutica. In particolare nello studio delle lesioni della parotide è importante evidenziare l'eventuale coinvolgimento del lobo profondo della ghiandola e, in tal caso, valutare l'estensione allo spazio parafaringeo e differenziare lesioni originanti primariamente in tale spazio, generalmente di pertinenza delle ghiandole salivari minori.

L'ecografia rappresenta lo strumento ideale per lo studio delle ghiandole salivari maggiori in considerazione della loro posizione superficiale. Essa ha il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti, di fornire un'alta risoluzione spaziale ed un'ottima caratterizzazione tissutale, di consentire lo studio dei linfonodi cervicali e di fornire immagini in tempo reale utili per guidare l'esecuzione di un agoaspirato. Tuttavia l'ecografia è limitata nello studio della porzione profonda della parotide, in quanto ostacolata dalla branca montante della mandibola, e non fornisce informazioni sull'estensione profonda delle lesioni. Pertanto, nelle lesioni del lobo profondo della parotide o in caso di lesioni maligne, l'iter diagnostico deve essere completato con la Risonanza Magnetica (RM) o Tomografia computerizzata (TC)².

L'ecografia delle ghiandole salivari maggiori viene eseguita con una sonda lineare ad ampia banda (5-12 MHz, con una mediana di frequenze intorno a 7-7.5 MHz)³. Lo studio di ciascuna ghiandola deve avvenire in almeno due piani di scansione perpendicolari e deve essere completato con la valutazione dei linfonodi del collo².

Le caratteristiche ecografiche del tumore adenoidecistico non sono significativamente differenti da quelle di tumori maligni della ghiandole salivari maggiori: margini irregolari e mal definiti, ecostruttura inomogeneamente ipoecogena spesso con componenti cistiche anaecogene (Fig. 1). In alcune casistiche la presenza di aree cistiche è stata evidenziata con uguale frequenza nelle lesioni benigne e maligne. Tuttavia car-

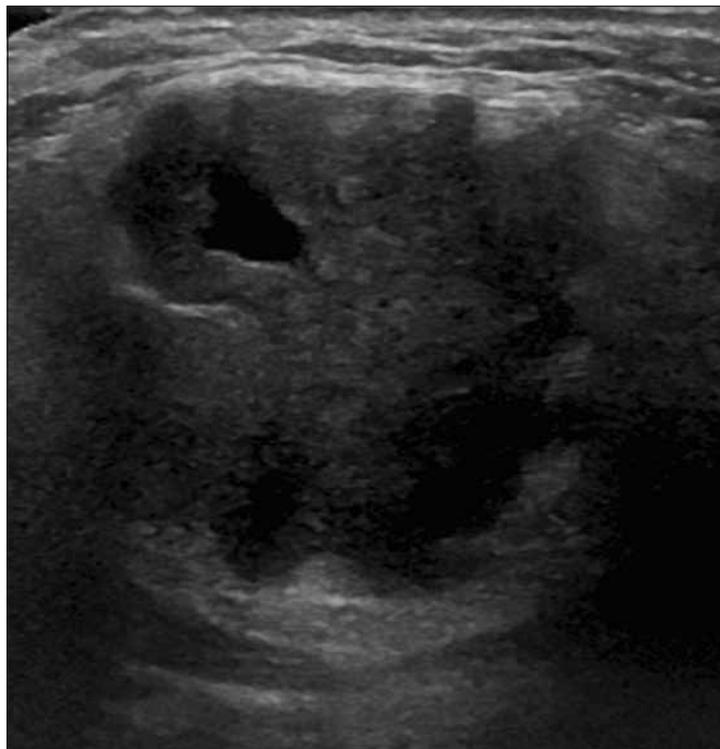


Fig. 1: Carcinoma Adenoide Cistico della parotide: l'esame ecografico mostra un nodulo a margini irregolari ed ecostruttura disomogenea, con componenti solide ad ecogenicità intermedia e componenti cistiche anecogene. Tali caratteristiche orientano per la natura maligna della lesione.

cinomi di basso grado o di piccole dimensioni possono mimare tumori benigni, presentando margini lineari e netti ed ecostruttura omogenea² (Fig. 2A). Lo studio della vascolarizzazione mediante il Doppler o Power-Doppler non fornisce informazioni dirimenti nella diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne^{4,5} (Fig. 2B). Studi di elastosonografia hanno mostrato una significativa tendenza delle lesioni maligne ad avere un'elasticità ridotta, tuttavia tale caratteristica è presente anche in alcune lesioni benigne⁶, come l'adenoma pleomorfo, e pertanto rende l'elastosonografia poco predittiva della malignità di una lesione⁷.

La presenza di linfonodi cervicali patologici indirizza verso la malignità della lesione. Il linfonodo metastatico mostra morfologia rotondeggiante con aumento del rapporto tra asse maggiore e asse minore (>0.5), i margini mal definiti, la perdita dell'iperecogenicità ilare, vascolarizzazione periferica⁸.

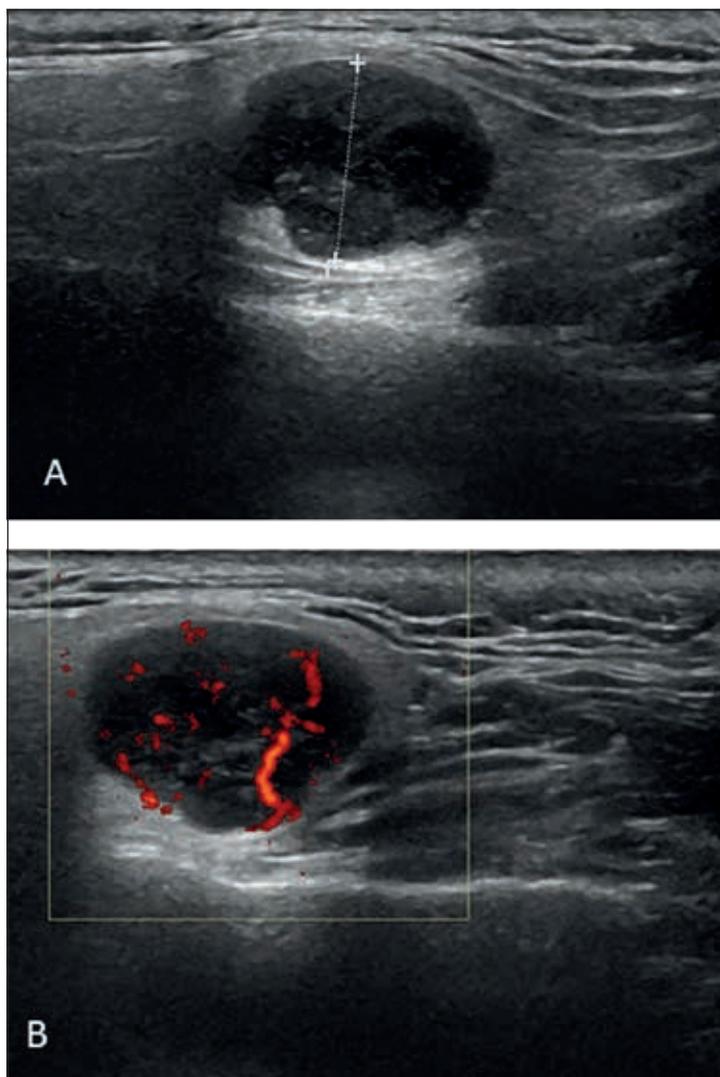


Fig. 2: Carcinoma Adenoide Cistico della parotide: l'ecografia mostra un nodulo solido ovoidale, a margini regolari, con ecostruttura omogeneamente ipoecogena e modesto rinforzo acustico posteriore (A). Lo studio Power-Doppler evidenzia alcuni spot vascolari all'interno della lesione (B). Le caratteristiche della lesione non consentono una sicura diagnosi differenziale con le lesioni benigne.

Poiché i tumori delle ghiandole salivari maggiori hanno caratteristiche ecografiche sovrapponibili, l'esame citologico mediante ago aspirato eco-guidato (US-FNAC) è raccomandato di routine per la diagnosi dif-

ferenziale tra lesioni benigne e maligne (Fig. 3). L'accuratezza di tale procedura è variabile e dipende dall'esperienza dell'operatore, i dati in letteratura riportano 88-93% di sensibilità e 75-99% di specificità^{9,10}. Se eseguita da operatori esperti e associata alla valutazione "onsite" della accuratezza del prelievo da parte del cito-patologo, l'accuratezza diagnostica della US-FNAC delle ghiandole salivari maggiori riportata in letteratura è superiore al 90%¹¹. L'uso di aghi sottili, del calibro di 23- o 25-gauge, riduce la possibilità di complicanze senza compromettere l'accuratezza del prelievo¹².

I valori di accuratezza riportati per la core-biopsy eco-guidata delle lesioni delle ghiandole salivari sono all'incirca del 97%¹³. L'utilizzo della metodica è comunque controverso per il rischio di complicanze, quali il sanguinamento, la lesione del nervo facciale o il seeding lungo il tragitto dell'ago¹³.

La RM, metodica di secondo livello, permette di esprimere un giudizio sulla natura della lesione, di valutare l'estensione loco-regionale del tumore, in particolare consente una migliore valutazione della estensione di malattia nei piani profondi e la possibile presenza di linfadenopatie cervicali. Il campo di studio della RM deve comprendere cranialmente

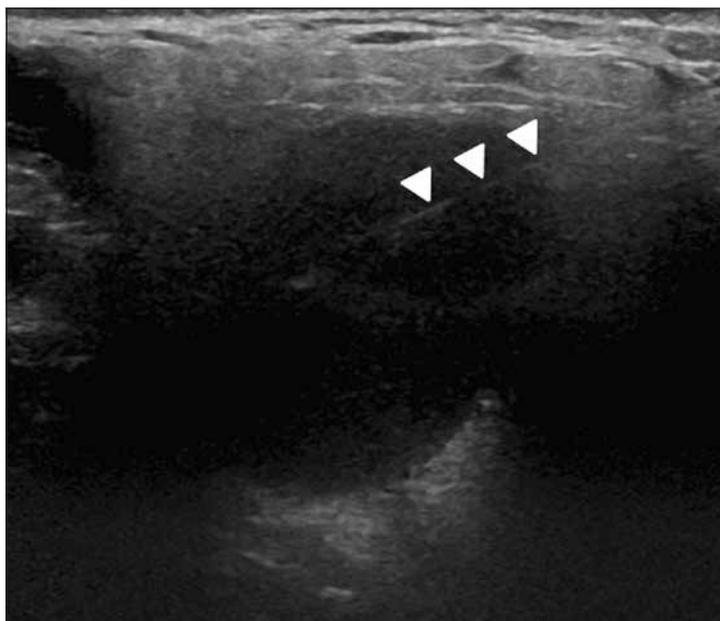


Fig. 3: US-FNAC di un Carcinoma Adenoide Cistico della parotide. L'esame ecografico mostra un nodulo solido ovoidale, a margini regolari, omogeneamente ipoecogeno. L'immagine mostra il tragitto dell'ago all'interno della lesione (punte di freccia).

il basicranio per documentare la eventuale estensione intracranica di malattia per via perineurale retrograda e caudalmente deve essere esteso fino alla base del collo per un completo studio delle stazioni linfonodali. La tecnica di studio prevede l'utilizzo di sequenze morfologiche convenzionali, quali sequenze fast spin-echo (FSE) T2 pesate e spin-echo T1-pesate, e di sequenze pesate in diffusione. L'utilizzo di sequenze post-contrastografiche non migliora l'accuratezza diagnostica nella tipizzazione della lesione, tranne nel caso in cui vengano acquisite sequenze dinamiche di perfusione. L'acquisizione di sequenze volumetriche isotropiche T1-pesate con soppressione del segnale del tessuto adiposo dopo la somministrazione di mezzo di contrasto è utile nel documentare eventuale diffusione perineurale grazie anche alla possibilità di ottenere ricostruzioni multiplanari opportunamente orientate lungo il decorso delle strutture nervose.

Segni RM di diffusione perineurale sono l'aumento delle dimensioni del nervo che mostra enhancement contrastografico, non presente in condizioni fisiologiche, la cancellazione dei piani adiposi perineurali in corrispondenza dei forami della base cranica. Questi ultimi appaiono slargati come documentabile con esame TC a strato sottile e algoritmo di ricostruzione adeguato allo studio dell'osso.

Nella *tabella 1* viene proposto un protocollo RM di studio.

Il giudizio sulla natura della lesione, benigna o maligna, si basa su caratteristiche morfologiche, di segnale e funzionali che tuttavia spesso non permettono di distinguere con certezza istologicamente tra loro le lesioni maligne. L'accuratezza della RM nel definire la natura benigna o maligna delle lesioni delle ghiandole salivari è paragonabile a quella dell'esame citologico da agoaspirato¹⁴. La combinazione delle due metodiche consente di migliorare la sensibilità nel predire la natura maligna di una lesione¹⁵.

L'irregolarità dei margini, l'infiltrazione dei tessuti adiacenti e l'ipointensità nelle sequenze T2-pesate sono caratteristiche tipiche dei carcinomi delle ghiandole salivari, con valore predittivo decrescente¹⁶ (Fig. 4 A,B). In particolare valori di segnale bassi o intermedi nelle sequenze con pesatura T2 sono indicativi di cellularità elevata, tipica delle neoplasie di alto grado, ma non consentono di differenziare le lesioni benigne da quelle a basso e medio grado di malignità¹⁷ (Fig. 5). Processi infettivi e infiammatori delle ghiandole possono mimare lesioni maligne per la presenza di margini irregolari e sfumati, tuttavia l'elevato segnale nelle sequenze T2-pesate di tali lesioni permette di escluderne la malignità. La presenza di aree necrotico-cistiche all'interno della lesione non rappresenta un indicatore di malignità poiché tumori benigni, come il tumore di Whartin, possono mostrare tali caratteristiche.

Parametri di scansione (1.5T)					
Tipo di contrasto	T1	T2	T2	Diffusione	T1 + MDC ^f
Tipo di sequenza	SE ^a	TSE ^b	TSE	SSH ^c SE EPI ^d	3D-GRE ^g
Piano di scansione	Assiale	Assiale	Coronale	Assiale	Assiale
Spessore di fetta/ Intervallo (mm)	3/0.6	3/0.6	3/0.3	5/1	0.6/0
Campo di vista (mm)	270	270	240	260x234	240
Matrice (pixels)	320x240	320x320	320x320	130x160	300x384
Tempo di eco/ Tempo di ripetizione (ms)	10/630	109/5100	150/3900	77/5000	2.88/7.43
Numero di medie	2	2	4	4	1
Flip Angle (gradi)	150	120	122	90	12
Valori di b (s/mm ²)	0/500/900	...
Soppressione del grasso	SPAIR ^e	SPAIR
^a SE = Spin Echo, ^b TSE = Turbo Spin Echo, ^c SSH = Single Shot, ^d EPI = Echo Planar Imaging, ^e SPAIR = Spectral Adiabatic Inversion Recovery, ^f MDC = mezzo di contrasto, ^g GRE = Gradient Echo					

Tab. 1

Il coefficiente apparente di diffusione (ADC), misurato mediante le sequenze pesate in diffusione, consente di differenziare le lesioni maligne quali il Carcinoma Adenoide Cistico dall'adenoma pleomorfo o mioepiteliale in quanto i valori di ADC significativamente più bassi, indicativi di elevata cellularità delle lesioni (Fig. 4 C, D). Tuttavia l'ADC non riesce a differenziare le lesioni maligne da altre lesioni benigne, come il tumore di Whartin, mostrando predittivo scarso valore predittivo di malignità¹⁸.

Le sequenze dinamiche di perfusione migliorano la sensibilità dell'esame RM nell'individuazione delle lesioni maligne, tuttavia non migliorano la specificità¹⁹. I carcinomi adenoideocistici mostrano più frequentemente un rapido wash-in seguito da un plateau, pattern di perfusione che tutta-

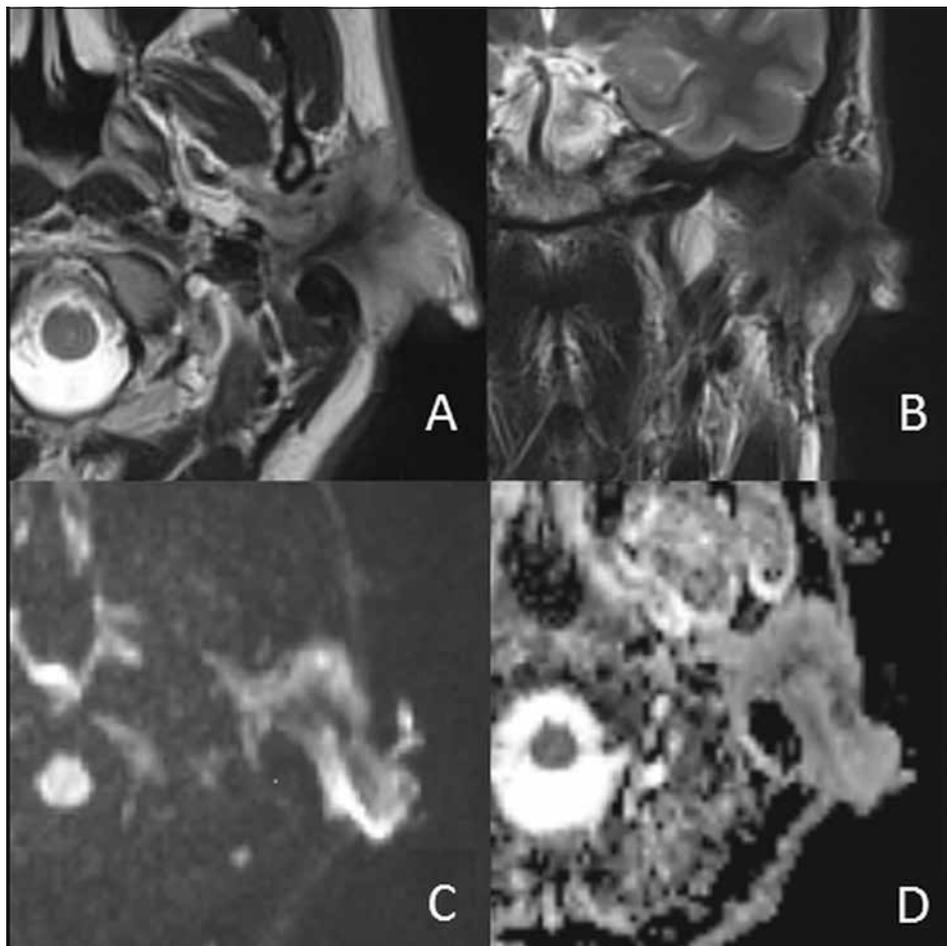


Fig. 4: Carcinoma Adenoide Cistico della parotide sinistra. Le immagini RM assiali (A) e coronali (B) T2-pesate mostrano una lesione a margini irregolari e mal definiti con infiltrazione dei tessuti cutanei superficiali, dotata di segnale disomogeneo con componenti centrali a basso segnale. La lesione mostra componenti con elevato segnale nelle immagini pesate in diffusione (C) e basso segnale nelle corrispondenti mappe di ADC (D), reperti compatibili con tessuto ad elevata cellularità.

via si riscontra anche nell'adenoma pleomorfo^{19,20}, dal quale il carcinoma può essere differenziato per i valori di ADC più bassi²¹.

La RM ha alcuni vantaggi rispetto alla TC nella valutazione dell'estensione loco-regionale del tumore, risultando più efficace nella valutazione dell'infiltrazione dei tessuti molli, dell'infiltrazione midollare dell'osso e nell'individuazione della diffusione perineurale, quest'ultima caratteristica

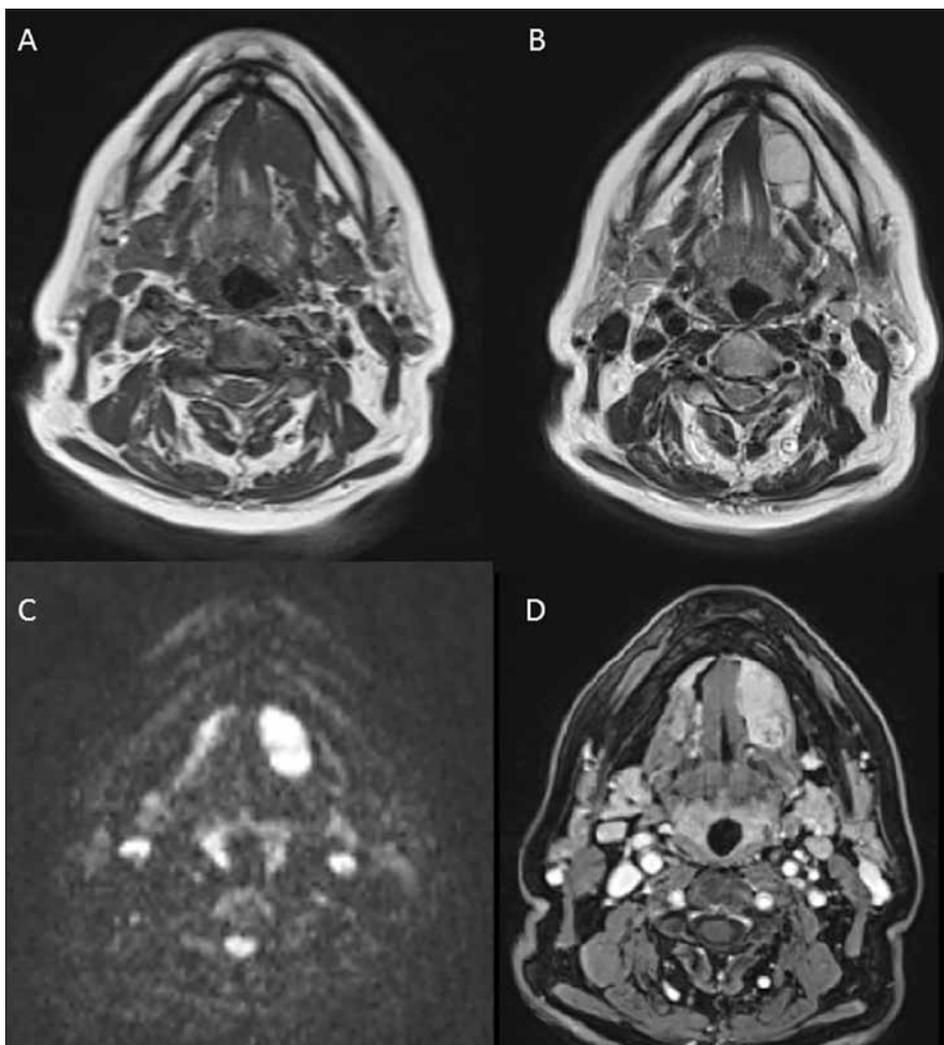


Fig. 5: Carcinoma Adenoide Cistico a medio grado di differenziazione della ghiandola sottolinguale sinistra. La RM mostra una lesione a margini regolari e ben definiti, senza segni di infiltrazione delle strutture adiacenti, localizzata nello spazio sottolinguale; la lesione mostra basso segnale nelle immagini T1-pesate (A) ed elevato segnale nelle immagini pesate in T2 (B) e diffusione (C), inoltre è dotata di omogeneo e intenso contrast-enhancement (D). I reperti descritti sono caratteristici delle lesioni a basso grado di malignità.

tipica dei carcinomi adenoideocistici. Gli svantaggi della RM sono rappresentati dalla maggiore suscettibilità agli artefatti da movimento e dalla scarsa accuratezza nella delineazione dell'invasione corticale dell'osso

rispetto alla TC¹. Nei carcinomi adenoidecistici della parotide interessanti il lobo profondo lo spazio parafaringeo rappresenta la via preferenziale di diffusione del tumore per contiguità può essere pertanto difficile differenziare un tumore del lobo profondo della parotide da un tumore delle ghiandole salivari minori residenti in tale spazio. La medializzazione del grasso parafaringeo e l'assenza di un piano di clivaggio dalla parotide possono aiutare a discernere l'origine parotideica della lesione. Le lesioni del lobo profondo di grandi dimensioni determinano inoltre slargamento del tunnel stilo-mandibolare e dislocazione postero-mediale della carotide interna (Fig. 6).

Nella valutazione dell'infiltrazione dell'osso, in particolare della branca montante della mandibola, l'infiltrazione corticale risulta meglio evidenziata dalla TC, tuttavia l'uso di sequenze T2-pesate con soppressione del segnale del grasso (STIR) permette di evidenziare con maggiore sensibilità la presenza di infiltrazione midollare.

La diffusione retrograda lungo il nervo facciale è frequente e la RM riesce ad individuarla grazie all'enhancement del nervo nelle sequenze volumetriche postcontrastografiche e nelle relative ricostruzioni multiplanari (Fig. 7). Per tale motivo, in presenza di Ca adenoidecistico della parotide è fondamentale comprendere nel campo di studio RM l'intero decorso del nervo facciale, a partire dalla sua origine, a livello dell'estremità caudale del ponte.

Il nervo auricolo-temporale può costituire una via di diffusione di malattia tra il nervo facciale e la III branca trigeminale (V3) (Fig. 8). Esso è formato da due radici distinte che prendono origine da V3 al di sotto della base cranica, in un piano tra il muscolo pterigoideo laterale e il fascicolo posteriore del muscolo tensore del velo palatino. Posteriormente all'arteria meningea media le due radici si fondono in un tronco unico che attraversa la fascia parotideica entrando nella porzione retromandibolare della parotide dove si suddividono in diramazioni che presentano connessioni con il nervo facciale²².

I carcinomi adenoidecistici delle ghiandole sublinguali e sottomandibolari possono diffondere per contiguità al pavimento del cavo orale. In questo caso le sequenze T2-pesate forniscono un'ottima risoluzione di contrasto tra tumore e muscolatura del pavimento orale, dando la possibilità di un'accurata stadiazione loco-regionale (Fig. 9). Anche in questo caso lo studio TC potrebbe meglio evidenziare un'eventuale infiltrazione della corticale della mandibola mentre la RM è più sensibile nel documentare l'interessamento della midollare ossea. La diffusione perineurale retrograda, può avvenire attraverso il nervo linguale o il nervo alveolare inferiore, quest'ultimo contenuto nel canale mandibolare, entrambi rami di V3.

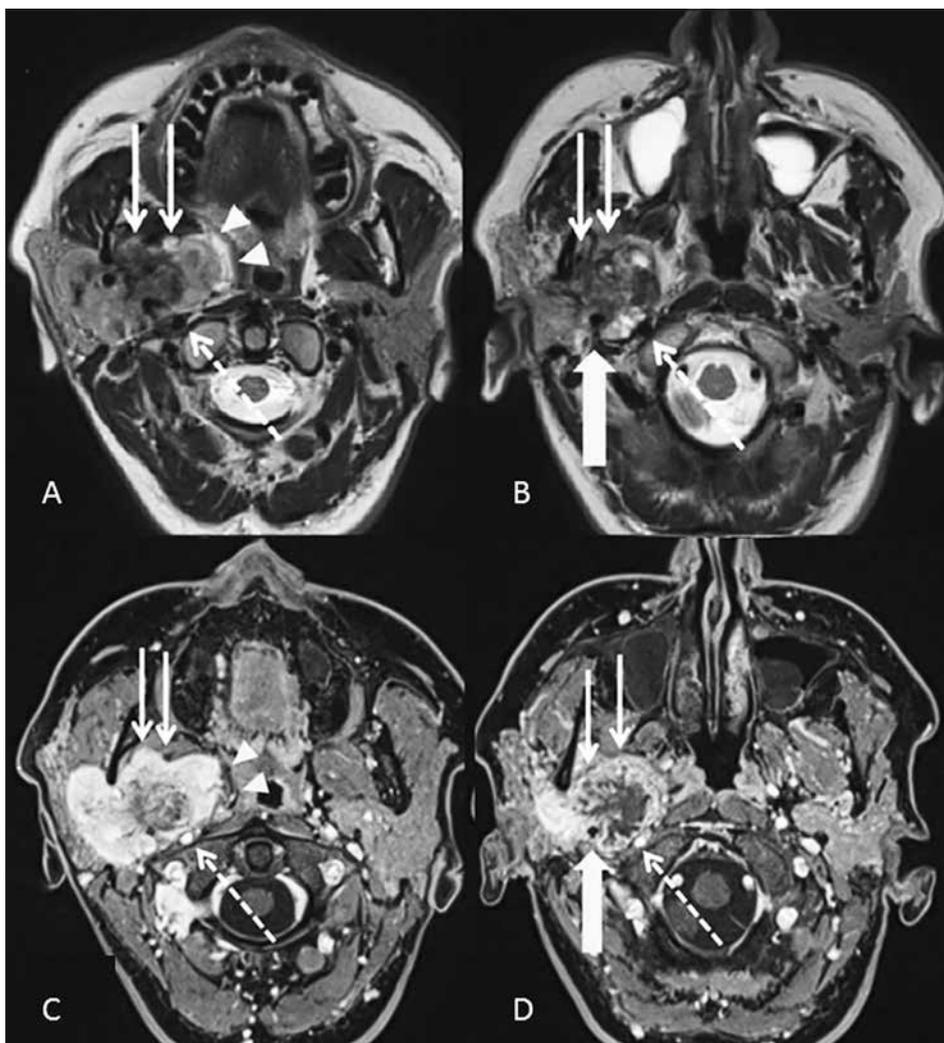


Fig. 6: Carcinoma Adenoide Cistico del lobo profondo della parotide destra. L'esame RM, nelle immagini T2-pesate (A, B) e T1-pesate post-contrasto (C, D), documenta una lesione espansiva che interessa il lobo profondo della parotide, da cui risulta non clivabile, insinuandosi nello spazio parafaringeo. La lesione disloca anteriormente il muscolo pterigoideo mediale (frecce), antero-medialmente il grasso parafaringeo (punte di freccia), postero-medialmente la carotide interna (freccia tratteggiata), posteriormente il processo stiloideo (freccia spessa) con slargamento del tunnel stilo-mandibolare.

La RM è la metodica di elezione nel follow-up delle lesioni trattate. Grazie alla sua panoramicità e alla elevata risoluzione di contrasto essa consente infatti di evidenziare la presenza di recidive di malattia anche in sedi di



Fig. 7: Carcinoma Adenoide Cistico della parotide sinistra: immagini assiali (A) e ricostruzione parasagittale (B) di una sequenza volumetrica T1-pesata con soppressione del segnale del grasso, acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto. Si evidenzia lesione a margini irregolari con infiltrazione dei tessuti cutanei superficiali associata a contrast-enhancement lungo il decorso del nervo facciale, indicativa di diffusione perineurale retrograda fino al foro stilo-mastoideo e al tratto discendente del canale di Falloppio (frecce in A e B).

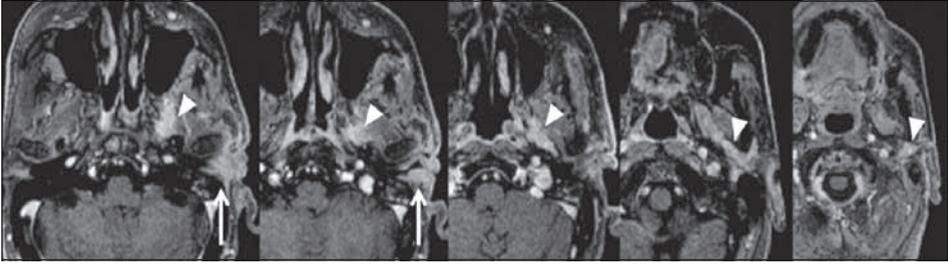


Fig. 8: Recidiva locale di Carcinoma Adenoide Cistico della parotide sinistra in esiti di parotidectomia. Le immagini assiali della sequenza volumetrica T1-pesata con soppressione del segnale del grasso, acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto, mostrano lesione dotata di contrast-enhancement nel contesto dei tessuti molli della loggia parotidea e in sede periauricolare (freccie). È inoltre evidente la presenza di contrast-enhancement posteriormente al condilo mandibolare, lungo il decorso del nervo auricolotemporale fino al forame ovale (punte di freccia), suggestivo per diffusione perineurale retrograda di malattia.

difficile valutazione clinica quali lo spazio parafaringeo, differenziandole dal tessuto fibroso post-chirurgico o post-attinico. Le recidive neoplastiche presentano caratteristiche di segnale e di contrast-enhancement simili a quelle della neoplasia non trattata di origine. La fibrosi in fase matura in genere si caratterizza per iposegnale marcato nelle sequenze con pesatura T1 e T2 e assenza di contrast-enhancement. La presenza di edema e di fenomeni infiammatori può rendere difficoltosa la diagnosi di recidiva tumorale, specie nei primi mesi dopo il trattamento. Diversi studi pubblicati dimostrano come l'utilizzo dell'imaging di diffusione agevoli in questi casi la diagnosi differenziale tra tessuto fibrotico-cicatrizziale e recidiva. Quest'ultima infatti è caratterizzata da segnale elevato nelle immagini con elevato valore di b e segnale basso nelle corrispondenti mappe ADC, in ragione della elevata cellularità^{23,24}.

La TC total body e la FDG PET-TC sono le metodiche di imaging per la valutazione delle possibili localizzazioni a distanza di malattia, in particolare la TC consente di documentare noduli polmonari metastatici di pochi mm. È importante ricordare che i Carcinomi adenoideocistici possono non mostrare captazione di FDG.

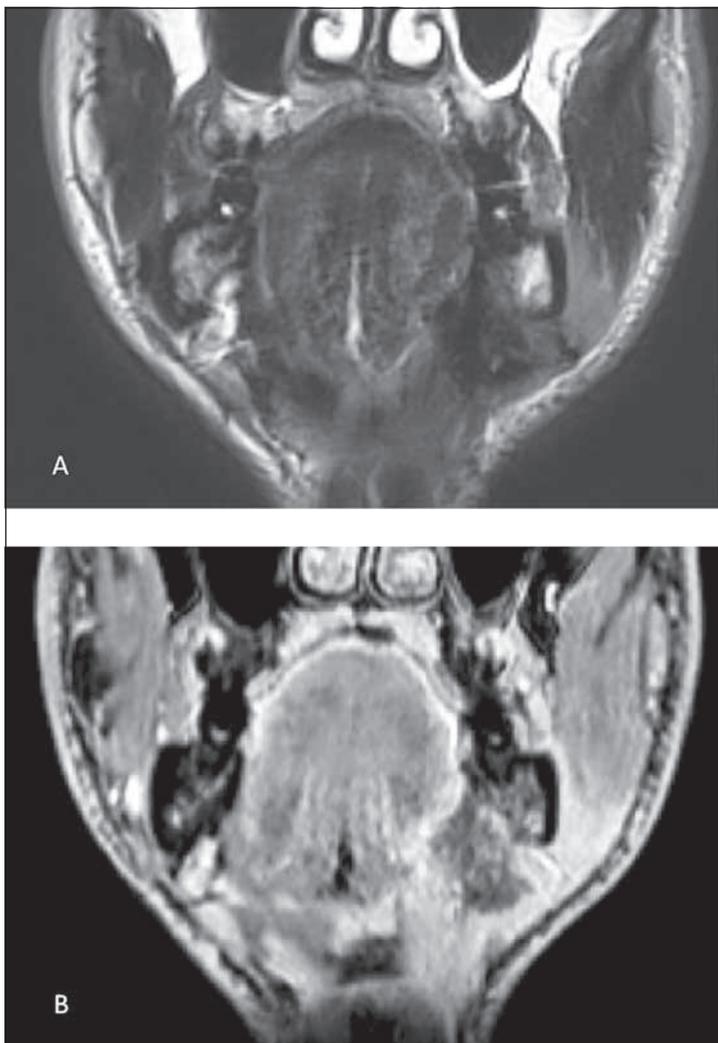


Fig. 9: Carcinoma Adenoide Cistico della ghiandola sottomandibolare sinistra. Le immagini coronali T2-pesate (A) e T1-pesate post-contrasto (B) mostrano una lesione a margini non definiti con epicentro nello spazio sottomandibolare sinistro, strettamente adesa alla corticale della branca orizzontale della mandibola, che infiltra il muscolo miloioideo, diffondendosi alla regione sottolinguale e al pavimento del cavo orale.

Bibliografia

1. Lee YYP, Wong KT, King AD, Ahuja AT. Imaging of salivary gland tumors. *European Journal of Radiology* 2008;66:419-36.
2. Bialek EJ, Jakubowski W, Zajkowski P, Szopinski KT, Osmolski A. US of the Major Salivary Glands: Anatomy and Spatial Relationship, Pathologic Conditions and Pitfalls. *Radiographics* 2006;26:745-763.
3. Howlett DC, Kesse KW, Hughes DV, Sallomi DF. The role of imaging in the evaluation of parotid disease. *Clin Radiol* 2002;57:692-701.
4. Schick S, Steiner E, Gahleitner A, et al. Differentiation of benign and malignant tumors of the parotid gland: value of pulsed Doppler and color Doppler sonography. *Eur Radiol* 1998;8:1462-67.
5. Schade G, Ussmuller J, Leuwer R. Stellenwert der duplexsonographie bei der diagnostik von parotistumoren. *Laryngorhinootologie* 1998;77:337-41.
6. Dimitru D. Ultrasound elastography features of major salivary gland. *Radiological Society of North America 94th scientific assembly and annual meeting*. Chicago 2009.
7. Bathia KSS, Rasalkar DD, Lee YP, et al. Evaluation of real-time qualitative sonoelastography of focal lesions in the parotid and submandibular glands: applications and limitations. *Eur Radiol* 2010;20:1958-64.
8. Ying M, Bhatia KS, Lee YP, Yuen HY, Ahuja AT. Review of ultrasonography of malignant neck nodes: greyscale, Doppler, contrast enhancement and elastography. *Cancer imaging* 2014;13:658-69.
9. Siewert B, Kruskal JB, Kelly D, Sosna J, Kane RA. Utility and safety of ultrasound –guided fine needle Aspiration of salivary gland masses including a cytologist's review. *J Ultrasound Med* 2004;23:777-83.
10. Wong DS, Li GK. The role of fine-needle aspiration cytology in the management of parotid tumors: a critical clinical appraisal. *Head Neck* 2000;22:469-73.
11. Sharma G, Jung AS, Maceri DR, Rice DH, Martin SE, Grant EG. US-guided fine-needle aspiration of major salivary gland masses and adjacent lymph nodes: accuracy and impact on clinical decision making. *Radiology* 2011;259:471-8.
12. Mukunyadzi P, Bardales RH, Palmer HE, Stanley MW. Tissue effects of salivary gland fine-needle aspiration. Does this procedure preclude accurate histologic diagnosis? *Am J Clin Pathol* 2000;114:741-5.
13. Wan YL, Chan SC, Chen YL, et al. Ultrasonography-guided core-needle biopsy of parotid gland masses. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1608-12.
14. Yerli H, Aydin E, Haberal N, Harman A, Kaskati T, Alibek S. Diagnosing common parotid tumours with magnetic resonance imaging including diffusion-weighted imaging vs fine-needle aspiration cytology: a comparative study. *Dentomaxillofac Radiol* 2010;39:349-355.
15. Paris J, Facon F, Pascal T, Chrestian MA, Moulin G, Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:27-31.

16. Christe A, Waldherr C, Hallett R, Zbaeren P, Thoeny H. MR imaging of parotid tumors: typical lesion characteristics in MR imaging improve discrimination between benign and malignant disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:1202-7.
17. Friedman ER, Saindane AM. Pitfalls in the staging of cancer of the major salivary gland neoplasms. *Neuroimaging Clin N Am* 2013;23:107-22.
18. Habermann CR, Arndt C, Graessner J, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging of primary parotid gland tumors: is a prediction of different histologic subtypes possible? *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:591-6.
19. Yabuuchi H, Fukuya T, Tajima T, Hachitanda Y, Tomita K, Koga M. Salivary gland tumors: diagnostic value of gadolinium-enhanced dynamic MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology* 2003;226:345-54.
20. Hisatomi M, Asaumi J, Yanagi Y, et al. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI in the salivary gland tumors. *Oral Oncol* 2007;43:940-7.
21. Yabuuchi H, Matsuo Y, Kamitani T, et al. Parotid Gland Tumors: Can Addition of Diffusion-weighted MR Imaging to Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging Improve Diagnostic Accuracy in Characterization? *Radiology* 2008;249:909-16.
22. Schmalfuss IM, Tart RP, Mukherji S, Mancuso AA. Perineural tumor spread along the auriculotemporal nerve. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23:303-11.
23. Abdel Razek AA, Kandeel AY, Soliman N, et al. Role of diffusion-weighted echo-planar MR imaging in differentiation of residual or recurrent head and neck tumors and posttreatment changes. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1146-52.
24. Thoeny HC, De Keyzer F, King AD. Diffusion-weighted MR imaging in the head and neck. *Radiology* 2012;263:19-32.

CITOLOGIA, BASI ISTOPATOLOGICHE E RUOLO DELLE TECNICHE ANCILLARI

*F. Fulciniti, F. Maffini, D. Lepanto, J. Barizzi,
E. Merlo, V. Martin, F. Molinari, L. Mazzucchelli*

Prefazione

Questo articolo è stato scritto per costituire una guida pratica alla diagnosi cito-istologica del Carcinoma Adenoide Cistico (AdCC) della testa e del collo su campioni di citologia con ago sottile e biotipici. Vuole essere di aiuto per i citopatologi clinici e per gli istopatologi che, solo occasionalmente, si confrontano con la diagnosi dell'AdCC.

L'AdCC rappresenta il 3-5% di tutti i tumori delle ghiandole salivari e circa il 10-12% dei carcinomi; è leggermente più frequente nelle donne che negli uomini (rapporto M:F 2:3) e la sua incidenza è superata solo dal carcinoma mucoepidermoide. Nella regione della testa e del collo, la maggior parte origina dalle ghiandole salivari minori (75%), dove rappresenta solo l'1,2% dei tumori (25% dei tumori maligni). La ghiandola sottomandibolare è la localizzazione più comune tra le principali ghiandole salivari. Nelle ghiandole salivari minori, la neoplasia si osserva più spesso nella cavità orale, alla base della lingua e nei gruppi delle ghiandole salivari minori contenute nel tessuto adiposo del Bichat¹⁻³. Nella zona della testa e del collo altre sedi interessate sono la cute del cuoio capelluto e del viso, le ghiandole lacrimali e sudoripare, la mucosa respiratoria delle cavità nasali e dei seni paranasali (inclusa quella contenuta nello sfenoide e ossa etmoidali)⁴⁻⁹. Inoltre sono stati pubblicati numerosi esempi di AdCC della trachea che, a loro volta, hanno clinicamente simulato una massa tiroidea, insorti centralmente nel collo¹⁰⁻¹¹. Sono stati inoltre descritti casi a sede intra-mandibolare che, forse, rappresentano un'infiltrazione neoplastica da lesioni primitive delle piccole ghiandole salivari accessorie della gengiva¹². Quando localizzato nelle ghiandole salivari maggiori, l'AdCC si presenta come nodularità ben delimitate, che spesso vengono segnalate come benigne alla CT-scan. Neoplasie in fase avanzata possono produrre dolore, deficit nervoso periferico o paralisi in virtù dell'infiltrazione dei nervi. Nel palato e nella cavità orale gli AdCC tendono a crescere sotto una mucosa inizialmente normale che nel tempo si ulcera. La mucosa della gengiva viene facilmente e precocemente ulcerata dalla sottostante neoplasia mentre, in altre sedi, l'ulcerazione

può insorgere tardivamente. Le metastasi ematogene sono la regola negli AdCC; i linfonodi sono spesso coinvolti per estensione diretta piuttosto che per metastasi, tranne che nei casi precedentemente operati. Spesso la neoplasia metastatizza tardivamente al fegato, ai polmoni fino a diversi anni (17 o più) dopo la diagnosi; metastasi cerebrali possono verificarsi anche come evento terminale.

Embriologia

L'AdCC è una neoplasia maligna ad origine prevalente dalle ghiandole salivari ed è caratterizzato da una doppia popolazione cellulare che, come la maggior parte dei tumori maligni provenienti da questi organi, è costituita da una componente luminale (epiteliale) ed una basale-mioepiteliale. Nella fase terminale dell'embriogenesi, la ghiandola salivare è costituita da dotti e acini, denominati unità duttulo-lobulari (Fig. 1-4). Il lobulo o acino è la parte secretoria di questa unità, e mostra diverse caratteristiche morfologiche in dipendenza dalla topografia e funzione della ghiandola; pertanto, alcuni lobuli possono mostrare un aspetto prevalentemente sieroso (parotide), oppure mucinoso (ghiandole salivari minori) o misto siero-mucinoso (ghiandole sottomandibolare). Le quote relative di componente sierosa o mucinosa variano all'interno degli stessi lobuli delle ghiandole salivari. Le cellule acinari, mucinose o sierose, quest'ultime ricche di granuli PAS +, diastasi resistenti, sono circondate da cellule mioepiteliali che a loro volta sono rivestite dalla membrana basale. Le cellule mioepiteliali sono visualizzabili come cellule fusate, con nuclei ipercromatici ovoidali, poco visibili e citoplasma leggermente eosinofilo-chiaro. L'acino è in continuità con i dotti "intercalari", costituiti da cellule cubiche disposte in monostrato con citoplasma chiaro o leggermente eosinofilo, nucleo ovale con cromatina finemente granulare e nucleoli poco appariscenti. Anche i dotti intercalari sono circondati da cellule mioepiteliali a loro volta contenute all'interno della membrana basale. Nel suo decorso, il dotto intercalare continua nel dotto "striato", così chiamato per le caratteristiche pieghe longitudinali della sua membrana basale, che producono uno spostamento tipico dei nuclei cellulari verso il lato luminale. Nella transizione tra questi due tipi di dotti, durante l'embriogenesi, parte delle strutture duttali vengono a trovarsi in contatto con gli elementi mesenchimali che formeranno i linfonodi intra-salivari. Non di rado, durante un esame di routine, nei linfonodi delle aree della testa e del collo, possono trovarsi neoplasie epiteliali di tipo salivare. Hamperl ha descritto, inoltre, focolai di differenziazione sebacea all'interno delle ghiandole salivari¹³.

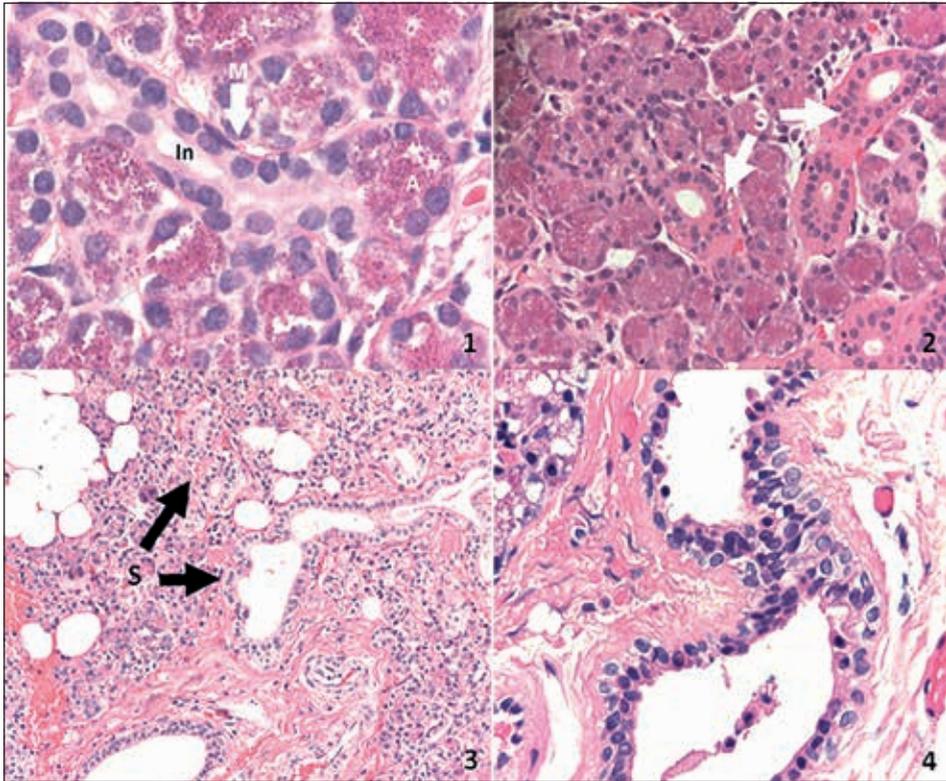


Figure 1-4: 1: Acini salivari "A" e dotti intercalari "In" sottesi da cellule mioepiteliali "M". 2: Dotti striati "S" commisti ad acini salivari. 3: Campo microscopico a basso ingrandimento dei dotti striati nei quali possono essere osservate delle pieghettature del rivestimento epiteliale. 4: Dettaglio ad alto ingrandimento dei dotti escretori.

Sia nelle cellule del dotto striato che dei dotti intercalati possono verificarsi modificazioni metaplastiche e/o rigenerative a seguito di processi infiammatori, che spesso esitano in metaplasia ossifila dell'epitelio duttale, un processo quest'ultimo, fisiologico, che aumenta con l'età. I dotti intercalari si continuano nei dotti inter-intralobulari costituiti da cellule cubiche pluristratificate che, a loro volta, formano i dotti escretori.

Dardick ha ipotizzato che i tumori delle ghiandole salivari possano derivare selettivamente da alcune sezioni dell'unità duttulo-lobulare; questa ipotesi è stata recentemente confermata da altri autori, con l'aiuto dell'immunoistochimica^{14,15}. Come in altri organi, la conoscenza dettagliata della variabilità morfologica ed architettonica delle ghiandole salivari, e delle loro neoplasie, è della massima importanza per una corretta diagnosi cito-istologica.

La componente mioepiteliale, la cui principale funzione è quella di espellere la secrezione salivare, può avere una morfologia differente nel normale e nel neoplastico. Queste cellule risiedono principalmente nella zona intercalare e poi migrano verso le subunità anatomiche costituenti. Hanno proiezioni citoplasmatiche sottili che si intrecciano e possono arrivare fino alla superficie luminale. Producono laminina, fibronectina, collagene di tipo III e la matrice extracellulare glicoproteica, tutti costituenti della membrana basale.

Ultrastrutturalmente, si possono osservare filamenti di acto-miosina che ricordano le cellule muscolari lisce.

Nei tumori costituiti da una duplice popolazione di cellule, le cellule mioepiteliali possono variare ampiamente la loro morfologia mostrando più fenotipi: da epiteliale a condro-mixoide a mioide, e anche il loro numero può variare, da rare in neoplasie monomorfe (ad esempio, adenoma a cellule basali) a prevalenti come nei carcinomi mioepiteliali. Tra questi due estremi sono rappresentati svariati quadri istologici.

Data l'anatomia e l'intenso turnover cellulare, è stato ipotizzato che almeno una parte dei tumori delle ghiandole salivari potrebbe derivare dalle unità duttulo-lobulari. Secondo questa ipotesi, i carcinomi costituiti da cellule epiteliali e mioepiteliali, potrebbero provenire dai dotti intercalati, a differenza delle neoplasie acinari e da quelle ad origine dai dotti escretori-striati (Fig. 5)^{15,16,17}.

Citopatologia clinica

PROBLEMI TECNICI

Il campionamento con ago sottile (2,5 a 4 cm in lunghezza, 25-27 Gauge) di una massa, solida o microcistica di un AdCC produce un prelievo di materiale solido, di consistenza densa, appiccicosa che mostra una tipica alternanza di particelle cellulari visibili con materiale mucoide luccicante. Più raramente, da un campione prevalentemente cistico si può ottenere materiale con più scarsa cellularità.

La guida ecografica può essere di aiuto al prelievo citologico nelle neoplasie palpabili o con una struttura ecografica complessa. La "Rapid-On-Site Examination" (ROSE) (esame estemporaneo) utilizzando colorazioni veloci (per es: Diff Quik™) è generalmente molto utile per migliorare la qualità e la quantità del materiale ottenuto, e deve essere sempre praticata e incoraggiata. In sede intraorale la metodica può essere eseguita utilizzando aghi da 7 a 9 centimetri (spinali, con punta tipo Chiba, di 25 Gauge, sotto controllo palpatorio o guida visiva). L'anestesia locale con l'uso di lidocaina spray deve essere eseguita prima dell'agoaspirato

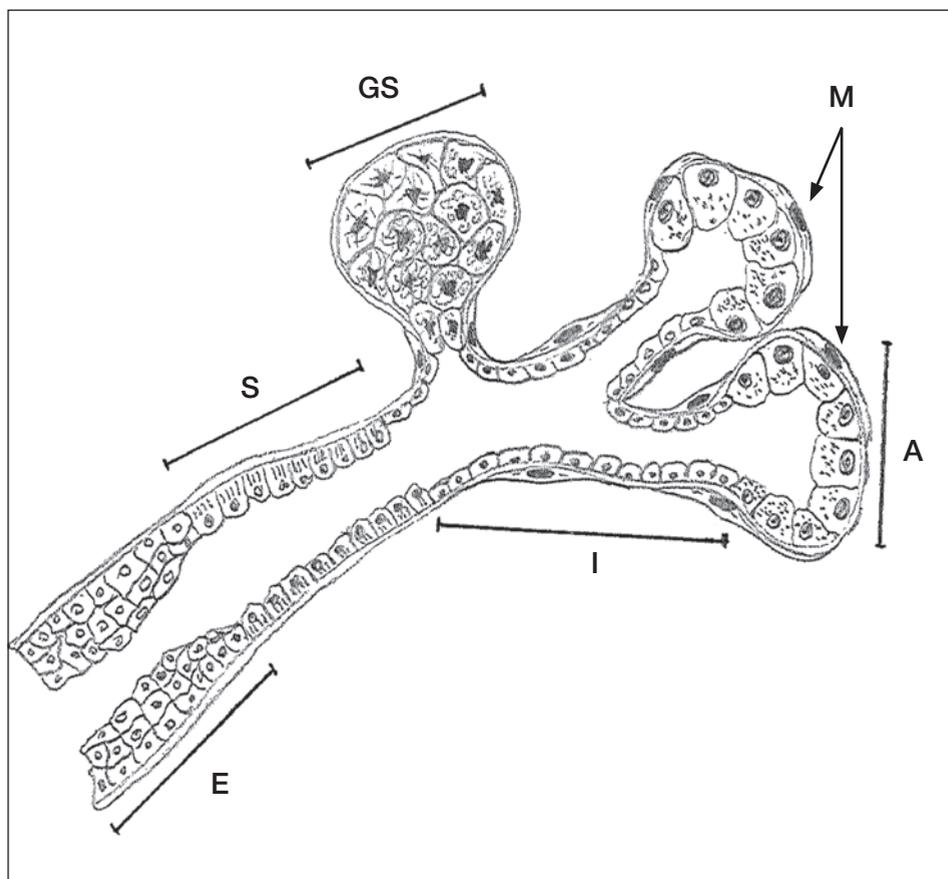


Fig. 5: neoplasie delle ghiandole salivari e loro rispettive sezioni anatomiche presunte di insorgenza:

- A) - Carcinoma a cellule aciniche (ACC)
- I) - Adenoma pleomorfo (PA)
 - Carcinoma adenoide cistico (AdCC)
 - Adenoma monomorfo
 - Carcinoma epi-mioepiteliale (EMC)
 - Adenocarcinoma polimorfo di basso grado (PLGA)
- S) - Tumore di Warthin (WT)
 - Oncocitoma
- E) - Carcinoma mucoepidermoide (MEC)
 - Carcinoma dei dotti salivari (SDC)
 - Carcinoma epidermoide
 - Papilloma
- GS) - Neoplasie con differenziazione sebacea
- M) - Neoplasie con differenziazione mioepiteliale

in caso di massa glottica, intraorale o profonda, per evitare riflessi quale tosse e vomito¹⁸. L'aspirazione può o non essere utilizzata, in base alle abitudini dell'operatore e alle caratteristiche strutturali della lesione. Nel caso venga eseguita l'aspirazione, è preferibile esercitare una depressione corrispondente a 2-3 cc in una siringa da 10 ml. L'aspirazione eccessiva può favorire la contaminazione del campione da sangue e ostacolare la valutazione delle tecniche ancillari applicate al campione citologico.

I linfonodi del collo sono frequentemente campionati con questa tecnica in pazienti con noto o concomitante AdCC. In questo caso, i prelievi da ciascun linfonodo devono essere differenziati e segnalati separatamente dal citopatologo con riferimento alla classificazione convenzionale dei livelli (I a VII) dei linfonodi del collo¹⁹. Lesioni intraossee sono di solito campionate sotto guida TC utilizzando aghi spinali muniti di un otturatore da 23-25 Gauge, con punta di Chiba, previa anestesia locale con lidocaina 2% o lignocaina.

AdCC CLASSICO

Nel classico AdCC il materiale ottenuto è generalmente abbondante, con un aspetto luccicante mucoide che potrebbe, a prima vista, assomigliare a quello del materiale ottenuto dall'adenoma pleomorfo. In base alla variante istologica, il numero e le dimensioni dei gruppi di cellule presenti nella matrice extracellulare (ECM) può variare, anche considerevolmente. La variante cribriforme produce, generalmente, pari quantità di cellule e di ECM in cui le cellule si alternano regolarmente. I tumori differenziati producono cellule epiteliali di dimensioni medio-piccole con nuclei ovoidali, struttura della cromatina vescicolosa e piccoli ma evidenti nucleoli. Le cellule mostrano una scarsa quantità di citoplasma poco tingibile e di solito hanno un elevato rapporto nucleo-citoplasma. Sono disposte in lembi, strutture ghiandolari, globulari, ammassi sferoidali, piccole trabecole o cluster digitiformi (nella cosiddetta variante tubulare) e spesso tendono ad essere correlati alla ECM sia in continuità lineare (come nell'adenoma pleomorfo) o in più stretta coesione. La citologia con ago sottile (FNC) nei campioni ottenuti dalla variante cribriforme classica mostra la presenza di numerosi ammassi globulari di cellule neoplastiche epiteliali contenenti una massa interna globulare di ECM. In strisci colorati con Diff Quik, questa sostanza è metacromatica e assume una colorazione magenta (Fig. 6), mentre può apparire leggermente cianofila o orangiofila in strisci colorati con la metodica di Papanicolau (PAP) (Fig. 7). Questi ammassi di ECM sono chiamati globuli ialini (cilindri), giustificano il vecchio nome della neoplasia: cilindroma e rappresentano un segno distintivo diagnostico dell'AdCC²⁰. Quando le cellule sono disposte prevalentemente in lembi,

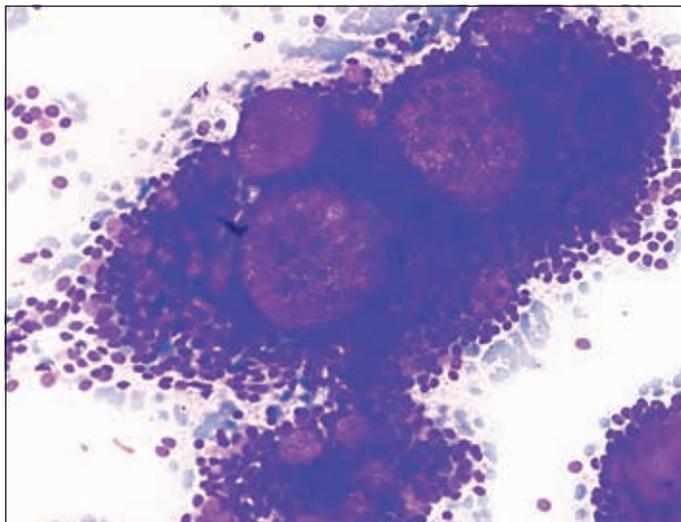


Fig. 6: campione di FNC. Esame rapido estemporaneo (Rapid-onsite examination=ROSE). Un AdCC ben differenziato mostra di solito una popolazione di piccole cellule basaloidi con nuclei rotondo-ovalari e scarso citoplasma. Questi sono immersi in una matrice extracellulare metacromatica, magenta, densa (ECM). Notare la formazione di piccoli tubuli e strutture simil-acinari da parte delle cellule neoplastiche (DQ, 630 X).

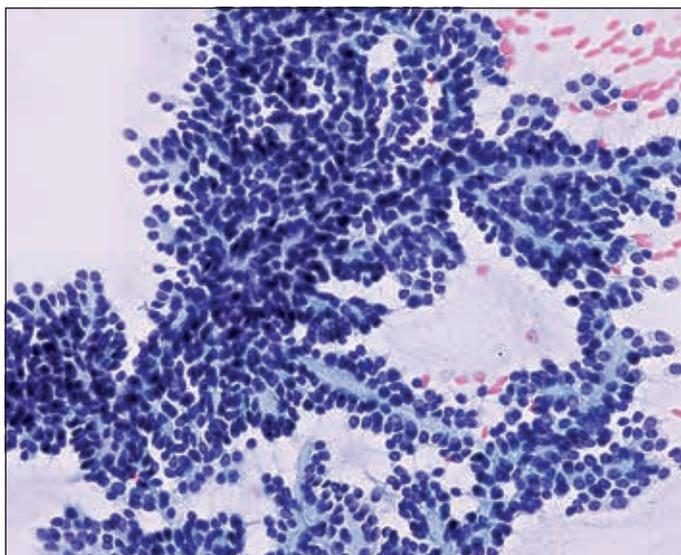


Fig. 7: Campione di FNC. Stesso caso della Fig. 6. In altri campi microscopici il pattern di crescita della neoplasia diventa trabecolare e l'ECM assume un aspetto "cordoniforme". (Pap, 400 X).

questa relazione spaziale tra le cellule neoplastiche e l'ECM è mantenuta e non è infrequente osservare penetrazione delle cellule neoplastiche nel contesto dell'ECM. Questa intima relazione tra cellule neoplastiche ed ECM è una delle caratteristiche diagnostiche. Le masse globulari di ECM (cilindri) mostrano una certa profondità di fuoco nel loro contesto e le cellule neoplastiche sono molto spesso presenti anche al loro interno a diversi livelli focali e/o strettamente connesse a queste ultime (Fig. 7). Piccole cellule mioepiteliali di forma ovalare possono essere trovate alla periferia dei gruppi di cellule neoplastiche, generalmente lontano dai globuli di ECM e dai gruppi di cellule di tipo luminale. Queste ultime hanno piccoli nuclei, leggermente ipercromatici (Fig. 6-7) ed esprimono marcatori immunostochimici di tipo mioepiteliale. A causa dell'eterogeneità tumorale degli AdCC, talune neoplasie di basso grado possono mostrare scarsa o assente matrice ECM di tipo globulare e mostrare, piuttosto, una tipica architettura tubulo-trabecolare. In questi casi la ECM avrà un aspetto cordoniforme, con le stesse proprietà tintoriali sopradescritte (Fig. 8-9). Anche in questo caso, la diagnosi può essere sospettata e/o effettuata in base alla correlazione clinico-citologica ed al reperto di una popolazione di cellule basaloidi che mostrano le caratteristiche precedentemente illustrate²⁰. L'ampia adozione della citologia in fase liquida (LBC) ha prodotto una serie di studi sulla citomorfologia delle lesioni delle ghiandole salivari utilizzando esclusivamente questa tecnica. I preparati LBC hanno uguale, se non raramente superiore performance diagnostica rispetto agli strisci tradizionali (Fig. 9); il loro utilizzo consente anche di ottenere inclusioni in paraffina per l'istologia, su cui è possibile effettuare l'immunocitochimica e altre tecniche ancillari (Fig. 10).

AdCC SCARSAMENTE DIFFERENZIATO

Varianti solide o scarsamente differenziate di AdCC sono piuttosto frequenti nella pratica clinica e possono rappresentare una sfida per il citopatologo. In queste varianti, sia istologicamente che citologicamente, le cellule neoplastiche diventano prevalenti rispetto alla ECM e il grado di atipia cellulare aumenta (Fig. 11). In campioni di FNC della variante solida, le cellule neoplastiche diventano più grandi, con nuclei di forma rotonda, nucleoli di dimensioni variabili e cromatina grossolanamente granulare (Fig. 12). Il rapporto nucleo-citoplasma è notevolmente aumentato e le cellule neoplastiche mostrano una piccola quantità di citoplasma. Quest'ultime sono disposte in cordoni trabecolari o tubulari e clusters tridimensionali. In rari casi, la presenza di necrosi cellulare tipo "comedo" può complicare la diagnosi differenziale con il carcinoma dei dotti salivari. Possono essere presenti figure mitotiche e necrosi cellulare²¹. Sebbene l'ECM sia generalmente ridotta in queste varianti, piccoli accumuli

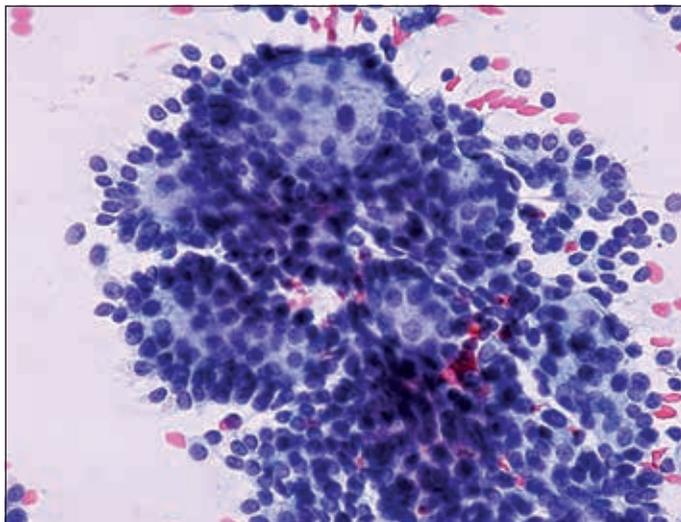


Fig. 8: campione di FNC. Un AdCC moderatamente differenziato mostra nuclei più grandi di un AdCC ben differenziato (cfr. Fig. 7). I nuclei neoplastici sono ipercromatici e alcuni di essi mostrano nucleoli evidenti. La proporzione relativa dei nuclei mioepiteliali sembra ridotta rispetto alla Fig. 7. La cellularità complessiva è anche aumentata e vi è un maggior grado di commistione tra le cellule neoplastiche e la ECM (Pap, 630 X).

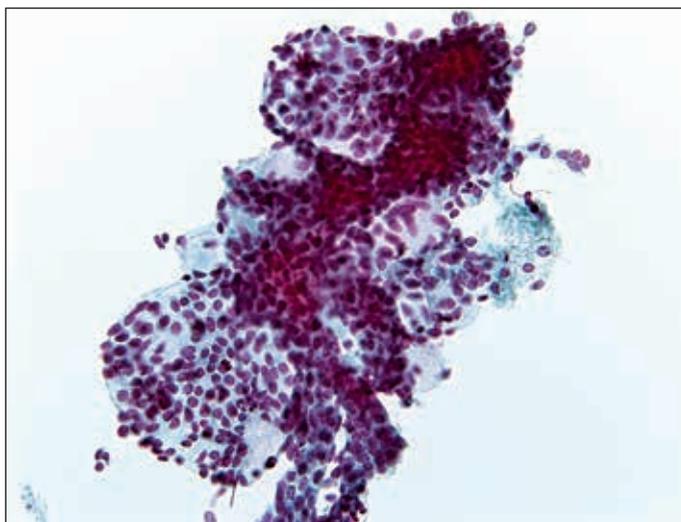


Fig. 9: campione di FNC, preparato in fase liquida (LBC). Si noti come l'ECM tenda a diventare più trasparente rispetto ai preparati da striscio tradizionale. Le cellule neoplastiche e le cellule mioepiteliali più scure, sono ancora facilmente riconoscibili (PAP, 400 X, ingrandimento originale).

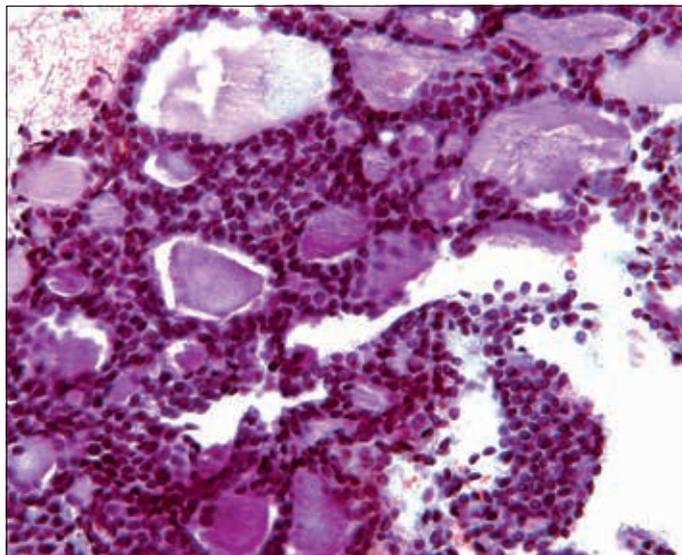


Fig. 10: campione di FNC: stesso caso come Fig. 9. Preparazione per citoincluso delle cellule ottenute dal campione LBC. Si noti la conservazione ottimale dell'architettura e come sia facilmente individuabile l'aspetto "cribriforme" (H & E, 630 X).

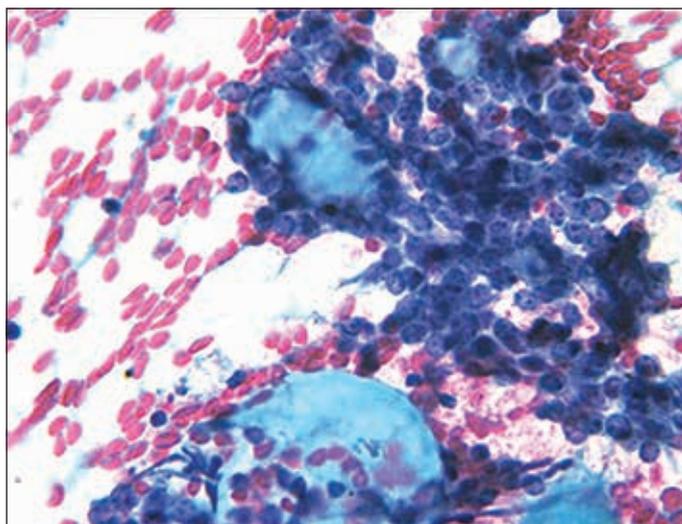


Fig. 11: campione di FNC. AdCC scarsamente differenziato. La popolazione di cellule neoplastiche è di medie dimensioni e presenta nuclei ipercromatici con cromatina grossolanamente granulare ed evidenti nucleoli anche multipli. C'è una concomitante riduzione della quantità di ECM, che può essere riconosciuta nel settore medio di sinistra della foto (DQ, 630 X).

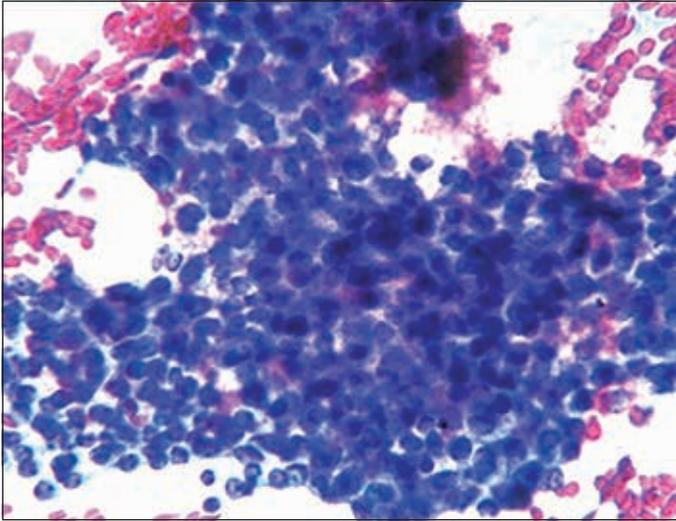


Fig. 12: campione di FNC: stesso caso della Fig. 11. Alla colorazione di Papapanicolaou, le cellule mostrano nuclei ipercromatici con evidenti nucleoli centrali. Il citoplasma è scarso ed indistinto e il pattern di crescita è decisamente solido (Pap, 630 X).

globulari di ECM con le stesse caratteristiche citomorfologiche descritte per la variante classica, possono ancora essere identificati e possono rappresentare un importante criterio diagnostico²¹.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: VARIANTE CRIBRIFORME

Diverse entità devono essere differenziate dall'AdCC di basso grado (cribriforme-tubulare): tutti i tumori elencati possono essere caratterizzati da una combinazione di cellule epiteliali basaloidi e quantità variabili di ECM.

1. L'adenoma a cellule basali (BCA) può assomigliare all'AdCC. Le cellule epiteliali basaloidi che compongono la neoplasia possono regolarmente circondare piccoli accumuli globulari di ECM, generalmente con un margine netto tra le cellule ed i globuli di ECM²²⁻²³⁻²⁴ (Fig. 13). Occasionalmente casi di BCA possono, tuttavia, essere quasi impossibili da distinguere dagli AdCC solo per l'aspetto citologico. Nel BCA il rapporto tra la quantità di ECM e la componente cellulare varia a seconda del tipo istomorfologico della neoplasia, sia essa trabecolare, solida o cribriforme, e come regola, nel BCA la cellularità è meno abbondante rispetto all'AdCC; le cellule neoplastiche dei BCA sono più piccole e generalmente più piccole di un eritrocita, hanno cromatina nucleare finemente dispersa con nucleolo piccolo o assente, mostrando una maggiore tendenza alla coesione reciproca. Inoltre, le cellule epiteliali dei BCA, raramente tendono ad

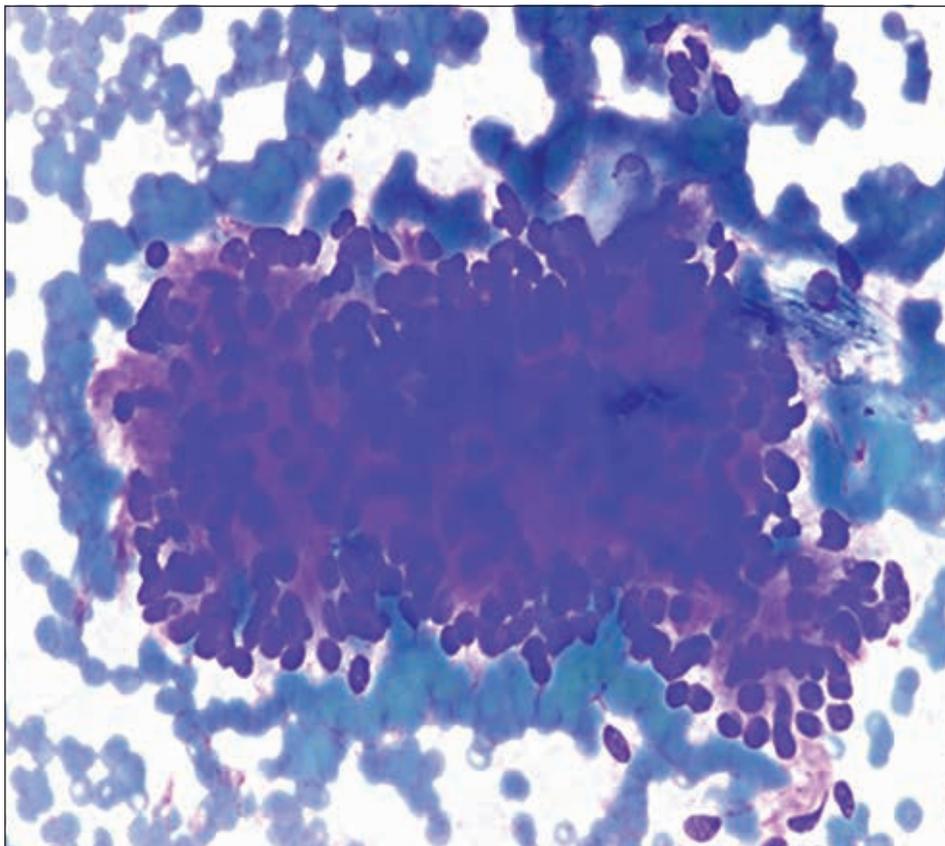


Fig. 13: campione di FNC. Adenoma a cellule basali. Si può osservare un gruppo a citologia blanda, anche se densamente popolato, di cellule basaloidi. Le cellule neoplastiche si fondono impercettibilmente con l'ECM metacromatica color magenta della ECM simulando un pattern cribriforme (DQ, 630 X).

avere uno stretto rapporto con l'ECM. Nel BCA sono generalmente presenti due tipi cellulari: cellule basaloidi nella porzione interna dei clusters cellulari e cellule cubiche di tipo luminale alla periferia, spesso con formazione di palizzata periferica (Fig. 13-14). Il BCA può avere foci di metaplasia squamosa che sono praticamente assenti nell'AdCC; frammenti di tessuto stromale e nuclei nudi mioepiteliali possono far parte del quadro citologico nei BCA. Varianti cistiche possono produrre materiale ipocellulare, complicando la diagnosi citologica. Necrosi e atipie cellulari sono costantemente assenti nel BCA. La variante nota come "adenoma a cellule basali di tipo membranoso" mostra una maggiore quantità di ECM, che

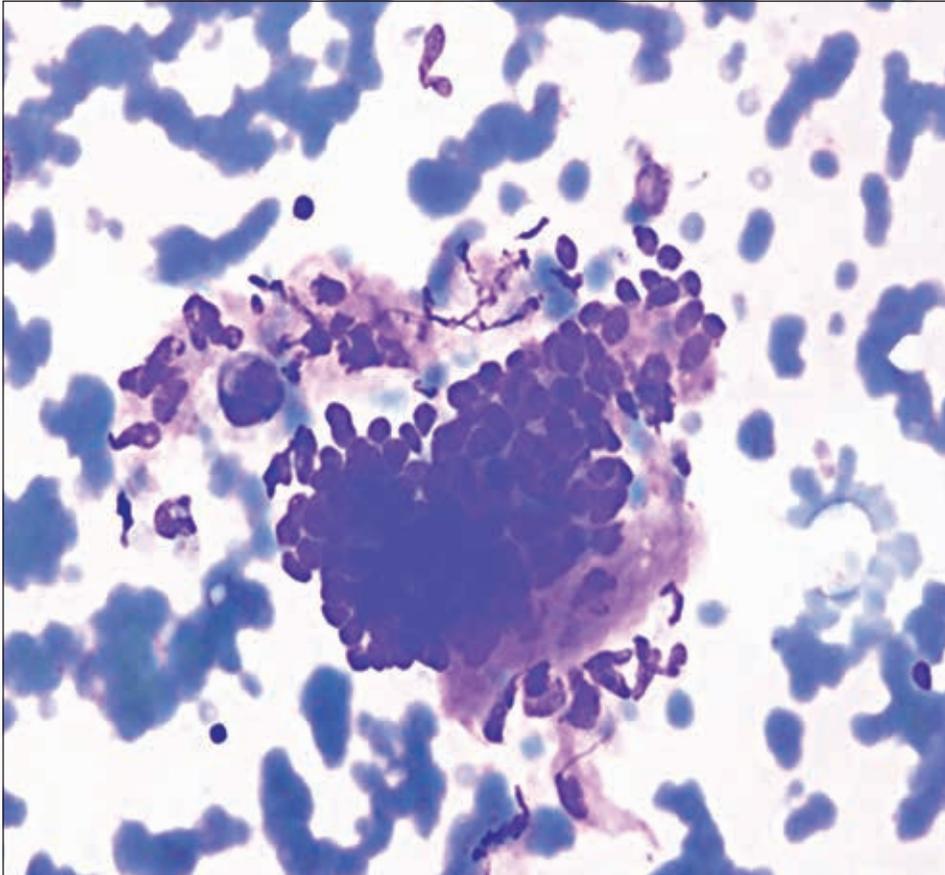


Fig. 14: campione di FNC. Adenoma a cellule basali. Stesso campione della Fig. 13. In altri campi microscopici, le cellule neoplastiche sembrano formare palizzate. Si possono osservare alcune piccole cellule mioepiteliali miste a istiociti e a detriti cellulari (in alto a sinistra) e alcune cellule stromali simil-fibroblastiche (DQ, 630 X).

forma anche gruppi lineari o trabecolari piuttosto che strutture globulari (Fig. 15). Quest'ultima variante è spesso osservata nel contesto della Sindrome di Brooke-Spiegler (BSS), una malattia ereditaria autosomica dominante causata da mutazioni del gene oncosoppressore *CYLD*, localizzato sul cromosoma 16q12-q13, nella quale più tipi di neoplasie delle cellule basali della cute (cilindromi/spiroadenomi eccrini e tricoepiteliomi) possono essere associati a BCA di tipo membranoso della parotide²⁵. In questa sindrome si può assistere anche alla contemporanea trasformazione maligna delle neoplasie cutanee e salivari²⁶.

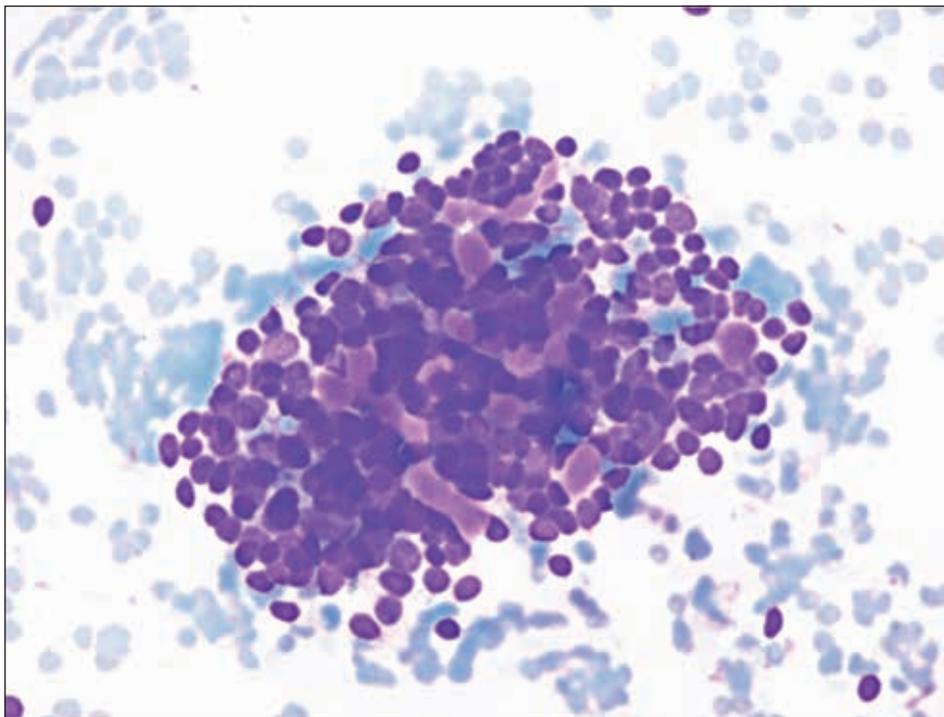


Fig. 15: campione di FNC. Variante membranosa di adenoma a cellule basali della ghiandola parotidea. Questa lesione si osserva di solito nel contesto della Sindrome di Brooke-Spiegler (vedi testo per la spiegazione). Si noti come la ECM metacromatica e vagamente trabecolare sia dispersa nella popolazione di cellule basaloide. Quest'ultima ha caratteristiche citologiche piuttosto blande. Alla periferia dei gruppi di cellule basaloide si possono osservare le cellule mioepiteliali (DQ, 630 X).

2. Adenoma pleomorfo o tumore misto benigno (PA-BMT). PA-BMT entra in diagnosi differenziale con l'AdCC solo quando la componente epiteliale è di piccole dimensioni e quando è prevalentemente di tipo basaloide. Rari casi di PA-BMT mostrano un pattern di crescita "adenoideo" (Fig. 16) dove le cellule basaloide con caratteristiche nucleari blande circondano materiale ialino e accumuli globulari metacromatici di ECM²⁵. L'attento studio del background rivelerà la presenza di ECM mixo-fibrillare con cellule fusiformi incorporate in esso, o la presenza di una "zona di transizione" epitelio-mesenchimale. Raramente, la sostanza mixo-fibrillare nel PA-BMT sarà qualitativamente più densa, simulando l'aspetto citologico di un AdCC di basso grado. L'utilizzo di tecniche di immunocitochimica è di aiuto in questa condizione, l'S-100 e la proteina GFAP (proteina

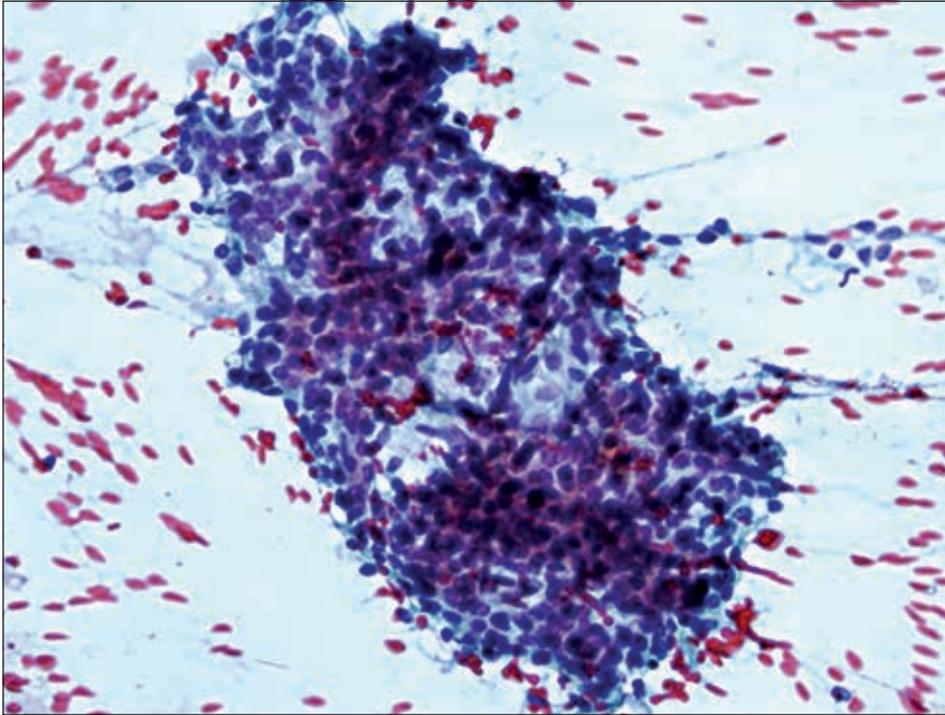


Fig. 16: campione di FNC. Adenoma pleomorfo con aspetti cosiddetti “adenoidi”. In questo caso le cellule epiteliali mostrano una forma cubica o “basaloide” e la ECM è notevolmente ridotta, con evidente perdita del suo previsto aspetto mixo-fibrillare. Si possono osservare cellule mioepiteliali alla periferia degli aggregati di cellule epiteliali (DQ, 630 X).

acida delle glio-fibrille) evidenziano le cellule neoplastiche del PA-BMT (Fig. 17).

3. L'adenocarcinoma polimorfo di basso grado (PLGA) e il carcinoma epiteliale-mioepiteliale (EMC) possono occasionalmente entrare in diagnosi differenziale con l'AdCC ben differenziato, soprattutto a causa della presenza di abbondante ECM, che spesso prende intimo rapporto con le cellule neoplastiche. In entrambe le entità, la presenza di cellule di medie e grandi dimensioni plasmocitoidi di derivazione mioepiteliale, di tipo luminale duttale o anche di cellule atipiche chiare, insieme alle abbondanti cellule mioepiteliali, dovrebbero facilitarne il riconoscimento e la differenziazione con l'AdCC. L'ECM nel PLGA e nell'EMC ha proprietà ottiche simili a quella presenti nell'AdCC. Una doppia differenziazione mioepiteliale e luminale è ben evidente anche in preparati citologici di EMC (Fig. 18), e può essere meglio evidenziata utilizzando la colora-

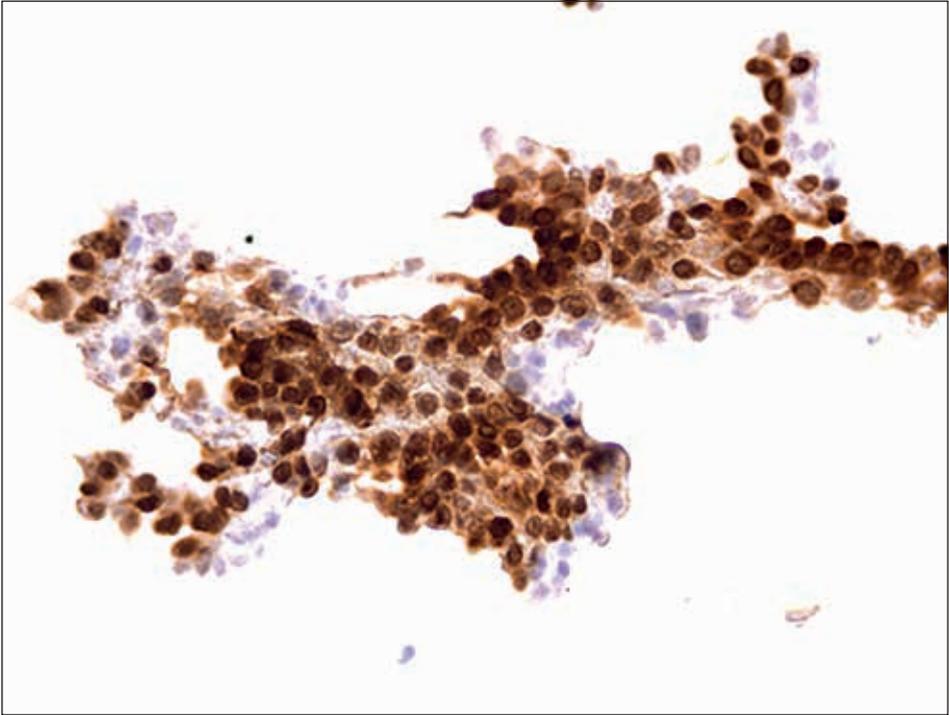


Fig. 17: campione di FNC. Stesso caso della Fig. 16. Colorazione immunocitochimica per S-100 sopranucleare diffusa e citoplasmatica, che esalta anche l'aspetto "stellato" o allungato del citoplasma di alcune cellule epiteliali (immunoperossidasi, 630 X).

zione immunocitochimica per citocheratine a basso peso molecolare e marcatori mioepiteliali (calponina, p63, actina, etc...). Inoltre, le cellule di tipo luminale, spesso, mostrano un grado variabile di atipia nucleare rispetto alle cellule mioepiteliali, tanto da assumere una parvenza di cellule chiare e ad anello con castone. Nel PLGA l'ECM può formare, insieme alle cellule neoplastiche, strutture trabecolari simulanti l'AdCC. In quest'ultima circostanza, il CD 117 è di aiuto, essendo generalmente intensamente espresso negli AdCC, mentre la Galectina 3 non è di alcuna utilità nella diagnosi differenziale²⁷.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE: VARIANTE SOLIDA

1. Adenocarcinoma a cellule basali (BCC).

Questa rappresenta la principale diagnosi differenziale su campioni citologici da FNA. Entrambe le lesioni possono osservarsi nelle stesse sedi anatomiche, anche se il BCC ha una maggiore

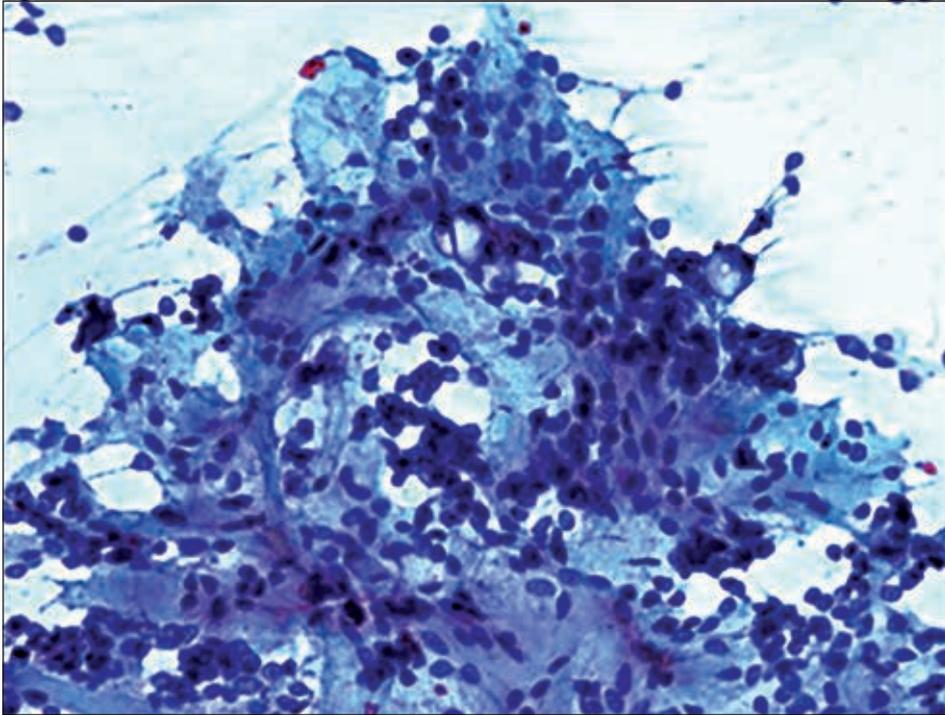


Fig. 18: campione di FNC. Carcinoma epi-mioepiteliale. In questo campo microscopico, poche cellule epiteliali neoplastiche con citoplasma vacuolizzato (in alto a destra) sono riconoscibili all'interno di una neoplasia in gran parte mioepiteliale. Si notano una densa matrice ECM "a gomma da masticare", differente da quella dell'AdCC e del BMT, con gruppi di cellule atipiche basaloidi mescolate alla ECM (in centro e in basso a sinistra della foto) (Pap, 630 X).

prevalenza nella ghiandola parotide. Il BCC è generalmente composto da cellule leggermente più grandi rispetto alla variante solida di AdCC, che sono anche più atipiche rispetto a quelle osservate in quest'ultimo²¹. Esse sono organizzate come gruppi trabecolari "rigidi", in cui possono essere presenti metaplasia squamosa e depositi ialini metacromatici di ECM (Fig. 19-20). Anche nel BCC queste masse globulari di ECM possono trovarsi in intima connessione con le cellule neoplastiche, ma il reperto di strutture tubulari o digitiformi è a favore dell'AdCC²³. In altri campi microscopici, possono anche essere trovati gruppi ghiandolari o con disposizione a rosetta. Le cellule neoplastiche di BCC di alto grado sono ovoidali, talora fusate, con cromatina grossolanamente granulata e una quantità variabile di citoplasma. Si possono osservare mitosi. Le colorazioni immunocitochimiche sono

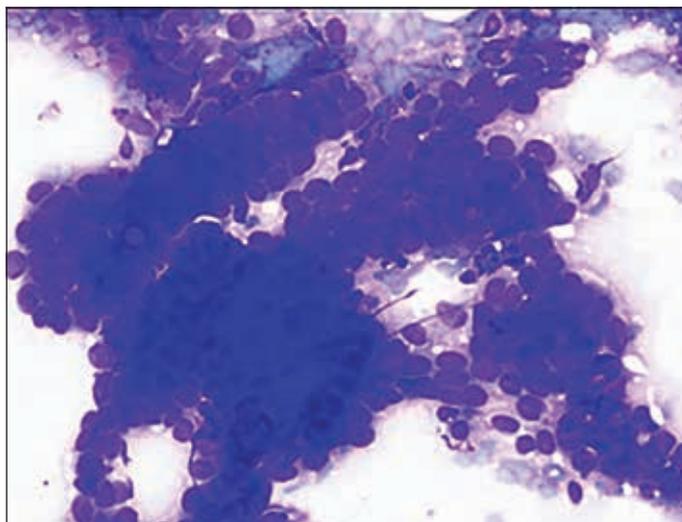


Fig. 19: campione di FNC. Adenocarcinoma a cellule basali. Si osserva una neoplasia solida costituita da cellule di media taglia con evidenti atipie citologiche. Nota i clusters densamente trabecolari digitiformi di cellule ovoidali ipercromatiche con scarso citoplasma. Questi mostrano una marcata “rigidità” architettonica. (DQ, 630 X).

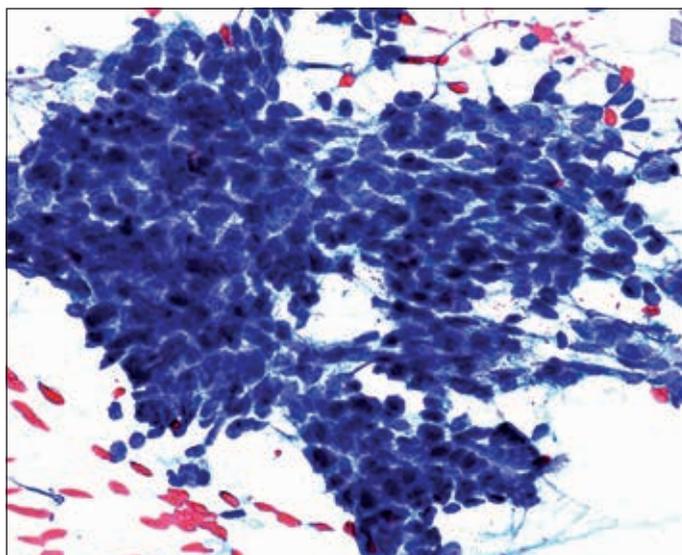


Fig. 20: Campione di FNC. Stesso caso della Fig. 19. La colorazione con Pap mostra cellule neoplastiche scarsamente differenziate con nuclei ipercromatici ed architettura solida e trabecolare (metà superiore) e con cluster digitiformi (la metà più bassa). Le cellule mioepiteliali sono riconoscibili alla periferia dei gruppi di cellule maligne (Pap, 630 X).

di scarso aiuto nella diagnosi differenziale: i marcatori delle cellule basali possono essere espressi in entrambi i tumori, anche se generalmente il CD 117 (C-Kit) è regolarmente e frequentemente espresso nell'AdCC (Fig. 21). Un più alto indice proliferativo (Ki-67) si trova negli AdCC piuttosto che nei BCC^{20,21,27}. Il miglior metodo diagnostico differenziale tra AdCC ed altri tumori maligni nelle ghiandole salivari è, tuttavia, rappresentato dalla presenza della traslocazione t(6:9) MYF-NFIB, utilizzando l'ibridazione in situ in fluorescenza (FISH). La traslocazione è presente in una percentuale variabile (33-100%) degli AdCC; il metodo può essere utilizzato anche su materiale citologico ed è attualmente considerato specifico per l'AdCC. L'utilizzo dell'immunoistochimica con anticorpi anti MYB mostra una maggiore sensibilità, essendo la proteina MYB sovra-espressa anche nei casi di AdCC con deregolazione di MYB, senza la traslocazione specifica²⁸.

2. Il PA-BMT cellulato (con aree adenoido-simili) è stato precedentemente discusso per la variante cribriforme di AdCC.

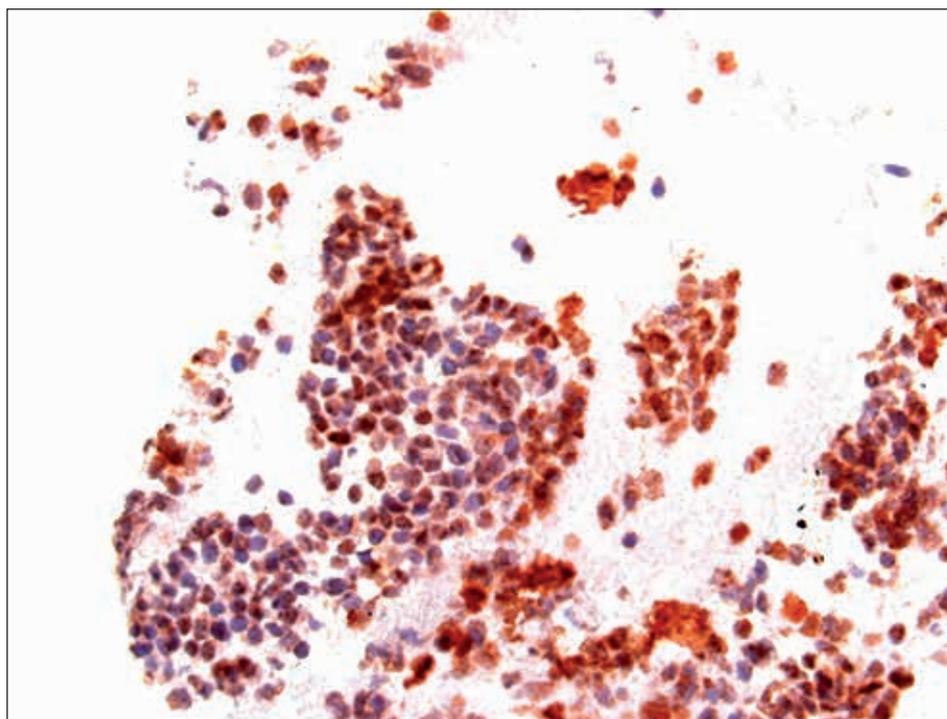


Fig. 21: Campione di FNC; AdCC. Immunocolorazione per CD 117 (C-kit) che mostra una tipica espressione membranosa nelle cellule neoplastiche (immunoperossidasi, 630 X).

3. Carcinoma squamoso basaloide (BSC).
Questa entità entra in diagnosi differenziale con l'AdCC a causa della sua alta frequenza d'insorgenza nella regione della testa e del collo. La neoplasia si presenta, spesso, come una metastasi linfonodale che può coinvolgere anche i linfonodi intra-parotidei, al contrario dell'AdCC spesso è limitato alla ghiandola salivare. I BSC possono mostrare differenze regionali nella loro composizione cellulare, ma in genere mostrano almeno una focale differenziazione squamosa che aiuta il loro riconoscimento. In questa neoplasia possono dar luogo a confusioni diagnostiche i piccoli spazi cistici PAS positivi che, se osservati con superficialità, imitano la morfologia dei "cilindri di ECM" e la presenza di aree di necrosi "comedo-simile". Le cellule mioepiteliali sono assenti nei BSC al contrario degli AdCC. La colorazione immunoistochimica per p63 può efficacemente distinguere le due entità mostrando una distribuzione compartimentale nell'AdCC (con espressione prevalente nelle cellule basali-mioepiteliali che circondano le cellule di tipo luminale) e una diffusa e forte espressione in tutte le cellule neoplastiche nel BSC²⁹. CD 117 (c-kit) non è espresso nei BSC.
4. Carcinoma indifferenziato di tipo rinofaringeo.
Questa neoplasia può occasionalmente entrare in diagnosi differenziale con la variante solida di AdCC. I pazienti con carcinoma indifferenziato rinofaringeo di solito vengono inviati al citopatologo con una tipica presentazione clinico-patologica: cioè: grossi linfonodi metastatici nel triangolo posteriore del collo associati o no ad una massa tonsillare o ad una lesione rinofaringea più o meno evidente. In questi casi la presentazione clinica agevola la differenziazione tra le due entità. Non si osservano ammassi di ECM, mentre una popolazione cellulare linfoide è intimamente commista alle cellule neoplastiche (sottotipo di Schmincke) o delimita i cordoni cellulari neoplastici che si formano tra loro (sottotipo di Regaud)²¹.
5. Carcinoma indifferenziato/dedifferenziato delle ghiandole salivari.
Queste neoplasie derivano sia dalla trasformazione di un tumore maligno classico, come il carcinoma a cellule aciniche o il carcinoma dei dotti salivari, con aree riconoscibili di tipo salivare oppure insorgono come un tumore maligno "de novo" che può assomigliare ad un carcinoma neuroendocrino scarsamente differenziato. Nessun ammasso di ECM è osservabile in queste neoplasie e la citomorfologia delle cellule tumorali è generalmente più atipica rispetto all'AdCC di alto grado.

Istopatologia

Gli AdCC sono caratterizzati da una popolazione cellulare doppia, una basaloide con nuclei angolati ipercromatici e talvolta citoplasma chiaro e l'altro costituito da cellule luminali. Queste ultime mostrano nuclei ovalari, con un grado variabile di atipia e un nucleolo centrale di dimensioni diverse secondo la variante istologica. Gli AdCC sono classificati architettonicamente in tre varianti distinte: tubulare, cribriforme e solido. Ogni AdCC mostra, di solito, una variabile mescolanza di due o tre varianti e la sua attribuzione a una delle categorie è data dal pattern architettonico prevalente. I tipi tubulari sono solitamente composti da piccoli tubuli di dimensioni piuttosto uniformi. Questi sono generalmente vuoti o raramente contengono piccole quantità di materiale ECM denso, eosinofilo simil-lamina basale. Nel tipo cribriforme, le cellule neoplastiche sono disposte in pattern cribriforme come gruppi di cellule multistratificati in cui gli spazi microcistici contengono materiale ECM denso, simil-lamina-basale. Questo può essere eosinofilo o debolmente basofilo ialinizzato, con ialinosi estesa anche allo stroma tumorale, oppure raramente anche mixoide. Nella variante solida, i nidi formati da masse di cellule basaloide di piccole dimensioni prevalgono e la formazione di spazi microcistici contenenti materiale simil lamina-basale ed ECM è rara. Foci di dedifferenziazione possono essere osservati nella variante solida di AdCC, con la componente dedifferenziata simile ad un carcinoma dei dotti salivari di alto grado, o a un diverso tipo di carcinoma salivare di alto grado. Nei casi di trasformazione in alto grado, sono facilmente osservabili necrosi cellulare, atipie nucleari importanti e un elevato indice mitotico. Gli AdCC originano dai dotti intercalari, che normalmente contengono cellule mioepiteliali. Poiché la componente mioepiteliale può mostrare svariati aspetti di differenziazione, solo un piccolo numero di cellule neoplastiche dell'AdCC mostrano caratteristiche immunoistochimiche ed elettronic-microscopiche di differenziazione mioide (circa il 3%)³⁰. Come osservato e riportato in letteratura il pattern architettonico dell'AdCC è correlato con la prognosi. Szanto e al, hanno dimostrato che un pattern di crescita solido ha una prognosi peggiore rispetto al pattern tubulare-cribriforme³¹. Tutte le varianti di AdCC possono mostrare prominente invasione perineurale e la neoplasia può seguire il decorso di un nervo per una lunga distanza. Si osserva, inoltre, invasione intraneurale³²⁻³⁴ che è considerata fattore prognostico negativo indipendente per la sopravvivenza (OS) e per la sopravvivenza libera da malattia (DFS). Gli AdCC sono classificati in base al loro istotipo in tubulare, cribriforme e solido e la commistione

dei vari istotipi determina anche il grado di malignità della neoplasia. Gli AdCC di Grado I sono composti solo da aree tubulari e cribriformi senza altri pattern (Fig. 22). Nel Grado II la neoplasia, oltre alla componente tubulare, cribriforme o entrambe, ha una componente solida inferiore al 30%. Nelle neoplasie di Grado III, più del 30% della neoplasia mostra una crescita solida (Fig. 23). Nell'articolo di Szanto le neoplasie di basso grado si trovavano maggiormente nel palato o nelle ghiandole parotidi, mentre quelle di alto grado si osservano prevalentemente nelle ghiandole sottomandibolari³¹.

Metastasi a distanza sono state osservate nel 25-55% dei pazienti e coinvolgono, con frequenza decrescente, i polmoni, le ossa, il cervello ed il fegato. Le metastasi linfonodali sono rare, si verificano solo nel 5-25% dei pazienti. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con metastasi sistemiche è di circa il 20%, ma il ruolo prognostico della metastasi linfonodale non è ancora chiaro³⁵.

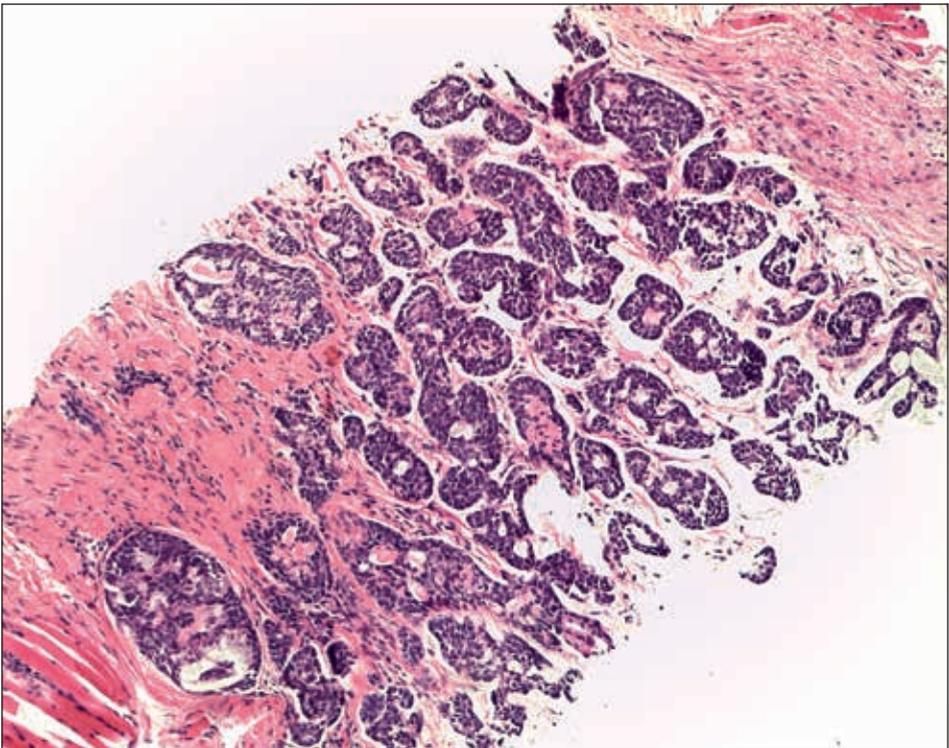


Fig. 22: Agobiopsia per ago Tru-cut di AdCC in cui la parte principale della neoplasia è caratterizzata da un pattern architetturale cribriforme-tubulare come osservato negli AdCC ben differenziati (G 1) (H&E 200X).

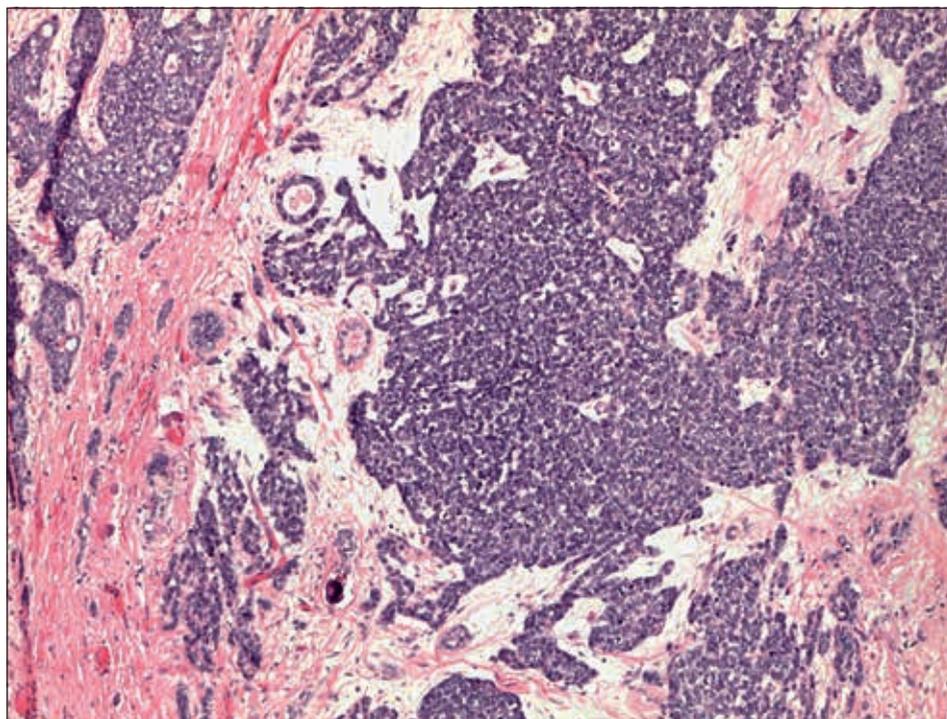


Fig. 23: Campione chirurgico di un AdCC di alto grado scarsamente differenziato (G 3) in cui la componente solida della neoplasia è maggiore del 30% (H&E 100X).

RUOLO DELLE TECNICHE ACCESSORIE: DIAGNOSI CITOLOGICA E ISTOLOGICA DI AdCC. IMMUNOCITOCHIMICA

L'immunocitochimica è una tecnica preziosa nella diagnosi degli AdCC su campioni FNC come in campioni di tessuto e le colorazioni immunocitochimiche possono essere eseguite su strisci diretti, cytopspins e citoinclusi ottenuti da campioni FNC (Tab. 1). Il loro uso di routine può contribuire alla riduzione degli errori diagnostici. Generalmente, la digestione enzimatica non viene eseguita sui campioni citologici, (eccetto che nei citoinclusi). Le cellule luminali degli AdCC di solito esprimono CK 7 e pan-citocheratine come AE1-AE3, CAM5.2 e MNF 116, mentre l'espressione di p63 e p40 è sempre presente negli AdCC (Fig. 24-25). La doppia colorazione immunohistochimica per p63 e p40 è utile nel differenziare gli AdCC dai PLGA, dai PA e dal cistoadenocarcinoma cribriforme di basso grado (LGCA): mentre gli AdCC esprimono entrambi i marcatori, la p40 non è mai espressa nei PLGA; entrambi sono assenti nei LGCA. La p40 può invece essere espressa nel 50% dei PA³⁶. CD 117 (c-kit) è espresso

Immuno Type	P63	P40	GFAP	CD43	CD117	CK14	CK7	Calponin	S100	MYB
AdCC	+++	+++	---	+luminal	+lumi	+basal	+luminal	+/-	+/-	+80%
PLGA	+++	---	+/-	+/-	+/-lumi	+basal	+luminal	---	+/-	---
PA	+++	+/-	+++	+/-	+/-	+++	+++	+/-	+/-	---
LGCA	---	---	---	n.d	n.d	---	+++	---	---	---
Myoepithe- lioma	+++	---	++	---	---	+/-	++	+++	+++	---

Tab. 1: Pattern di espressione immunohistochemica dei principali tumori salivari che entrano in diagnosi differenziale con l'AdCC.

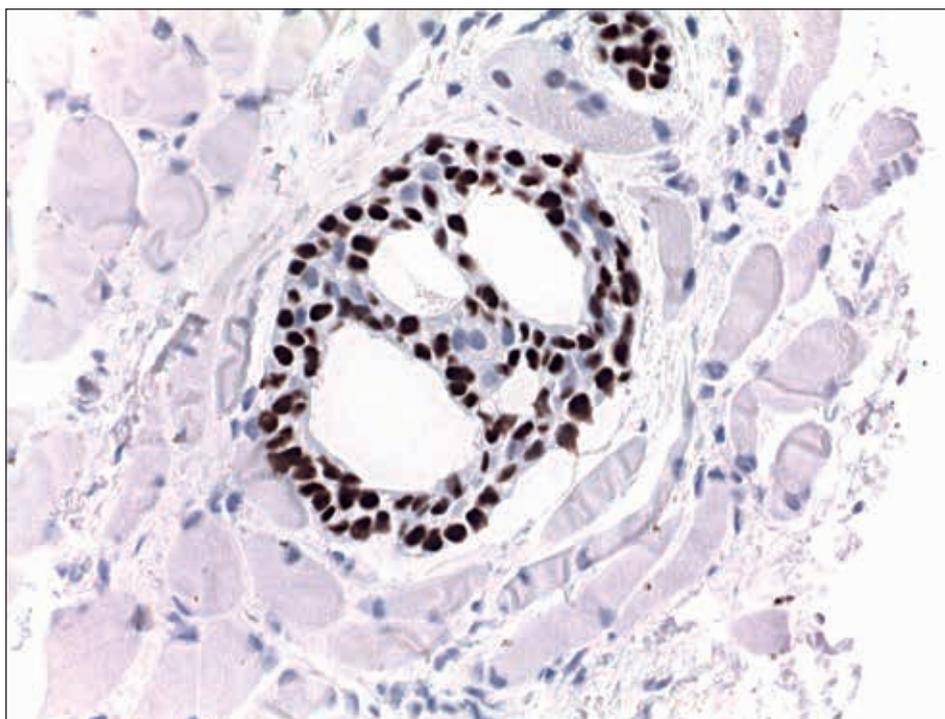


Fig. 24: Agobiopsia per ago Tru-cut dello stesso caso della Fig. 22, in cui la colorazione immunohistochemica per p63 evidenzia le cellule basali dell'AdCC (p63, 400X).



Fig. 25: Agobiopsia per ago Tru-cut dello stesso caso delle figure 22 e 24, dove la colorazione immunocitochimica per p40 evidenzia le stesse cellule che si osservano colorate con p63 (p40,400 X).

dalle cellule luminali degli AdCC ed diventa un importante criterio diagnostico. Il CD 117 è, infatti, diffusamente espresso nella maggior parte, se non tutte, le cellule luminali degli AdCC (Fig. 26). La colorazione è citoplasmatica e membranosa. La matrice ECM simil lamina-basale degli AdCC in campioni prelevati con ago sottile esprime, di solito, fortemente la laminina (Fig. 27), mentre le cellule basali-mioepiteliali esprimono p63, p40, Calponina, SOX-10, S-100, e non esprimono GFAP e PLGA1³⁷.

Studi recenti hanno evidenziato che il CD 43 (un antigene linfoide delle cellule T) è espresso nel citoplasma e sulla membrana citoplasmatica nel 45-100% degli AdCC³⁸. SOX-10, un fattore di trascrizione, è anche considerato un efficace indicatore immunocitochimico degli AdCC, espresso in un'alta percentuale di casi^{39,40}, ma anche presente in altre neoplasie con componente mioepiteliale.

In dipendenza dal campione iniziale (se citologico, o di tessuto), è consigliabile usare più marcatori perché essi contribuiscono in maniera decisiva nella diagnosi differenziale.

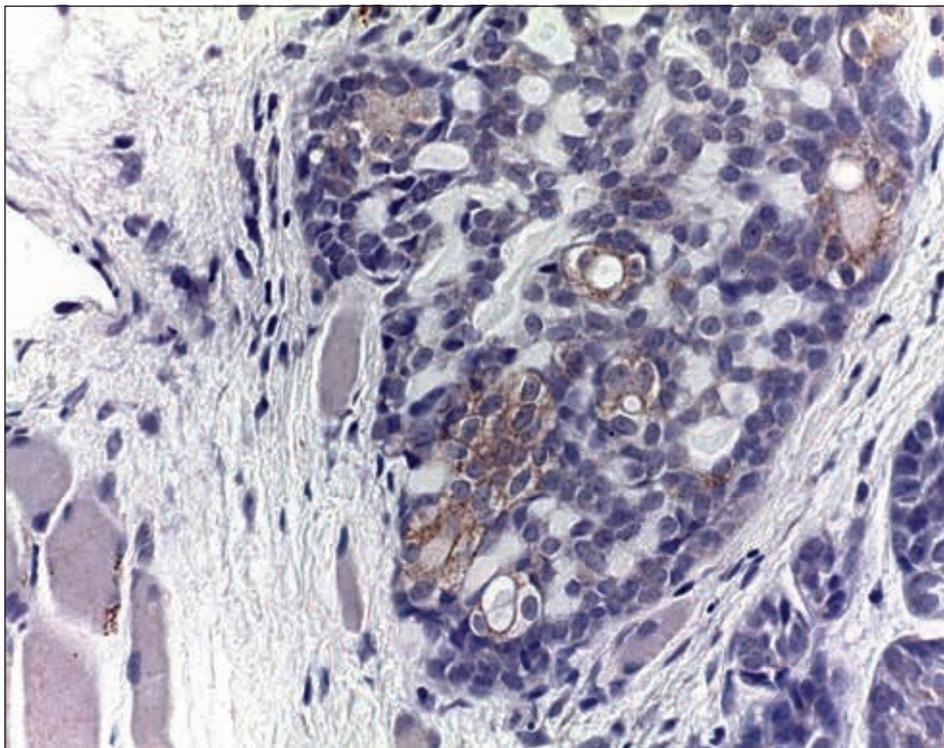


Fig. 26: Agobiopsia per ago Tru-cut dello stesso caso della Fig. 22, in cui si osserva una colorazione di membrana e citoplasmatica immunoistochimica per CD117(c-kit) nelle cellule epiteliali luminali (c-Kit, 400X).

L'Immunohistochimica è utile anche nello studio delle aree dedifferenziate e solide: p53 è ampiamente espresso nelle zone dedifferenziate; questo risultato è a sua volta correlato a LOH (perdita di eterozigosi) che coinvolge p53 e p-RB (proteina del retinoblastoma) e ad una maggiore aggressività biologica della neoplasia.

I casi riportati in letteratura hanno dimostrato come, negli AdCC, l'amplificazione di Her-2/Neu è presente solo nella componente dedifferenziata e nei casi che mostrano, simultaneamente, la sovra-espressione e LOH della proteina p53⁴¹.

Immunofenotipicamente, p53 è espresso solo nelle aree di tumore solido-dedifferenziato e assente nelle zone con morfologica cribriforme-tubulare (Fig. 28).

Queste alterazioni coinvolgenti p53, RB e Her-2/Neu, sono utili ed indicano una dedifferenziazione neoplastica e di conseguenza l'aggressività della neoplasia e quindi importanti per la prognosi e la terapia⁴¹.

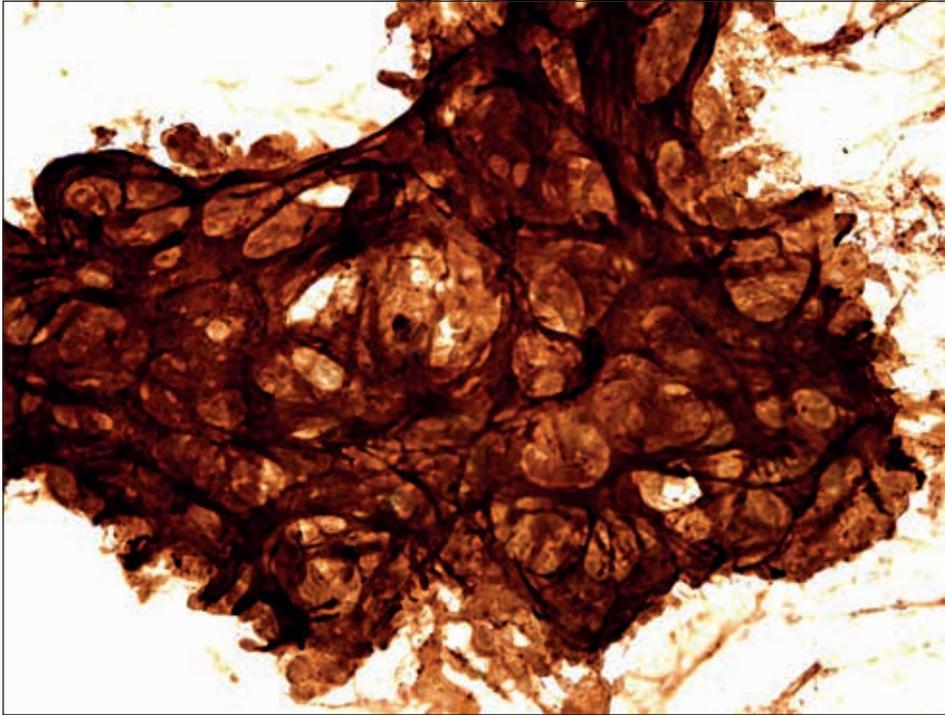


Fig. 27: Campione di FNC; AdCC. Colorazione immunocitochimica per laminina. Si noti l'intensa espressione dalla ECM, che esalta la struttura "cribriforme" della neoplasia (immunoperoxidasi, 630 X).

ANALISI MOLECOLARE DELL'AdCC

Il più importante singolo evento molecolare nell'AdCC è rappresentato dalla traslocazione $t(6;9)(q22-23; p23-24)$ che coinvolge i geni MYB (6q22-q23) e NFIB (9p23-p24) che danno luogo, in seguito alla traslocazione, a un prodotto di fusione che conduce alla formazione di un gene chimerico (o gene di fusione) nel quale l'esone 14 del MYB trasloca e si fonde con l'ultimo codone del gene NFIB. Ciò conduce ad una sovraregolazione dell'espressione genica di MYB che si crede causi un'aumentata proliferazione cellulare. Una sovraregolazione del MYB è stata riscontrata nel 52.9% degli AdCC su campioni di tessuto congelato⁴³⁻⁴⁴. Nel 38.5% di questi casi era anche possibile dimostrare l'espressione di una proteina di fusione, mentre in un altro 16% di casi era possibile dimostrare un riarrangiamento di MYB in siti di fusione alternativi. Gli autori concludevano che la traslocazione MYB-NFIB è altamente caratteristica per l'AdCC. Recentemente la traslocazione $t(6;9)$ MYF-NFIB è stata dimostrata in campioni di biopsia aspirativa per ago sottile di

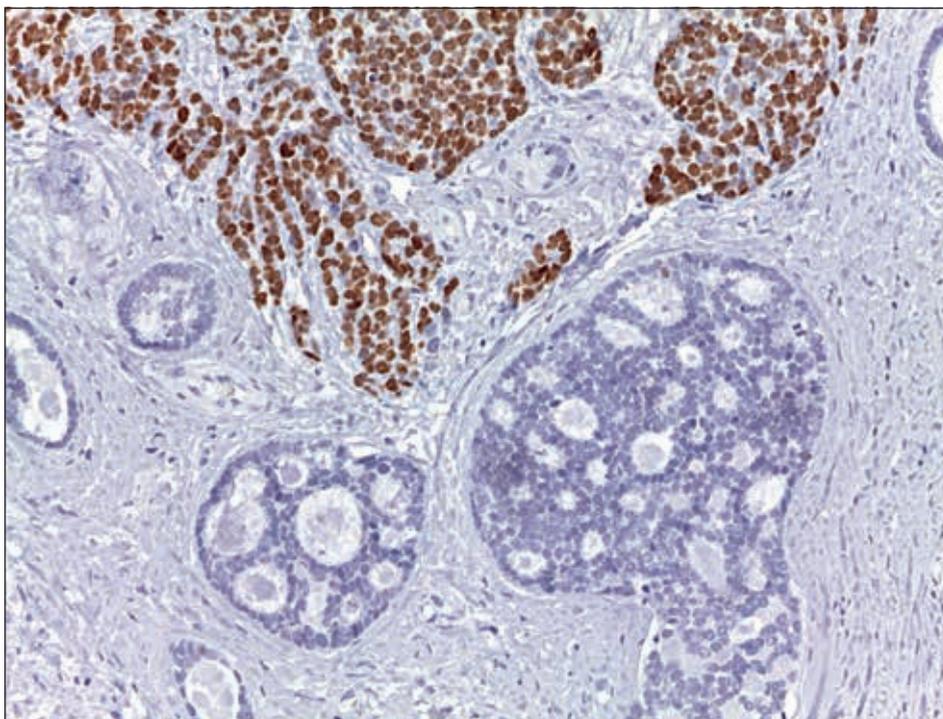


Fig. 28: Intensa e diffusa espressione immunoistochimica per p53 in un'ampia area dedifferenziata di un AdCC. Nella sezione inferiore dell'immagine, dove il pattern cribriforme è ben evidente, l'immunocolorazione è negativa (p53, 200X).

AdCC⁴² ed anche in campioni istopatologici di routine⁴³. Dei 10 campioni citologici studiati, 4 (40%) mostravano un tipico segnale "break-apart", mentre 1 (10%) mostrava trisomia del gene MYB. Secondo gli autori, la presenza di traslocazione MYB-NFIB, o di una anomalia FISH (Fluorescence In situ Hybridization) per il MYB mostrava un valore predittivo positivo del 100%, una sensibilità del 50% ed una specificità del 100% nella diagnosi differenziale tra AdCC e adenoma pleomorfo.

Più recentemente, abbiamo studiato una ulteriore serie di 14 casi di AdCC su campioni di FNC, più 5 casi di adenoma pleomorfo e 5 casi di carcinoma non-AdCC delle ghiandole salivari⁴⁵. 8 casi di AdCC (57%) mostravano un'anomalia del MYB: ovvero: 3 (38%) mostravano un pattern di traslocazione classico (Fig. 29), mentre 5 (62%) mostravano un pattern di riarrangiamento non classico ovvero un riarrangiamento in punti di rottura alternative o riarrangiamenti complessi risultanti nella delezione di MYB (Fig. 30). Tutti i riscontri FISH su campioni citologici erano confermati dai corrispondenti campioni istologici. Tutti gli ade-

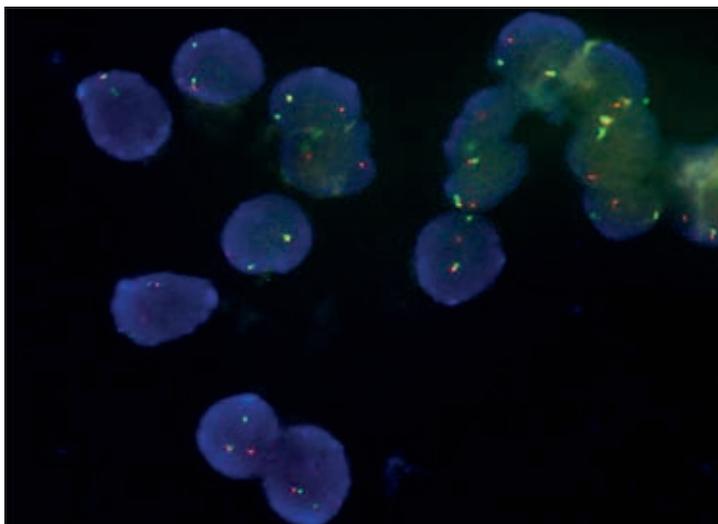


Fig. 29: Campione di FNC; AdCC. Ibridazione in situ in fluorescenza (FISH) su agoaspirato (FNC) con una sonda per MYB di tipo “break apart” (ZytoLight, ZytoVision). Questo kit è stato progettato per ibridare distalmente e prossimalmente al breakpoint la regione di MYB (6q23.2-q23.3) con una sonda di color rosso e una sonda di color verde (1000 X).

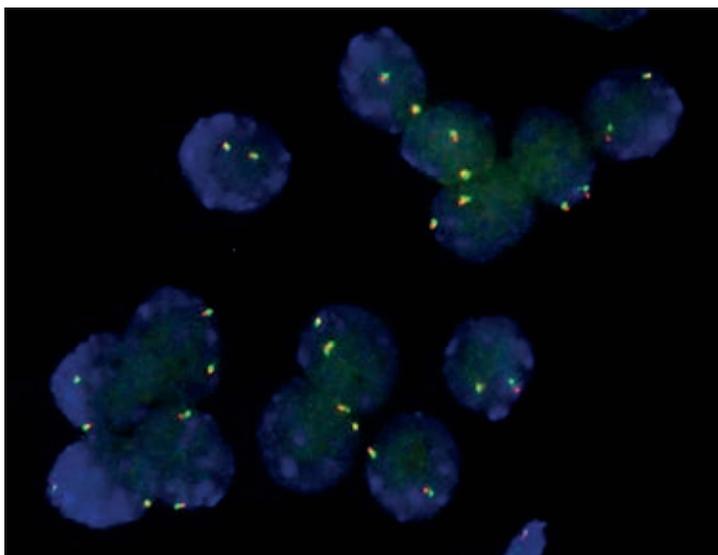


Fig. 30: Campione FNC; AdCC. Ibridazione in situ in fluorescenza (FISH) su agoaspirato (FNC) con una sonda per MYB di tipo break apart (ZytoLight, ZytoVision). Campione negativo per MYB che mostra due segnali separati rosso e verde ed un segnale di fusione di color giallo (1000 X).

nomi pleomorfi e le lesioni neoplastiche non-AdCC erano negative per riarrangiamenti del MYB. Sia gli ACC che gli adenomi pleomorfi (PA) mostravano un numero di copie del gene MYB normale. Quattro carcinoma non AdCC (80%) mostravano un incremento del numero di copie del gene MYB. In questa casistica sono state osservate delle differenze significative nel riarrangiamento del gene MYB ($p < 0.005$) e nell'incremento del numero di copie del gene MYB ($p < 0.005$) tra AdCC, PA e carcinoma non AdCC⁴⁶.

Un riarrangiamento della proteina MYB sembra anche rivestire un ruolo prognostico, specialmente se associato alla variante cribriforme e solida, poiché predittivo di un aumentato rischio di recidiva locale e di metastasi a distanza⁴⁷.

Recentemente, un fattore di trascrizione, Engrailed Homeobox 1 (EN1) è stato riscontrato silenziato da fenomeni di ipermetilazione⁴⁹. L'analisi immunohistochimica del prodotto metilato ha mostrato una correlazione diretta con il grado istologico e la prognosi dell'AdCC⁵⁰.

Next generation sequencing (NGS) dell'AdCC

Tecniche di NGS (next generation sequencing) sono state recentemente applicate a grosse casistiche di AdCC⁴⁶⁻⁴⁷. Queste tecniche permettono l'analisi di un ampio numero di geni alla ricerca di specifiche mutazioni, usando meno DNA rispetto alle metodiche di sequenziamento Sanger e possono essere usate anche su preparati citologici. Gli studi di NGS hanno dimostrato che, oltre al riarrangiamento di MYB-NFIB con attivazione di MYB, osservato nell'80-90% di casi di AdCC, possono essere riscontrate anche diverse alterazioni genetiche che interessano PI3K, NOTCH, ATM, CDKN2A, SF3B1, SUFU, TSC1, CYLD, SPEN e FGFR2^{46,47,51,52}. È interessante notare il fatto che FGRF-2 (Fibroblast Growth Factor Receptor-2) potrebbe rappresentare un gene bersaglio per eventuali terapie mirate che sono al momento in fase di valutazione negli studi clinici.

Bibliografia

1. El-Naggar AK, Huvos AG, Adenoid cystic carcinoma pag 221-222; by Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky (Eds) WHO Pathology and Genetics head and neck tumours; IARC Press: Lyon 2005.
2. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Apr;12(2):127-32.
3. Lawal AO, Adisa AO, Kolude B, Adeyemi BF, Olajide MA. 2013. A review of 413 salivary gland tumours in the head and neck region. *J Clin Exp Dent.*; 5(5):e218-22.
4. Khan S, Agwani K, Bhargava P, Kumar SPJ. 2014. Adenoid cystic carcinoma presenting as an ulcer on the floor of the mouth: a rare case report. *Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.*; 40(5):253-7.
5. Luna-Ortiz K, Carmona-Luna T, Cano-Valdez AM, Mosqueda-Taylor A, Herrera-Gómez A, Villavicencio-Valencia V. Adenoid cystic carcinoma of the tongue – clinicopathological study and survival analysis. *Head Neck Oncol.* 2009;1:15.
6. Biswas KD, Saha J, Sen I, Biswas G, Sinha R, Saha D, Dutta S. Unusual presentations of adenoid cystic carcinoma in extra-salivary gland subsites in head and neck region: a case series. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;66(Suppl 1):286-90.
7. Liu SC, Kang BH, Nieh S, Chang JL, Wang CH. Adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal. *J Chin Med Assoc.* 2012 Jun;75(6):296-300.
8. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, Miles B, Yang X, Lei D, Bjoerndal K, Godballe C, Mücke T, Wolff KD, Fliss D, Eckardt AM, Copelli C, Sesenna E, Palmer F, Patel S, Gil Z. 2013. Adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: a meta-analysis. *J Neurol Surg B Skull Base;* 74(3):118-25.
9. Hayashi Y, Iwato M, Kita D, Miyashita K, Yoshizaki T, Hamada J. 2014. Adenoid cystic carcinoma in the cavernous sinus diagnosed with the endoscopic endonasal approach. *Turk Neurosurg.*; 24(5):814-8.
10. Kukwa W, Korzeń P, Wojtowicz P, Sobczyk G, Kiprian D, Kawecki A, Kukwa A, Krzeski A, Szczylik C, Czarnecka AM. Tracheal adenoid cystic carcinoma mimicking a thyroid tumour: A case report. *Oncol Lett.* 2014 Sep;8(3):1312-1316.
11. Natarajan S, Greaves TS, Raza AS, Cobb CJ. Fine-needle aspiration of an adenoid cystic carcinoma of the larynx mimicking a thyroid mass. *Diagn Cytopathol.* 2004;30(2):115-8.
12. Mahomed F, Altini M, Meer S, Rikhotso E, Pearl C. Central adenoid cystic carcinoma of the mandible with odontogenic features: Report of a case. *Head Neck.* 2009 Jul;31(7):975-80.
13. Hamperl H. Beiträge zur normalen und pathologischen histologic menschlicher speicheldrüsen. *Z Mikorosk Anat Forsch* 1931;27:1–55.
14. Dardick I, van Nostrand AW. Morphogenesis of salivary gland tumors. A prerequisite to improving classification. *Pathol Annu.* 1987; 22 Pt 1:1-53.
15. Dwivedi N, Agarwal A1, Raj V, Chandra S. Histogenesis of salivary gland neoplasms, *Indian Journal of Cancer* 2013.

16. Chaudhry AP, Leifer C, Cutler LS, Satchidanand S, Labay GR, Yamane GM. Histogenesis of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. Light and electronmicroscopic study. *Cancer* 1986;58:72–82.
17. Chen JC, Gnepp DR, Bedrossian CW. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: an immunohistochemical analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:316–326.
18. Netto Jde N, Miranda AM, da Silveira HM, dos Santos TC, Pires FR. Fine-needle aspiration biopsy as an auxiliary diagnostic tool on intraoral minor salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Aug;106(2):242-5.
19. Min R, Siyi L, Wenjun Y, Ow A, Lizheng W, Minjun D, Chenping Z. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Aug;41(8):952-7.
20. Klijanienko J, Vielh P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions. III. Cytologic and histologic correlation of 75 cases of adenoid cystic carcinoma: review and experience at the Institut Curie with emphasis on cytologic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1997 Jul;17(1):36-41.
21. Klijanencko J, Eltoun IA, Basaloid salivary gland tumour. In: Al-Abbadi MA (Ed): *Salivary gland cytology. A color atlas.* Wiley-Blackwell 2011;p.109-130.
22. Hara H, Oyama T, Saku T. Fine needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the salivary gland. *Acta Cytol.* 2007 Sep-Oct;51(5):685-91.
23. Yang GC, Waisman J. Distinguishing adenoid cystic carcinoma from cylindromatous adenomas in salivary fine-needle aspirates: the cytologic clues and their ultrastructural basis. *Diagn Cytopathol.* 2006 Apr; 34(4):284-8.
24. Jurczyk M, Peevey JF, Vande Haar MA, Lin X. Pitfalls of fine-needle aspiration cytology of parotid membranous basal cell adenoma-A review of pitfalls in FNA cytology of salivary gland neoplasms with basaloid cell features. *Diagn Cytopathol.* 2014 Nov 27. doi: 10.1002/dc.23234. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 25431027.
25. Malzone MG, Cipolletta Campanile A, Losito NS, Longo F, Perri F, Caponigro F, Schiavone C, Ionna F, Maiello F, Martinuzzi C, Nasti S, Botti G, Fulciniti F. Brooke-Spiegler syndrome presenting multiple concurrent cutaneous and parotid gland neoplasms. Cytologic findings on fine needle sample and description of a novel mutation in the CYLD gene. *Diagn Cytopathol.* 2015 May 21. doi: 10.1002/dc.23275. (Epub ahead of print)
26. Scott AR, Faquin WC, Deschler DG. Parotid mass in a woman with multiple cutaneous cylindromas. *Head Neck.* 2010 May;32(5):684-7.
27. Saleh HA. Adenoid cytic carcinoma. In: Al-Abbadi MA (Ed): *Salivary gland cytology. A color atlas.* Wiley-Blackwell 2011; p.131-144.
28. Pusztaszeri MP, Sadow PM, Ushiku A, Bordignon P, McKee TA, Faquin WC. MYB immunostaining is a useful ancillary test for distinguishing adenoid cystic carcinoma from pleomorphic adenoma in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer Cytopathol.* 2014 Apr;122(4):257-65.
29. Emanuel P, Wang B, Wu M, Burstein DE. p63 Immunohistochemistry in the distinction of adenoid cystic carcinoma from basaloid squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2005 May;18(5):645-50.

30. Chisholm DM, Waterhouse JP, Kraucunas E, Sciubba JJ. A qualitative and quantitative electronmicroscopic study of the structure of the adenoid cystic carcinoma of human minor salivary glands. *J Oral Pathol* 1975;4:103–19.
31. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer*. 1984;54(6):1062–1069.
32. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, Miles B, Yang X, Lei D, Bjørndal K, Godballe C, Mücke T, Wolff KD, Eckardt AM, Copelli C, Sesenna E, Palmer F, Ganly I, Patel S, Gil Z. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2014 Apr 7. doi: 10.1002/hed.23710.
33. Teymoortash A, Zieger L, Hoch S, Pagenstecher A, Hofer MJ. Distinct microscopic features of perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Histopathology*. 2014 Jun;64(7):1037-9.
34. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, Vander Poorten V, Triantafyllou A, Hunt JL, Strojjan P, Rinaldo A, Haigentz M Jr, Takes RP, Mondin V, Teymoortash A, Thompson LD, Ferlito A. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol*. 2015 Jul;51(7):652-661.
35. El-Naggar AK, Huvos AG, Adenoid cystic carcinoma pag 221-222; by Leon Barnes, John W. Eveson, Peter Reichart, David Sidransky (Eds) WHO Pathology and Genetics head and neck tumours; IARC Press: Lyon 2005.
36. Rooper L, Sharma J, Bishop JA. Polymorphous Low Grade Adenocarcinoma has a Consistent p63+/p402 Immunophenotype that Helps Distinguish it from Adenoid Cystic Carcinoma and Cellular Pleomorphic Adenoma. *Head Neck Pathol*. 2015 Mar;9(1):79-84.
37. Zhu S, Schuerch C, Hunt J. Review and updates of immunohistochemistry in selected salivary gland and head and neck tumors. *Arch Pathol Lab Med* 2015; vol 139 pg 55-66.
38. Seethala RR, Pasha TL, Raghunath PN, Livolsi VA, Zhang PJ. The selective expression of CD43 in adenoid cystic carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2008 Mar;16(2):165-72.
39. Ivanov SV, Panaccione A, Nonaka D, Prasad ML, Boyd KL, Brown B, Guo Y, Sewell A, Yarbrough WG. Diagnostic SOX10 gene signatures in salivary adenoid cystic and breast basal-like carcinomas. *Br J Cancer*. 2013 Jul 23;109(2):444-51.
40. Ohtomo R, Mori T, Shibata S, Tsuta K, Maeshima AM, Akazawa C, Watabe Y, Honda K, Yamada T, Yoshimoto S, Asai M, Okano H, Kanai Y, Tsuda H. SOX10 is a novel marker of acinus and intercalated duct differentiation in salivary gland tumours: a clue to the histogenesis for tumour diagnosis. *Mod Pathol*. 2013 Aug;26(8):1041-50.
41. Nagao T, Gaffey TA, Serizawa H, Sugano I, Ishida Y, Yamazaki K, Tokashiki R, Yoshida T, Minato H, Kay PA, Lewis JE. Dedifferentiated adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic study of 6 cases. *Modern Pathology*; 2003; 16(12):1265-1272.
42. Hudson JB, Collins BT. MYB gene abnormalities t(6;9) in adenoid cystic carcinoma fine-needle aspiration biopsy using fluorescence in situ hybridization. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Mar;138(3):403-9.

43. West RB, Kong C, Clarke N, et al. MYB expression and translocation in adenoid cystic carcinomas and other salivary gland tumours with clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(1):92–99.
44. Mitani Y1, Li J, Rao PH, Zhao YJ, Bell D, Lippman SM, Weber RS, Caulin C, El-Naggar AK. 2010. Comprehensive analysis of the MYB-NFIB gene fusion in salivary adenoid cystic carcinoma: Incidence, variability, and clinicopathologic significance. *Clin Cancer Res*; 16(19):4722-31.
45. Martin V, Barizzi J, Merlo E, Grassi P, Mazzucchelli L, Fulciniti F. MYB FISH utility in adenoid cystic carcinoma diagnosis on FNC specimens. Abstract 063.13382. European Congress of Cytology, Milan September 2015.
46. Stenman G, Persson F, Andersson MK. Diagnostic and therapeutic implications of new molecular biomarkers in salivary gland cancers. *Oral Oncol*. 2014 Aug;50(8):683-90.
47. Stephens PJ, Davies HR, Mitani Y, Van Loo P, Shlien A, Tarpey PS, Papaemmanuil E, Cheverton A, Bignell GR, Butler AP, Gamble J, Gamble S, Hardy C, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Maddison M, Raine K, Nik-Zainal S, O'Meara S, Teague JW, Varela I, Wedge DC, Whitmore I, Lippman SM, McDermott U, Stratton MR, Campbell PJ, El-Naggar AK, Futreal PA. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123(7):2965-8.
48. Henrik Hellquist, Alena Skalova; *Histopathology of the Salivary Glands* ISBN 978-3-540-46912-4 Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014 pag 431.
49. Bell A, Bell D, Weber RS, El-Naggar AK. CpG island methylation profiling in human salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2898-909.
50. Bell D, Bell A, Roberts D, Weber RS and El-Naggar AK. Developmental transcription factor EN1 – a novel biomarker in human salivary gland adenoid cystic carcinoma (pages 1288–1292) *Cancer* 2011. Article first published online: 28 JUL 2011 | DOI: 10.1002/cncr.26412.
51. Ross JS, Wang K, Rand JV, Sheehan CE, Jennings TA, Al-Rohil RN, Otto GA, Curran JC, Palmer G, Downing SR, Yelensky R, Lipson D, Balasubramanian S, Garcia L, Mahoney K, Ali SM, Miller VA, Stephens PJ. Comprehensive genomic profiling of relapsed and metastatic adenoid cystic carcinomas by next-generation sequencing reveals potential new routes to targeted therapies. *Am J Surg Pathol*. 2014 Feb;38(2):235-8.
52. Stephens PJ, Davies HR, Mitani Y, Van Loo P, Shlien A, Tarpey PS, Papaemmanuil E, Cheverton A, Bignell GR, Butler AP, Gamble J, Gamble S, Hardy C, Hinton J, Jia M, Jayakumar A, Jones D, Latimer C, McLaren S, McBride DJ, Menzies A, Mudie L, Maddison M, Raine K, Nik-Zainal S, O'Meara S, Teague JW, Varela I, Wedge DC, Whitmore I, Lippman SM, McDermott U, Stratton MR, Campbell PJ, El-Naggar AK, Futreal PA. Whole exome sequencing of adenoid cystic carcinoma. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123(7):2965-8. doi: 10.1172/JCI67201. Epub 2013 Jun 17. PubMed PMID: 23778141; PubMed Central PMCID: PMC39995.
53. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, Krane J, El-Naggar A, Kies M, Costello R, Summey C, Arquette M, Langer C, Amrein PC, Posner M. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype *Clin Cancer Res*. 2004 Feb 1;10(3):944-6.

54. Oplatek A, Ozer E, Agrawal A, Bapna S, Schuller D. Patterns of Recurrence and Survival of Head and Neck Adenoid Cystic Carcinoma After Definitive Resection. *Laryngoscope*, 120:65–70,2010.
55. Casler JD, Conley JJ. Surgical management of adenoid cystic carcinoma in the parotid gland *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992 Apr;106(4):332-8.
56. Yashiro QH, Zhang X M, Miwa A, Hirakawa K. A FGFR2 inhibitor, Ki23057, enhances the chemosensitivity of drug-resistant gastric cancer cells. *Cancer Letter*, August 2011;307(1),47-52.
57. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, Cooper D, Glisson B, Amrein PC, Weeks L, Costello R, Posner M Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol*. 2003 Oct;39(7):724-7.
58. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, Chen EX, Vokes EE, Hotte SJ, Winquist E, Laurie S, Hayes DN, Dancey JE, Brown S, Pond GR, Lorimer I, Daneshmand M, Ho J, Tsao MS, Siu LLJ. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *Clin Oncol*. 2007 Sep 1;25(25):3978-84.
59. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, Haigentz M Jr, Rinaldo A, Mendenhall WM, Suarez C, Silver C, Takes RP, Ferlito A. Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. *Head Neck*. 2014 Mar;36(3):444-55.
60. Nasser SM, Faquin WC, Dayal Y. Expression of androgen, estrogen, and progesterone receptors in salivary gland tumors. Frequent expression of androgen receptor in a subset of malignant salivary gland tumors. *Am J Clin Pathol* 2003; 119(6): 801-806.

TERAPIA CHIRURGICA

**FILOSOFIA DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO
NEL DISTRETTO CERVICO FACCIALE**

G. Giugliano, D. Scelsi, M. Ansarin, F. Chiesa

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è attualmente da considerarsi un “Hot Topic” nell’ambito dell’oncologia testa collo perché pone notevoli problematiche nella diagnosi e nella programmazione terapeutica in quanto si tratta di una neoplasia rara:

- a. caratterizzata da un decorso lento spesso difficile da distinguere dalle forme benigne nelle fasi iniziali sia clinicamente che con valutazioni per immagini e cito-istologiche;
- b. il cui comportamento clinico è strettamente correlato alle varianti istologiche che lo contraddistinguono non solo morfologicamente;
- c. potenzialmente localizzabile in regioni anatomiche diverse. Le problematiche terapeutiche tecniche ed i potenziali esiti funzionali differiscono notevolmente quando l’ACC si sviluppa nelle ghiandole salivari maggiori, ovvero in quelle minori diffuse in tutto il distretto cervico facciale.

Le recenti acquisizioni nella biologia molecolare, l’impiego di sofisticate metodologie diagnostiche per immagini e l’introduzione di terapie alternative o complementari alla chirurgia hanno ampliato e migliorato le aspettative di guarigione di queste neoplasie. Questo ha creato un gap di esperienza favorendo i centri in cui queste conoscenze e risorse sono routinariamente disponibili. Gli ACC sono spesso indirizzati in queste strutture, che teoricamente consentono un più esauriente ed affidabile inquadramento ed una maggiore efficacia terapeutica rispetto ad altre realtà.

Questo volume vuole offrire l’opportunità di un aggiornamento puntuale a tutti coloro che coltivano la disciplina testa e collo e a vario titolo si occupano di neoplasie salivari.

Occorre comunque sottolineare che nonostante le più recenti e sofisticate acquisizioni tecnologiche la semeiotica clinica è tuttora fondamentale per un adeguato inquadramento della patologia delle ghiandole salivari e per una corretta diagnosi differenziale fra le patologie benigne e maligne.

Essa va integrata con la citologia, l’istologia e la diagnostica per immagini che anche in mani esperte non sempre consentono da sole di fare

diagnosi con assoluta certezza di neoplasia salivare maligna (per i dettagli si rimanda ai capitoli dedicati in questo volume).

In particolare conviene indagare accuratamente le modalità di esordio della malattia: elementi dirimenti sono la velocità di crescita, la sintomatologia dolorosa (per compressione e/o infiltrazione nervosa) e, più tardivamente, le manifestazioni cliniche da invasione delle strutture limitrofe. Più rara è la paralisi nervosa motoria, peraltro fortemente suggestiva di patologia maligna soprattutto negli stadi avanzati di malattia (cT3 - cT4). In sintesi possiamo affermare che nella pratica clinica quotidiana, soprattutto nelle fasi iniziali della storia naturale del tumore, conviene indagare la presenza e caratteristiche di dolore e disestesie rispetto alla paralisi nervosa motoria ed alla fissità sui piani superficiali o profondi.

Per quanto riguarda le indagini strumentali nei capitoli precedenti è stato evidenziato che sensibilità e specificità della diagnostica radiologica e della citologia preoperatoria oscillano tra 88%-93% e 75%-99% rispettivamente. Pertanto in molti casi (fino al 25%) la programmazione terapeutica di un nodulo salivare ha una doppia finalità: diagnostica e curativa. In questi casi l'intervento chirurgico deve prevedere un'asportazione radicale del nodulo secondo le tecniche standardizzate per il trattamento delle neoplasie conclamate (parotidectomia superficiale, totale, totale allargata; scialectomia sottomandibolare; scialectomia sottolinguale, associate o meno al trattamento delle stazioni di drenaggio linfonodale). Al contrario il comportamento del chirurgo nei confronti del nervo facciale o degli altri nervi motori coinvolti dalla neoplasia deve essere di tipo conservativo. Fanno eccezione i casi in cui via sia una documentata infiltrazione macroscopica. Solo in tale caso è ragionevolmente raccomandata per ragioni oncologiche la resezione del nervo, contestuale, se possibile, alla sua ricostruzione, per i cui dettagli si rimanda al capitolo dedicato. Quando l'infiltrazione è microscopica, documentata da un esame istologico intra-operatorio, alcuni autori suggeriscono resezione e ricostruzione del nervo; al contrario altri sconsigliano il suo sacrificio e suggeriscono in alternativa di ricorrere alla radioterapia post-operatoria che ritengono offra una qualità di vita più accettabile rispetto alla paralisi del facciale.

La radicalità chirurgica è fondamentale perché rappresenta il trattamento risolutivo locoregionale, sia esso associato o meno alle terapie adiuvanti. Le relativamente nuove metodiche di irradiazione come l'IMRT e l'adroterapia, a cui sono dedicati due capitoli distinti nel presente volume, possono costituire una valida alternativa terapeutica nel distretto testa e collo ad alto impatto sulla vita di relazione. Esse, in casi selezionati, possono addirittura rappresentare il primo ed unico approccio al trattamento in alternativa alla chirurgia o esserne il naturale completamento.

La patologia salivare maligna deve essere pertanto trattata in centri con competenze ed équipes multidisciplinari, in grado di valutare e realizzare le varie opzioni terapeutiche ed a gestire ogni aspetto oncologico e funzionale. In questa ottica la terapia chirurgica del tumore maligno salivare in generale e dell'ACC in particolare, va programmata in base allo stadio di malattia, all'età, alle caratteristiche biologiche della neoplasia, alle condizioni del paziente tenendo conto anche dell'impatto che queste terapie possono avere sulla qualità della vita residua.

A scopo puramente esemplificativo, andrebbero evitate situazioni in cui:

- a. la chirurgia non sia preceduta da un esame radiologico (per es. la RM con mezzo di contrasto) che indichi i rapporti della massa con il nervo facciale o con le strutture circostanti e le sue possibili vie di fuga lungo le strutture nervose;
- b. si ricorra "volutamente" ad interventi chirurgici macroscopicamente non radicali demandando alla RT la speranza della cura;
- c. non si abbia a disposizione un patologo dedicato per eseguire un esame istologico intra-operatorio del tessuto asportato e/o dei monconi del nervo eventualmente sezionati.

Il counseling preoperatorio è un altro aspetto da tenere sempre presente; occorre preparare il paziente alla possibilità che la diagnosi citologica preoperatoria venga ribaltata dalla diagnosi istologica del pezzo operatorio, ovvero che vi sia la necessità oncologica di sezionare intra-operatoriamente uno o più rami nervosi (soprattutto nel caso del nervo facciale) prevedendone la possibile ricostruzione contestuale o differita, e che si renda necessario un trattamento radioterapico adiuvante postoperatorio. Auspichiamo che il medico specialista fondi il proprio comportamento e le proprie decisioni su questi principi per aiutare il paziente ad affrontare con maggior consapevolezza il difficile iter terapeutico di queste neoplasie ed i possibili esiti ad esso correlati.

TERAPIA CHIRURGICA DELLE LOCALIZZAZIONI PRIMITIVE NEL CAVO ORALE E NELL'OROFARINGE

F. Longo, F. Ionna

Riassunto

Il Carcinoma Adenoide Cistico rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni della testa e del collo e nel 50% dei casi circa è localizzato al cavo orale.

La sede d'insorgenza più comune nel cavo orale è il palato duro, sebbene con minore incidenza siano riportate localizzazioni in tutte le altre sedi.

Il Carcinoma Adenoide Cistico si presenta in genere come una piccola massa con crescita lenta; ciononostante, si associa spesso a un comportamento aggressivo con invasione sottomucosa subclinica e comparsa precoce di metastasi a distanza.

Questa neoplasia è presente in ogni età della vita, con una maggiore incidenza in età avanzata (V-VII decade) e nel sesso femminile; non è correlata ad alcun fattore di rischio.

Il trattamento richiede in genere un approccio multidisciplinare, che include l'asportazione chirurgica e la radioterapia abbinata o meno alla chemioterapia; il follow-up di questi tumori deve essere particolarmente accurato e prolungato, per la possibilità, anche dopo molti anni, di sviluppare recidive locoregionali e/o più spesso metastasi a distanza.

Viene riportata l'esperienza della Struttura Complessa di Chirurgia Maxillo-facciale e ORL dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli "Fondazione G. Pascale" (Napoli, Italia) dove sono stati osservati tra il novembre 1999 e dicembre 2011 ventuno casi di Carcinoma Adenoide Cistico del cavo orale e dell'orofaringe.

Introduzione

Il Carcinoma Adenoide Cistico rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni della testa e del collo e nel 50% dei casi circa è localizzato al cavo orale.¹

Contrariamente a quanto indicato dalla sua denominazione, questo tumore non presenta grossolane cavità cistiche o aree mucinose, ma si presenta come una massa solida ben circoscritta e con un'ampia base

di impianto, rivestita di mucosa la cui superficie rimane integra sino agli stadi più avanzati. A livello microscopico vengono usualmente riconosciuti tre pattern di crescita, cribriforme, tubulare e solido e dalla loro varia combinazione alcuni autori hanno proposto uno schema di grading istologico, per poterlo meglio correlare al comportamento clinico.²

La sede d'insorgenza più comune nel cavo orale è il palato duro, sebbene con minore incidenza siano riportate localizzazioni al pavimento orale, alle labbra, alla mucosa geniena, al palato molle, al trigono retromolare e al pilastro tonsillare.

Il Carcinoma Adenoide Cistico si presenta in genere come una lesione di aspetto "innocuo", di piccole dimensioni, con crescita lenta; ciononostante, si associa spesso a un comportamento aggressivo con invasione sottomucosa subclinica e comparsa precoce di metastasi a distanza.³

La comparsa di dolore associato alla lesione è un sintomo importante, in relazione alla tendenza di questa neoplasia alla diffusione perineurale o alla infiltrazione profonda.

Questa neoplasia è presente in ogni età della vita, con una maggiore incidenza in età avanzata (V-VII decade) e nel sesso femminile; non è correlata ad alcun fattore di rischio, il fumo e l'alcol in particolare non sembrano influenzarne il tasso d'incidenza.

Il trattamento richiede in genere un approccio multidisciplinare, che include l'asportazione chirurgica e la radioterapia abbinata o meno alla chemioterapia; il follow-up di questi tumori deve essere particolarmente accurato e prolungato per la possibilità, anche dopo molti anni, di sviluppare recidive locoregionali e/o, più spesso, metastasi a distanza.

Materiali e metodi

Presso la Struttura Complessa di Chirurgia Maxillo-facciale e ORL dell'Istituto Nazionale Tumori di Napoli "Fondazione G. Pascale" (Napoli, Italia), sono stati osservati, tra il novembre 1999 e dicembre 2011, ventuno casi di Carcinoma Adenoide Cistico del cavo orale e dell'orofaringe.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti nello studio preoperatorio, oltre agli esami di routine, alla esecuzione di una tomografia computerizzata, ovvero di una risonanza magnetica con m.d.c per la valutazione dell'estensione della neoplasia, ad esame citologico per aspirazione (FNAC) per la definizione della patologia e a TC Total Body per la valutazione di eventuali metastasi a distanza.

Di tutti i pazienti sono stati valutati l'età, il sesso, la presenza di fattori di rischio, le abitudini alimentari, lo stato generale del cavo orale.

Per la stadiazione, è stata adoperata la classificazione TNM-UICC, (VII edizione del 2010)⁴ relativa al cavo orale.

I dati relativi alle principali caratteristiche dei pazienti sono riassunti nella tabella 1.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico di asportazione della neoplasia con intento radicale, con un margine in tessuto macroscopicamente sano di almeno 7 mm; in caso di infiltrazione ossea è stata eseguita una maxillectomia, con eventuale contestuale ricostruzione con lembo di muscolo temporale o riabilitazione protesica mediante protesi otturatoria (palato) ovvero resezione di box osseo mandibolare (gengiva). Il vuotamento laterocervicale è stato praticato in presenza di evidenza clinica o radiologica di coinvolgimento linfonodale; in tutti i casi è stato effettuato un vuotamento laterocervicale radicale modificato dei 5 livelli (bilaterale in presenza di linfadenopatie bilaterali).

Età	19-82 anni
Sesso	12 F 9 M
Sedi	11 palato duro 2 lingua 2 mucosa orale 2 palato molle 1 pilastro tonsillare 1 labbro 1 gengiva (regione 45) 1 pavimento orale
Stadiazione	16 T1-T2 5 T3-T4 5 N+ 3 sincrone 2 metacrone 5 M (3 polmone, 1 ossa, 1 polmone+ cervello)
Margini	2 positivi 5 "close" 9 infiltrazione perineurale 3 infiltrazione vascolare
Istotipo	7 cribriforme 9 tubulare 5 solido

Tab. 1: Caratteristiche cliniche dei pazienti.

Il trattamento delle metastasi a distanza è stato eseguito, quando possibile, mediante asportazione della lesione metastatica (lesioni singole reseccabili polmonari) o l'effettuazione di radioterapia (lesioni ossea e cerebrale). La radioterapia post-operatoria è stata indicata nei pazienti con margini non radicali o "close", nei casi con evidenza di infiltrazione ossea e nei pazienti N+.

La chemioterapia è stata riservata ai casi con metastasi multiple polmonari o con recidiva loco-regionale non reseccabile; in caso di mancata o incompleta risposta è stata effettuata elettrochemioterapia.

Il follow-up è stato eseguito per tutti i pazienti senza interruzione o fino all'exitus; i controlli effettuati mediante esame clinico e strumentale (alternando RM o TC con m.d.c. alla PET) ogni tre mesi nei primi due anni, ogni quattro mesi fino al quinto anno e quindi ogni sei mesi.

Risultati

Tutti i pazienti sono stati osservati per almeno tre anni (range 3-15 anni). L'età dei pazienti al momento della prima osservazione oscillava tra 19 e 82 anni (media 50.5), con una maggiore incidenza nella V e VI decade di vita (rispettivamente 6 e 7 casi). In 12 casi i pazienti erano di sesso femminile (57.1%) e in 9 maschile (F:M 1.33/1).

Non è stata evidenziata alcuna correlazione con i fattori di rischio valutati. Il palato era la sede più frequentemente coinvolta (11 casi, 52,4%), seguita dal palato molle, dalla lingua e dalla mucosa orale (2 casi per parte, 9,5%) e dal labbro, dal pavimento orale, dalla gengiva e dal pilastro tonsillare (1 caso per parte, 4,8%).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad agoaspirato per la diagnosi pre-operatoria; in 19 casi (90,5%) l'esame citologico aveva evidenziato una neoplasia compatibile con la diagnosi di Carcinoma Adenoide Cistico (in un caso era risultata inconclusiva ed in uno la diagnosi era di adenocarcinoma). Le dimensioni della neoplasia variavano tra 5 millimetri e 6,5 centimetri.

All'esame istologico era presente una predominanza dalla variante cribriforme in 7 casi (33,3%), dalla variante tubulare in 9 casi (42,9%) e dalla variante solida in 5 casi (23,8%). Malgrado le ampie asportazioni, i margini di resezione sono risultati positivi in due casi (9, 5%) e "close" in 5 casi (23,8%); in 9 casi (42,9%) è stata osservata la presenza di infiltrazione perineurale e in 3 casi (14,3%) la presenza di infiltrazione vascolare. Tutti i pazienti sono stati stadiati secondo la classificazione TNM-UICC, (VII edizione del 2010) relativa al cavo orale e sono risultati T1-T2 in 16 casi (76.2%) e T3-T4 in 5 casi (23,8%).

Metastasi linfonodali sono state osservate in 5 casi (23,8%); in 3 casi (14,3%) il coinvolgimento linfonodale era già presente al momento della prima diagnosi, mentre in due casi è stato osservato successivamente, (rispettivamente dopo 15 e 26 mesi); solo in un caso erano presenti metastasi bilaterali.

Cinque pazienti hanno presentato metastasi a distanza; le sedi coinvolte sono risultate in 3 casi il polmone, in un caso il bacino ed in un solo caso è stata osservata una doppia localizzazione al polmone prima (a tre anni dalla prima osservazione) e al cervello (otto anni dopo il primo trattamento). In 15 casi, i pazienti sono stati sottoposti a radioterapia postoperatoria in presenza di evidenza di margini positivi o “close”, di coinvolgimento osseo o linfonodale e in caso di infiltrazione perineurale.

In nessun caso erano già presenti metastasi a distanza al momento della prima diagnosi. Le metastasi polmonari sono state trattate chirurgicamente in tre casi (due casi con metastasi singole e uno con tre metastasi), in un caso con metastasi multiple bilaterali il paziente è stato tenuto in osservazione per quattro anni sino alla progressione della patologia e quindi sottoposto a chemioterapia per tre anni sino all'exitus. La metastasi ossea e quella cerebrale sono state sottoposte a radioterapia ottenendo un buon controllo delle lesioni, ancora presente a distanza di tre e di due anni dal trattamento.

Dei 21 pazienti considerati in questo studio 5 sono morti (4 per la malattia), mentre 16 (76,2%) sono ancora vivi, 9 (56,3%) con malattia e 7 (43,7%) liberi da malattia.

La sopravvivenza bruta è risultata di 8 anni e 5 mesi (range 2-15 anni). Il tasso di sopravvivenza a 5 anni è risultato del 82,3%, mentre quello 10 anni è stato del 63,6%.

Recidive sono comparse in 14 casi (66,7%), in 9 casi (42,9%) si è trattato di recidive locali, in 3 casi (14,3%) di recidive regionali e in 2 casi (9,5%) di recidive delle metastasi a distanza.

I 9 casi che presentavano recidiva locale, comprendevano i 2 casi con il margine di resezione positivo e 3 casi con margine “close”; in un caso era presente infiltrazione vascolare, mentre il dato più significativo è che in ben 7 casi (77,8%) era presente infiltrazione perineurale.

I 3 casi che presentavano recidiva regionale erano tutti associati a contemporanea presenza di recidiva locale e comprendevano entrambi i casi di metastasi linfonodali metacrone.

Recidive polmonari sono comparse in 2 dei 3 casi trattati chirurgicamente (66,7%), mentre il trattamento con radioterapia è stato risolutivo nei casi di metastasi ossea e cerebrale.

Il trattamento con chemioterapia è stato riservato ai pazienti con malattia recidivante e/o metastatica; in tre casi con recidiva locoregionale è stata

impiegata l'elettrochemioterapia, ottenendo un buon controllo del dolore e della progressione della malattia.

Discussione

Il Carcinoma Adenoide Cistico è un tumore raro, con una incidenza globale di 3-4,5 casi per milione rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori maligni della testa e del collo e circa il 10% dei tumori maligni delle ghiandole salivari.⁵ È la neoplasia maligna più comune delle ghiandole salivari minori di cui rappresenta circa la metà dei casi.

Questo tumore presenta un andamento indolente, sebbene abbia un comportamento aggressivo, con tendenza alla recidiva e alla metastatizzazione a distanza e per questo è stato indicato come "uno dei tumori più distruttivi e imprevedibili della testa e del collo".⁶

È caratterizzato da una crescita lenta e progressiva, con tendenza all'infiltrazione dei tessuti profondi, all'invasione ossea e alla diffusione perineurale, che possono determinare dolore o ipoestesia. Appare, in genere, come una piccola massa o una tumefazione a superficie liscia, ben circoscritta, iperemica o di colorito scuro, di consistenza lievemente aumentata; ulcerazione e sanguinamento sono in genere assenti o compaiono tardivamente con l'aumento delle dimensioni della lesione.

Può comparire a ogni età sebbene sia maggiormente frequente nella V e VI decade di vita, come nella nostra esperienza.^{7,8}

Non esiste una particolare predominanza nel sesso maschile o femminile; alcuni Autori⁹ riportano, infatti, una lieve maggiore incidenza nel sesso maschile, altri^{10,11}, più numerosi nel sesso femminile, come nella nostra casistica. In realtà non esistono casistiche sufficientemente ampie per valutare questo dato in maniera statisticamente rilevante.

Tutte le sedi del cavo orale e dell'orofaringe possono essere interessate dal Carcinoma Adenoide Cistico, sebbene circa la metà dei casi sia localizzato in corrispondenza del palato.

La RM e la TC con m.d.c., anche se non consentono di orientare la diagnosi, sono importanti nella valutazione preoperatoria, per definire i limiti dell'estensione del tumore e quindi consentire la programmazione dell'intervento chirurgico, per valutare lo stato dei linfonodi, eventualmente anche in associazione alla esecuzione di una ecografia; la PET, preferibilmente in combinazione con la TC, consente una ottimale valutazione della presenza di eventuali metastasi a distanza e rappresenta, nella nostra esperienza, un valido ausilio anche nel follow-up.

L'esame citologico per agoaspirato (FNAC) è di fondamentale importanza per la definizione preoperatoria della diagnosi e per consentire quindi un'adeguata programmazione dell'intervento chirurgico.

Il trattamento del Carcinoma Adenoide Cistico richiede la più ampia escissione possibile, poiché il tumore generalmente si estende oltre i margini clinicamente o radiologicamente evidenziabili.

Il trattamento delle aree linfatiche, con l'esecuzione del vuotamento laterocervicale, viene riservato ai casi con evidenza clinica o radiologica di metastasi linfonodali. La modesta tendenza alla metastatizzazione loco-regionale non giustifica, infatti, un trattamento profilattico che potrebbe essere, eventualmente, indicato solo nelle localizzazioni in aree con una ricca rete linfatica, quali la lingua ed il pavimento orale che, anche nella nostra esperienza, hanno manifestato una maggiore incidenza di coinvolgimento linfonodale.

Il trattamento delle metastasi a distanza deve, quando possibile sempre, essere praticato poiché è il fattore che maggiormente incide sulla sopravvivenza.⁹

All'esame istologico sono evidenziabili tre differenti pattern di crescita cribriforme, tubulare e solido; la variante solida è caratteristicamente associata ad un comportamento più aggressivo, con maggiore incidenza di metastasi a distanza e prognosi peggiore.¹²

Alcuni Autori² hanno proposto un grading di questa neoplasia per meglio correlare l'aspetto microscopico al comportamento clinico (grado 1 presenza solo di pattern cribriforme e tubulare, grado 2 prevalenza di pattern cribriforme e tubulare con meno del 30 % della variante solida, grado 3 predominanza della variante solida >30%), sebbene questa classificazione non sia universalmente accettata.

La radioterapia rappresenta il necessario corollario del trattamento, specie nei casi con malattia avanzata e/o con margini non radicali o dubbi ("close" e/o con infiltrazione perineurale). I pazienti trattati con "fotoni" dopo resezione completa non sembrano avere buoni risultati, mentre la terapia con neutroni o con ioni carbonio sembra offrire migliori risultati nella malattia localmente avanzata o nelle recidive, sebbene la disponibilità di questi trattamenti sia ancora limitata.^{5,13} Nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli trova indicazione il ricorso alla chemio-radioterapia che sembra risultare più efficace della sola radioterapia.^{14,15} Nel controllo delle recidive locoregionali, risultati incoraggianti sono stati raggiunti nella nostra esperienza con l'impiego della elettrochemioterapia che ha permesso di ridurre la progressione della malattia e di ridurre in modo significativo il dolore.

Il ruolo della chemioterapia nei carcinomi di origine salivare è stato di recente rivalutato.¹⁶

La crescita lenta del Carcinoma Adenoide Cistico rende, però, difficile stabilire l'efficacia della chemioterapia. La recente disponibilità di "targeted therapies" e la loro associazione a farmaci citotossici sembra avere incoraggianti prospettive, sebbene sia al momento ancora limitata al trattamento della malattia avanzata ricorrente o metastatica.

In generale, la prognosi del Carcinoma Adenoide Cistico è piuttosto scadevole e questa è la ragione per cui molti Autori considerano questa patologia un tumore clinicamente ad alto grado.⁹ I dati riportati in letteratura presentano un'ampia variabilità in relazione alla durata del follow-up. La sopravvivenza riportata a 10 anni varia dal 52 al 72 %¹⁷⁻¹⁹, sebbene non sempre i dati siano omogenei e le casistiche numericamente significative. I dati della nostra esperienza con una sopravvivenza a 5 anni del 82,3%, e a 10 anni 63,6% rientrano nella media dei dati deducibili dalla letteratura.

Molti chirurghi affermano che la cura del Carcinoma Adenoide Cistico non può mai essere assicurata, e noi non possiamo che concordare con questa asserzione.

Inoltre, bisogna considerare che molti dei pazienti sopravvissuti presentano comunque evidenza di malattia ricorrente o metastatica.

Il rischio elevato di sviluppare recidive e metastasi a distanza rende rilevante il ruolo del follow-up post operatorio, che deve essere particolarmente accurato e prolungato.

Fattori prognostici negativi possono essere identificati, nello stadio tumorale, nella presenza di metastasi laterocervicali e/o a distanza, nella prevalenza del pattern solido all'esame istologico, nella presenza di margini di resezione positivi e di infiltrazione perineurale, sebbene la effettiva rilevanza statistica di questi fattori rimanga da confermare.⁹⁻²⁰

In relazione alla peculiare tendenza alla recidiva locoregionale e alla metastatizzazione a distanza, la valutazione multidisciplinare rappresenta la modalità di trattamento ideale per il Carcinoma Adenoide Cistico, sebbene il trattamento non sia ancora standardizzato; l'impiego della radioterapia e della chemioterapia sembrano aver ottenuto significativi risultati nel miglioramento della qualità di vita e nell'assicurare un maggiore intervallo libero da malattia ma non sembrano aver modificato la sopravvivenza globale.

Conclusioni

Il Carcinoma Adenoide Cistico è una neoplasia piuttosto rara e la sua localizzazione all'orofaringe e al cavo orale ne rende particolarmente complesso il trattamento. La crescita lenta e l'aspetto "innocuo" ritardano

dano sovente la diagnosi determinando una più ampia diffusione della neoplasia. La recente introduzione di modalità di trattamento innovative (targeted-therapies e radioterapia) non hanno di fatto modificato la storia naturale di questa neoplasia. Il trattamento di scelta rimane la chirurgia che, sebbene ampia, non sempre consente l'effettiva radicalità oncologica. La tendenza alla recidiva locoregionale e alla metastatizzazione a distanza, infatti, determinano un elevato numero di insuccessi, malgrado l'iniziale buon controllo della malattia.

Non esistono trattamenti standardizzati e l'approccio multidisciplinare ha migliorato l'intervallo libero da malattia e la qualità di vita, ma non ha fin qui ottenuto rilevanti risultati sulla sopravvivenza.

Bibliografia

1. Giannini PJ, Shetty KV, Horan SL, et al. Adenoid cystic carcinoma of the buccal vestibule: a case report and review of the literature. *Oral Oncol.* 2006;42:1029-32.
2. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 1984;54:1062-9.
3. Vidyalakshmi S, Aravindhan R. Adenoid cystic carcinoma of the buccal mucosa: a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014;8:266–8.
4. International Union Against Cancer (UICC). *TNM – Classification of Tumors (7th Edition).* New York, Wiley-Liss, 2010.
5. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol.* 2015;51:652-61.
6. Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol.* 1974;100:81-90.
7. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2004;33:25-31.
8. Martínez-Rodríguez N, Leco-Berrocal I, Rubio-Alonso L, et al. Epidemiology and treatment of adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands: a meta-analytic study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2011;16:e884-9.
9. da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, et al. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42:139-46.
10. van der Wal JE, Becking AG, Snow GB, van der Waal I. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. *Head Neck.* 2002;24:779-83.
11. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol.* 2005;41:328-35.
12. Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR. Adenoid cystic carcinoma. *Surgical pathology of salivary glands.* Philadelphia, WB Saunders, 1991;331-346.
13. Huber PE, Debus J, Latz D, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol.* 2001;59:161-7.
14. Milano A, Longo F, Basile M, et al. Recent advances in the treatment of salivary gland cancers: emphasis on molecular targeted therapy. *Oral Oncology* 2007;43:729-34.
15. Pederson AW, Salama JK, Haraf DJ, et al. Adjuvant chemoradiotherapy for locoregionally advanced and high-risk salivary gland malignancies. *Head Neck Oncol.* 2011;3:31.
16. Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, et al. Adenoid cystic carcinoma: A review of recent advances, molecular targets, and clinical trials. *Head Neck.* 2014 Dec 8. doi: 10.1002/hed.23925. [Epub ahead of print].
17. Ciccolallo L, Licitra L, Cantú G, Gatta G; EUROCARE Working Group. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral Oncol.* 2009;45:669-74.

18. DeAngelis AF, Tsui A, Wiesenfeld D, Chandu A. Outcomes of patients with adenoid cystic carcinoma of the minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:710-4.
19. van Weert S, Bloemena E, van der Waal I, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol.* 2013;49:824-9.
20. Anderson JN Jr, Beenken SW, Crowe R, et al. Prognostic factors in minor salivary gland cancer. *Head Neck.* 1995;17:480-6.

TERAPIA CHIRURGICA DELLE LOCALIZZAZIONI PRIMITIVE PAROTIDEE

M. Bussi, F. Pilolli, L.O. Piccioni

Introduzione

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è un raro tumore epiteliale che rappresenta circa l'1% dei tumori maligni del distretto testa-collo.¹ Coinvolge preferenzialmente le ghiandole salivari minori (60% dei casi) e nel 25% dei casi si localizza a livello delle ghiandole parotidi.²

L'ACC è contraddistinto da una precoce invasione neurale (Fig. 1) e dalla sua rapida diffusione attraverso le fibre nervose, infatti in oltre il 50% dei casi la valutazione anatomopatologica del pezzo operatorio descrive un'invasione perineurale.^{3,4} Di questo particolare aspetto evolutivo della neoplasia il chirurgo deve necessariamente tenere conto nella strategia terapeutica di exeresi.

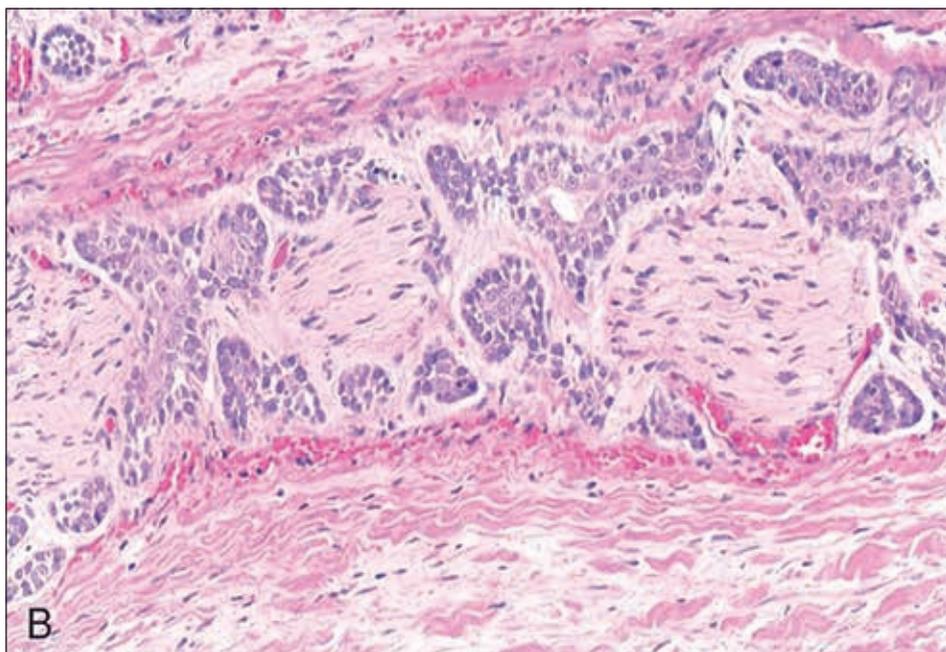


Fig. 1: Infiltrazione perineurale.

Altra importante caratteristica dell'ACC è la lenta ma inesorabile crescita, fattore probabilmente responsabile della discreta prognosi, con una sopravvivenza a 5, 10 e 15 anni stimata del 90.34%, 79.88 % e 69.22% rispettivamente.⁵

Tali caratteristiche rendono il management dell'ACC parotideo molto più complesso e di difficile standardizzazione rispetto a quello degli altri istotipi maligni. Lo spiccato neurotropismo del tumore porta ad una precoce e frequente infiltrazione del nervo faciale; la malattia può evolvere rapidamente attraverso le fibre nervose dando in breve tempo un interessamento intracranico. Sembrerebbe essere quindi giustificato un atteggiamento più aggressivo nei confronti del nervo faciale rispetto a quello adottato per gli altri istotipi maligni.

Ma l'importante costo in termini estetici e di peggioramento della qualità di vita, non è ripagato da un sicuro guadagno in termini di sopravvivenza. La lenta crescita tipica dell'ACC giustifica una prognosi discreta, anche in caso di secondarismi. Taluni autori inoltre non giustificano un atteggiamento aggressivo nei confronti del VII nc essendo, a loro parere, la radioterapia adiuvante in grado di sterilizzare microscopici residui tumorali nelle fibre nervose, su tale dibattito non esiste al momento alcuna evidenza scientifica.

Le opzioni terapeutiche spesso vengono applicate sulla base del loro razionale e dell'esperienza dell'équipe; infatti la bassa incidenza della malattia non permette di raccogliere casistiche numerose e molti studi osservano dei trend senza però essere in grado di raggiungere la significatività statistica.

Unico elemento che trova comune accordo in Letteratura è il fondamentale ruolo della chirurgia nel trattamento dell'ACC.⁶

Ulteriore fattore che complica la standardizzazione del trattamento dell'ACC parotideo è la bassa sensibilità dell'esame citologico su agoaspirato nel distinguere le forme a basso grado di ACC dalle neoplasie benigne⁷; non infrequente è che la definizione di ACC si abbia solo all'esame istologico definitivo.

Management del T

In maniera analoga ad altri istotipi maligni, il planning chirurgico è influenzato dallo stadio del T, dalle dimensioni della massa, dall'infiltrazione del nervo faciale, dei tessuti adiacenti, dal lobo in cui la massa si sviluppa, dai pregressi trattamenti chirurgici o radioterapici.

Per massimizzare il bilancio tra la radicalità oncologica e gli esiti estetici e funzionali è indispensabile disporre di device ottici di ingrandimento

(loopes chirurgiche, telescopi di Hopkins, microscopio), sistema di monitoraggio della funzione del nervo facciale (NIM), disponibilità di un servizio di anatomia patologica per valutazione estemporanea dei margini di resezione ed eventualmente di segmenti del nervo facciale.

Data la precoce e la rapida diffusione neoplastica all'interno delle fibre nervose deve essere disponibile lo strumentario chirurgico e le competenze otochirurgiche necessarie a seguire il nervo facciale nel suo tratto mastoideo: in caso di infiltrazione del nervo facciale può essere necessario effettuare una mastoideotomia ed asportare un segmento del VII nc fino ad ottenere l'assenza dell'embolizzazione neoplastica all'esame estemporaneo, aumentando notevolmente la complessità dell'intervento e la durata dello stesso.

Il tipo di resezione deve essere dettata dalla completa asportazione del tessuto neoplastico attornita da una quota di parenchima salivare macroscopicamente sano.

Per tale motivo l'enucleazione e l'enucleoresezione non sono tecniche da prendere in considerazione e quindi la minima procedura per la gestione degli ACC parotidici sarà la parotidectomia segmentaria sovranurale.

Non consigliamo la parotidectomia totale di principio che, a nostro parere, rappresenta un rischio aumentato di danneggiare il nervo facciale senza un vantaggio in termini di radicalità oncologica.

Per un corretto planning chirurgico risulta indispensabile valutare con la maggior accuratezza possibile un'eventuale infiltrazione del nervo facciale sia mediante l'attenta valutazione preoperatoria della mimica facciale (integrata o meno da studio elettromiografico) che mediante gli studi radiologici, tra i quali la risonanza magnetica con mezzo di contrasto è l'esame di maggiore importanza (Fig. 2).

Quindi le opzioni chirurgiche a disposizione per la gestione dell'ACC parotideo sono:

- Parotidectomia segmentaria sovranurale: indicata per neoplasie intraparenchimali esofacciali. L'incisione cutanea può essere ad "S" secondo Redon o da ritidectomia, con o senza prolungamento cervicale. In caso sia necessario uno svuotamento delle stazioni linfatiche laterocervicali consigliamo un'incisione secondo Redon che continui con l'incisione cervicale. Si allestisce quindi un lembo anteriore rimanendo in un piano intra-adiposo (superficialmente al sistema muscolare aponeurotico superficiale - SMAS).

Si procede con l'identificazione e la preservazione del nervo grande auricolare, potenziale graft per l'eventuale neuroraffia, quando sicuramente indenne da malattia.

La tecnica più frequentemente indicata per l'identificazione del nervo facciale è quella anterograda; nel caso in cui si sospetti un'im-

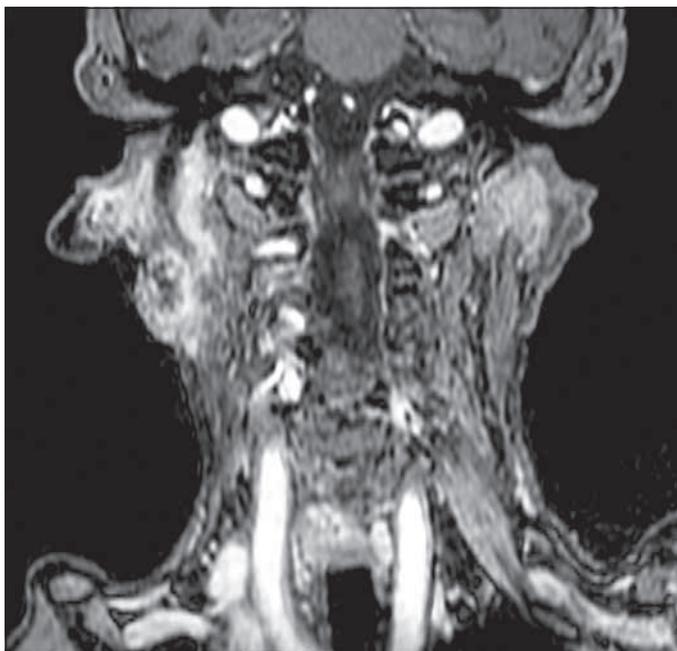


Fig. 2: RMN infiltrazione nervo.

portante dislocazione del tronco comune da parte della massa può essere presa in considerazione la tecnica retrograda.

Il polo inferiore della ghiandola viene quindi sollevato e distaccato dal muscolo sternocleidomastoideo. Viene quindi identificato ed isolato il ventre posteriore del muscolo digastrico fino alla sua inserzione sulla fossetta digastrica della mastoide.

Il clivaggio dal condotto uditivo esterno permette il riconoscimento degli altri noti repere del nervo.

Identificato il VII nc per via anterograda o retrograda si procede con il delicato sollevamento del parenchima ghiandolare dal nervo stesso. Risulta sufficiente scheletrizzare le sole branche del nervo sovrastate dalla massa, riducendo in tal modo il rischio di traumatismo del nervo. Nel caso di stretto rapporto tra la neoplasia ed il nervo è opportuno comunque un tentativo di dissociare la massa dalle fibre nervose, nel caso in cui non siano presenti deficit di motilità della muscolatura facciale.⁸⁻¹⁰

Qualora sia inevitabile la resezione di una o più branche del nervo, sarà necessario inviare un segmento del nervo al di là del limite di exeresi (sia prossimalmente che distalmente) per esame istologico estemporaneo. Il purtroppo frequente riscontro dopo tale valuta-

zione di emboli neoplastici impone, a nostro avviso, un'ulteriore resezione del nervo, eventualmente anche mediante fresatura della mastoide (vedi oltre).

- Parotidectomia totale (Fig. 3): indicata per neoplasie intraparenchimali che coinvolgono in qualche modo il lobo profondo. La tecnica chirurgica inizia in maniera analoga alla parotidectomia esofaciale sino all'identificazione del tronco comune ed alla dissezione del lobo superficiale, con completa scheletrizzazione del VII nc. Successivamente divaricando delicatamente le branche del nervo si procede all'asportazione della neoplasia attornata dal parenchima sano del lobo profondo. Il dotto di Stenone verrà individuato circa 1.5 cm al di sotto dell'apofisi zigomatica, isolato, legato e sezionato.
- Parotidectomia allargata: indicata per masse extraparenchimali che richiedono resezioni più demolitive condotte à la demande. L'allargamento può essere esteso ai tessuti molli ed alla cute facciale, al padiglione, al condotto uditivo esterno, alla rocca petrosa, alla cavità glenoidea, alla fossa infratemporale, alla mandibola, alla muscolatura masticatoria, allo spazio parafaringeo ed all'orofaringe.

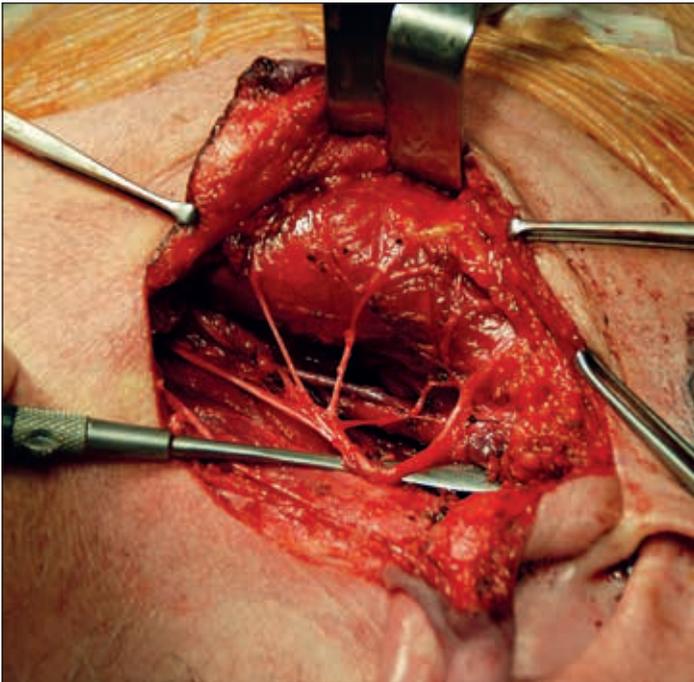


Fig. 3: Parotidectomia totale.

In caso di infiltrazione cutanea, l'incisione sarà dettata dalla radicalità oncologica e verrà condotta a sufficiente distanza dal margine macroscopico del tumore.

Qualora sia necessaria l'estensione all'osso mandibolare, all'articolazione temporo-mandibolare ed alla muscolatura pterigoidea, può essere necessario allargare l'incisione cutanea cranialmente scavalcando l'apofisi zigomatica e raggiungendo la regione temporale anteriore. Il ribaltamento dell'ampio lembo consente l'esposizione di tutta la regione parotidea, della branca montante della mandibola, dell'articolazione temporomandibolare, dell'apofisi zigomatica e di buona parte del muscolo temporale superficiale. Dopo aver identificato il VII nc si procederà all'esposizione dell'articolazione temporo-mandibolare e alla sua sezione selettiva. L'esposizione della branca montante della mandibola e l'exeresi saranno dettati dal grado del coinvolgimento neoplastico. Tali radicalizzazioni pur rappresentando approcci "estremi", mantengono un loro razionale in considerazione del principio che riconosce nella chirurgia l'arma comunque più efficace nella terapia dell'ACC.

Il coinvolgimento della muscolatura pterigoidea è un indice prognostico infausto. L'exeresi in blocco con la parotide è comunque tecnicamente praticabile. In tal caso l'accesso chirurgico più agevole è rappresentato dalla via transmandibolare conservativa.

Nel caso la radicalità oncologica richieda un atteggiamento estremamente aggressivo si consiglia un attento bilancio della storia naturale della malattia, delle comorbilità del paziente, della sua motivazione e della qualità di vita residua.

Management del nervo faciale

L'invasione neurale può essere vista anche in tumori in stadio iniziale e rappresenta un fattore prognostico negativo, correlato con metastasi a distanza ed un'aumentata mortalità.^{11,12}

Nel 2014 Amit et al¹³ hanno valutato l'impatto prognostico dell'infiltrazione perineurale ed intraneurale su una grande casistica di 495 ACC del distretto testa-collo, da 9 differenti centri. L'infiltrazione neurale viene sottostimata dalle valutazioni clinico-strumentali: mentre solo il 7% dei soggetti presentava tale sospetto prima dell'intervento, all'esame anatomopatologico il 46% dei tumori presentava infiltrazione neurale. Gli autori hanno osservato un overall survival a 5 anni del 76% non correlata con l'infiltrazione perineurale. L'infiltrazione intraneurale si è dimostrato essere un fattore prognostico indipendente di scarsa sopravvivenza.

Altro fattore da tenere in considerazione per un corretto management del nervo faciale è che l'infiltrazione neurale non è un fattore predittivo di diffusione ematogena, le metastasi a distanza sono correlate all'età del paziente ed alla situazione linfonodale.¹³

Come già enunciato nel paragrafo precedente, l'atteggiamento più condiviso in Letteratura è quello di sacrificare il nervo faciale solo nel caso in cui vi sia un deficit funzionale pre-operatorio o un'infiltrazione macroscopica del nervo intraoperatoria⁸⁻¹⁰, limitando in ogni caso il sacrificio alle sole branche coinvolte dalla malattia fino ad ottenere monconi del nervo liberi da malattia alla valutazione istologica estemporanea. Doveroso è il tentativo di dissociare le fibre nervose dalla massa: Spiro, Vander Poorten e Sequeiros Santiago evidenziano come la radioterapia possa successivamente sterilizzare eventuali micro-infiltrazioni neoplastiche residui dopo exeresi chirurgica⁸⁻¹⁰.

Resta comunque l'oggettiva ambiguità nel comportamento di queste neoplasie e la difficoltà di una piena comprensione del coinvolgimento nervoso da parte del chirurgo. Questo comporta un inevitabile grado di discrezionalità nella scelta demolitiva piuttosto che conservativa sulle infiltrazioni iniziali.

Al fine di limitare il sacrificio del nervo faciale alle sole branche coinvolte dalla malattia è fondamentale identificare il nervo nei tratti macroscopicamente indenni. È quindi essenziale avere un'ottima padronanza della ricerca del nervo sia per via anterograda che per via retrograda.

Dopo il sacrificio del nervo si aprono alcune opzioni ricostruttive:

- neuro-anastomosi diretta: nel caso della rapida evoluzione dell'ACC all'interno delle fibre nervose solo raramente può essere applicata.
- neuro-anastomosi indiretta che prevede la neuroraffia tra il moncone di un ramo sezionato ed il moncone prossimale di un ramo rimasto integro ed appositamente inciso.
- l'innesto autologo di nervo periferico con impiego di graft di nervo sensitivo, più comunemente il nervo grande auricolare o il nervo surale (Fig. 4).
- la trasposizione etero-nervosa: praticando una raffia tra il moncone distale del nervo ed un altro nervo cranico motorio, opportunamente inciso. I nervi più idonei risultano essere il nervo ipoglosso ed il nervo accessorio spinale.

Per ulteriori dettagli si rimanda al capitolo dedicato.

Il Carcinoma Adenoide Cistico della parotide può interessare l'osso temporale per infiltrazione del nervo faciale che decorre nel contesto del parenchima ghiandolare dopo aver abbandonato la parotide attraverso il forame stilomastoideo o per diretta infiltrazione del condotto uditivo

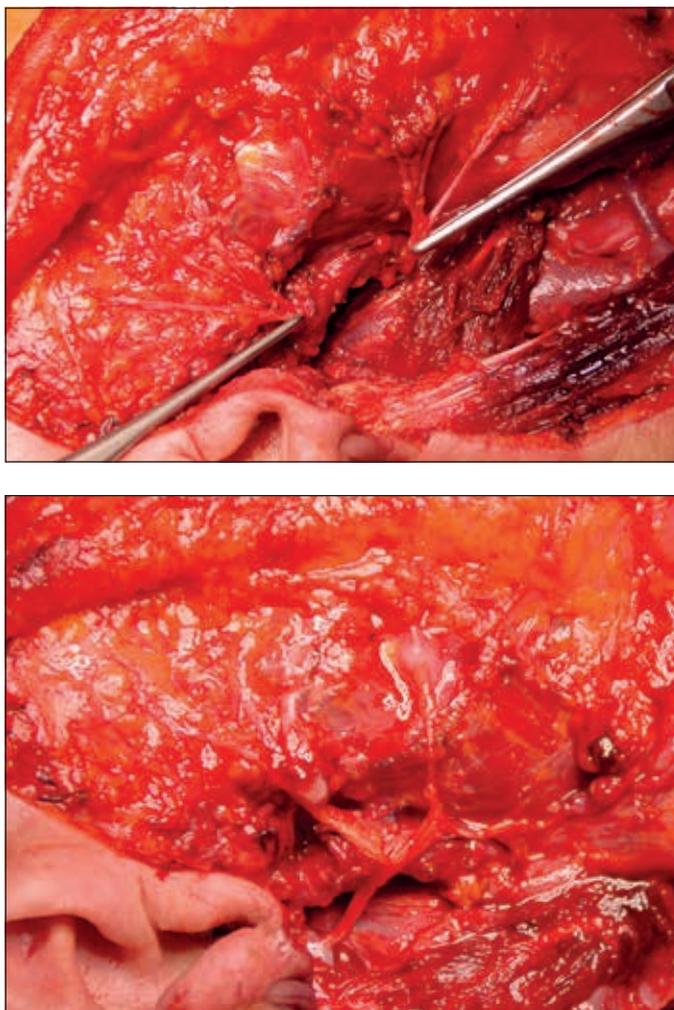


Fig. 4: Surale.

esterno¹⁴. In caso di tumore parotideo avanzato la radicalità chirurgica necessita di una chirurgia estesa all'osso temporale (Fig. 5).

Gidley et al.¹⁵ riportano la necessità di sacrificare il nervo faciale nel 70% dei pazienti con tumore parotideo avanzato/ricorrente e di resezione del CUE nel 31% dei casi.

In caso di infiltrazione del nervo faciale a livello del forame stilomastoideo necessita di una decompressione del nervo faciale nel tratto mastoideo fino all'identificazione del tratto del faciale libero da infiltrazione, facendo di volta in volta un esame istologico intraoperatorio.¹⁶ Questo permette



Fig. 5: Mastoide.

di raggiungere sia la radicalità chirurgica che il tratto prossimale sano del nervo faciale a livello del quale poter procedere ad un eventuale graft nervoso.

L'interessamento del nervo faciale intratemporale o l'infiltrazione del condotto uditivo esterno richiedono una subpetrosectomia con chiusura dell'orecchio medio.

Il sacrificio dell'orecchio medio in caso di una decompressione del nervo faciale mastoideo più o meno distesa dipende dal fatto che è necessario isolare l'orecchio medio dal collo al fine di evitare infezioni ricorrenti del campo di exeresi chirurgica.

Lo stesso tipo di chirurgia, ovvero la subpetrosectomia con chiusura dell'orecchio medio, la adottiamo anche in caso di infiltrazione del condotto uditivo esterno, in quanto non vi è alcuna tecnica chirurgica ricostruttiva del CUE capace di evitare una stenosi post-operatoria. Una stenosi del CUE significherebbe, comunque, per il paziente una ipoacusia trasmissiva e infezioni ricorrenti.

Da quando brevemente riportato si evince l'importanza, sia per la radicalità chirurgica sia per la qualità di vita del paziente, di una corretta programmazione del trattamento otochirurgico in caso di un tumore parotideo esteso all'osso temporale.

Management dei linfonodi

L'ACC è un istotipo a bassa linfofilia, inoltre gli ACC parotidei presentano un'incidenza di metastasi linfonodali notevolmente più bassa rispetto agli ACC delle altre sedi del distretto testa-collo: meno del 5% degli ACC parotidei ha metastasi linfonodali alla diagnosi.¹⁷

Tuttavia alla valutazione anatomopatologica le metastasi linfonodali risultano spesso di piccole dimensioni e potrebbero quindi non essere identificabili alla valutazione clinica o strumentale.¹⁸

L'infiltrazione linfovascolare peritumorale è un importante fattore predittivo della presenza di metastasi linfonodali.¹⁷

Date tali caratteristiche, lo svuotamento elettivo non viene quindi raccomandato ma si preferisce effettuare uno svuotamento laterocervicale selettivo solo in caso di adenopatie clinicamente riscontrabili.¹⁹

Nel caso in cui sul pezzo operatorio si osservi l'infiltrazione linfovascolare peritumorale bisognerà affrontare con maggior attenzione il follow-up per quanto riguarda le stazioni linfatiche.

Per quanto concerne l'estensione della dissezione linfonodale, bisogna considerare che su un'importante casistica di 62 ACC, con adenopatie clinicamente riscontrabili del distretto testa-collo, Min et al¹⁷ hanno riscontrato il coinvolgimento di un unico livello di Robbins nel 60% dei casi; inoltre nella loro casistica i livelli Ia, V e VI non sono mai stati coinvolti ed il IV livello è stato coinvolto solo nel 6.5 % dei casi.

In caso di ACC parotidei con adenopatie clinicamente riscontrabili consigliamo quindi uno svuotamento laterocervicale selettivo non inferiore alla dissezione dei livelli Ib, II e III.

Gestione del riscontro istologico inatteso di ACC parotideo

Abbiamo finora descritto un corretto management dell'ACC parotideo già noto alla diagnosi ma la bassa sensibilità e specificità dell'esame citologico su ago-aspirato possono portare al riscontro inatteso al referto dell'esame istologico definitivo di un ACC.

Nel caso in cui il sospetto allo FNAC fosse già di un altro istotipo maligno l'iter terapeutico affrontato dovrebbe esser già stato corretto; nella peggiore delle ipotesi sarebbe stato pianificato un overtreatment.

Importanti dilemmi si possono aprire nel caso in cui la malattia fosse stata affrontata con la sicurezza di uno FNAC diagnostico per patologia benigna.

Sarà fondamentale l'accurata valutazione del pezzo operatorio eventualmente con discussione con i colleghi anatomopatologi.

Nel caso in cui la massa neoplastica sia attorniata da tessuto parenchimale sano ci sentiamo di sconsigliare un intervento di revisione.

Nel caso fosse stata eseguita un'enucleoresezione o i margini della resezione fossero chiaramente coinvolti dalla malattia sarà necessario condurre nuovamente il paziente in sala operatoria, possibilmente prima che l'evoluzione cicatriziale complichino enormemente la dissezione chirurgica. Personalmente suggeriamo di riservare l'enucleoresezione solo ed esclusivamente alle masse parotidiche con FNAC e caratteristiche clinico-strumentali fortemente suggestive di tumore di Warthin, gestendo le altre masse dalle dimensioni contenute mediante una parotidectomia segmentaria, tecnica che permette una maggiore tranquillità sia per quanto riguarda il rischio di disseminazione dell'adenoma pleomorfo che per quanto concerne l'inaspettato riscontro di tumori maligni.

Trattamento recidive

Se come abbiamo già visto è molto difficile una standardizzazione del trattamento dell'ACC parotideo risulta essere ancora più difficile la scelta di trattamento per le recidive.

Spesso i pazienti con recidive hanno già eseguito un trattamento radioterapico, è quindi doverosa una valutazione di fattibilità di un re-intervento. In Letteratura sono presenti limitate esperienze sulla metastatectomia di secondarismi polmonari, con un non sicuro impatto prognostico.^{20,21}

Bibliografia

1. Dodd RL, Slevin NJ. Salivary gland adenoid cystic carcinoma: A review of chemotherapy and molecular therapies. *Oral Oncol.* 2006;42(8):759–69.
2. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12(2):127–32.
3. Hanna E, Vural E, Prokopakis E, Carrau R, Snyderman C, Weissman J. The sensitivity and specificity of high-resolution imaging in evaluating perineural spread of adenoid cystic carcinoma to the skull base. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133(6):541–5.
4. Vrielinck LJ, Ostyn F, van Damme B, van den Bogaert W, Fossion E. The significance of perineural spread in adenoid cystic carcinoma of the major and minor salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1988;17(3):190–3.
5. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973–2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer* 2012;118(18):4444–51.
6. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Hinerman RW, Villaret DB. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26(2):154–62.
7. Kim BY, Hyeon J, Ryu G, et al. Diagnostic Accuracy of Fine Needle Aspiration Cytology for High-Grade Salivary Gland Tumors. *Ann Surg Oncol [Internet]* 2013;20(7):2380–7.
8. Spiro RH, Armstrong J, Harrison L, Geller NL, Lin SY, Strong EW. Carcinoma of major salivary glands. Recent trends. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115(3):316–21.
9. Vander Poorten V, Balm AJ M, Hilgers FJM. Management of cancer of the parotid gland. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;10(2):134.
10. Renehan AG, Gleave EN, Slevin NJ, McGurk M. Clinico-pathological and treatment-related factors influencing survival in parotid cancer. *Br J Cancer* 1999;80(8):1296–300.
11. Sequeiros Santiago G, Rodrigo Tapia JP, Llorente Pendás JL, Suárez Nieto C. Prognostic factors in adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2005;56(8):361–7.
12. Huang M, Ma D, Sun K, Yu G, Guo C, Gao F. Factors influencing survival rate in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997;26(6):435–9.
13. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015 Jul;37(7):1038–45. Epub 2014 July 24.
14. Leonetti JP, Marzo SJ, Agarwal N. Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland with temporal bone invasion. *Otol Neurotol* 2008;29(4):545–8.
15. Gidley PW, Thompson CR, Roberts DB, Weber RS. The results of temporal bone surgery for advanced or recurrent tumors of the parotid gland. *Laryngoscope* 2011;121(8):1702–7.
16. Carlson ML, Patel NS, Modest MC, Moore EJ, Janus JR, Olsen KD. Occult Temporal Bone Facial Nerve Involvement by Parotid Malignancies with Perineural Spread. *Otolaryngol Head Neck Surg [Internet]* 2015.

17. Min R, Siyi L, Wenjun Y, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: A preliminary study of 62 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41(8):952–7.
18. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncol* [Internet] 2015;51:652–61.
19. Khan a J, DiGiovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer* 2001;96(3):149–58.
20. Akaogi E, Handa M, Imai T, et al. A case of resected solitary pulmonary metastasis and local recurrence 10 years after the removal of submandibular adenoid cystic carcinoma. 1982.
21. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005;41(9):890–4.

GESTIONE DEL NERVO FACCIALE NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA ADENOIDE CISTICO DELLA PAROTIDE

F. Biglioli, F. Allevi, V. Navach

Riassunto: *durante la chirurgia demolitiva parotidea è possibile dover procedere alla resezione del nervo facciale o di uno dei suoi rami. La ricostruzione immediata con graft nervoso, se realizzabile, risulta la miglior scelta terapeutica. Se il moncone prossimale del nervo facciale non risultasse utilizzabile per l'innesto è possibile scegliere una fonte motoria alternativa come i nervi ipoglosso o masseterino il cui impulso determinerà la forza contrattile della muscolatura. Un cross face con il nervo facciale controlaterale conferirà invece lo stimolo motorio spontaneo (emozionale). Qualora la ricostruzione immediata non fosse possibile e la muscolatura mimica avesse perso la potenzialità contrattile sarà necessario procedere alla ricostruzione differita trasponendo un lembo muscolare locale o un lembo libero microvascolare.*

Parole chiave: *paralisi del facciale, timing ricostruttivo.*

Il Carcinoma Adenoide Cistico parotideo venne per la prima volta descritto in letteratura nel 1942 da Dockerty e Mayo¹. Esso rappresenta una neoplasia maligna ad aggressività locale, elevato neurotropismo e potenziale metastatico. La chirurgia è ad oggi l'opzione terapeutica di prima scelta e deve essere primariamente finalizzata ad una ampia radicalità². Ciò significa che ampie porzioni di tessuto parotideo circostante la lesione ed eventuali strutture viciniore devono essere sacrificate durante l'intervento. Qualora il paziente presenti preoperatoriamente segni di ipofunzionalità del nervo facciale, oppure il nervo risulti infiltrato dalla lesione, il tronco o i suoi rami devono essere sacrificati unitamente alla massa tumorale³. Date le conseguenze di una paralisi facciale fortemente invalidanti sotto il profilo morfologico, funzionale e psicologico, è assolutamente necessario che il nervo venga ricostruito in maniera ottimale. Il timing ricostruttivo ideale è simultaneo alla demolizione ed influisce in modo sostanziale sui risultati. La ricostruzione nervosa dilazionata nel tempo è meno efficace a causa del ridotto sprouting assonale e della degenerazione della muscolatura mimica. Entrambi questi fattori sono spesso aggravati dall'esecuzione di un trattamento radioterapico postoperatorio.

Quando un segmento del nervo facciale viene sacrificato, gli estremi prossimale e distale devono essere sottoposti ad esame istologico intraoperatorio per accertarne la negatività oncologica. Nel caso in cui venga evidenziata una loro positività, la resezione oncologica deve essere estesa. Nel caso in cui il moncone prossimale non fosse ulteriormente radicalizzabile all'interno del canale stilomastoideo, si darà indicazione a radioterapia postoperatoria.

Il tronco del nervo facciale, a causa della invasione cellulare tumorale e del successivo bust radioterapico cui verrà eventualmente sottoposto, non darà garanzie di buona funzionalità ed affidabile sprouting assonale; di conseguenza verrà scartato ai fini della ricostruzione nervosa. Un nervo donatore alternativo ne vicarierà le funzioni (Fig.1, Tab. 1).

Le fonti motorie utilizzabili possono essere distinte in due gruppi: quelle che vengono scelte per la forza dello stimolo impartito e quelle che vengono invece utilizzate per ottenere una buona qualità dello stimolo

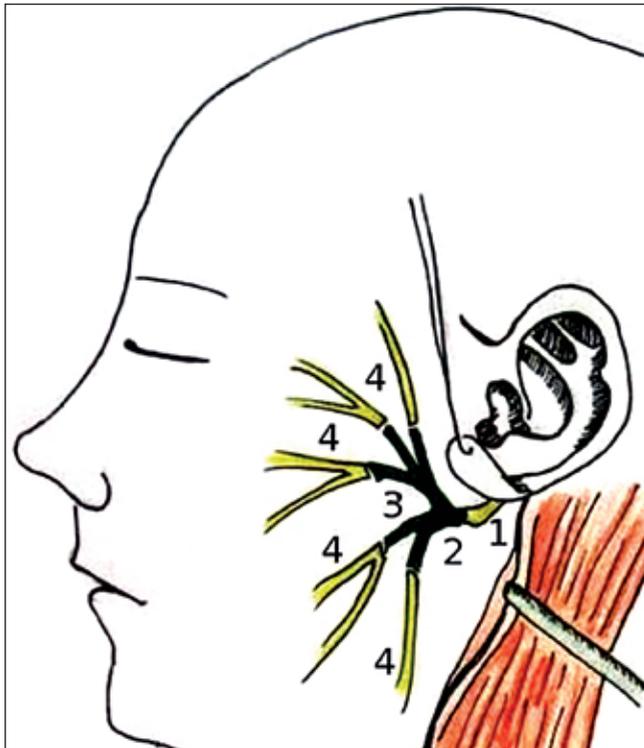


Fig. 1: Schema della ricostruzione standard dopo parotidectomia totale. Neurorrafia del tronco del nervo facciale (1) al tronco del nervo toracodorsale (2), le cui ramificazioni (3) vengono a loro volta anastomizzate a quelle del nervo facciale sacrificato (4).

segmento prossimale del n. facciale negativo	segmento prossimale del n. facciale positivo	ripristino dell'ammiccamento	ripristino della spontaneità del sorriso
<u>nervo facciale stesso</u>	n. masseterino, n. temporale, 30% del nervo ipoglosso, n. spinale	<u>aggiunta di innesto cross-face</u> di nervo surale anastomizzato ad una branca palpebrale del n. facciale controlaterale	<u>aggiunta di innesto cross-face</u> di nervo surale anastomizzato ad una branca per il muscolo grande zigomatico del n. facciale controlaterale

Tab. 1: Scelta della fonte motoria nelle rianimazioni simultanee alla resezione oncologica.

stesso, seppure meno vigoroso. È anche possibile combinare l'utilizzo di diverse fonti motorie così da ottenere sia lo stimolo migliore che la quantità di forza adeguata. La scelta della fonte motoria deve essere supportata dall'evidenza clinica di contrazione della muscolatura target del nervo (motilità linguale per l'ipoglosso, contrazione del massetere per il masseterino, etc.). Un esame elettromiografico confermerà la validità funzionale del nervo prescelto piuttosto che escluderne l'utilizzo.

Alle fonti nervose quantitative appartengono i nervi masseterino, ipoglosso, i temporali profondi e l'accessorio/spinale. Il primo nervo ad essere utilizzato è stato l'undicesimo nervo cranico nel 1879⁴, ma il suo impiego comporta spesso lo sviluppo di movimenti involontari del volto durante l'utilizzo del braccio e della spalla. Il suo utilizzo per la rianimazione facciale è stato pertanto quasi interamente abbandonato e oggi si ricorre sempre più spesso ai nervi ipoglosso e masseterino. L'utilizzo del nervo spinale è però ancora in vigore nei casi in cui questi ultimi non siano utilizzabili. Il nervo ad oggi più frequentemente utilizzato è l'ipoglosso⁵. Il suo prelievo risulta però spesso invalidante per la deglutizione, masticazione e fonazione⁶. La morbilità del prelievo può essere ridotta dall'impiego di una parte minore delle sue fibre⁷.

Julia Terzis ha proposto l'impiego di solo parte delle sue fibre: il sacrificio del 30% delle fibre di un nervo non comporta alcun tipo di sequela funzionale avvertibile dal paziente. Lo scopo di tale tecnica è di mantenere "viva" la muscolatura mimica in attesa della reinnervazione degli innesti cross-face. La tecnica è nota come baby-sitting (assistenza ai cross-face da parte dell'ipoglosso)⁸. In realtà, se il 30% dell'ipoglosso viene destinato solo alla parte inferiore della ramificazione del nervo facciale, la ripresa della motilità mimica è efficace. Un forte limite all'utilizzo del nervo ipoglosso è la difficoltà a coordinare i movimenti linguali per attuare i movimenti mimici: ciò risulta particolarmente ostico per il paziente.

Da alcuni anni è stato popolarizzato l'uso del nervo masseterino quale fonte motoria alternativa all'ipoglosso. Questo è un ramo motorio della branca mandibolare del nervo trigemino, diretto al muscolo omonimo⁹. Il nervo masseterino può essere sezionato per realizzare la neurorrafia con il nervo facciale senza che questo comporti alcun tipo di reliquato avvertibile dal paziente.

I nervi temporali profondi sono parimenti efficaci del masseterino, ma meno utilizzati a causa della loro scomodità di accesso e della denervazione e scompaginazione del muscolo temporale conseguente al prelievo. Dato che tale muscolo è spesso utile per la rianimazione facciale, si preferisce lasciarlo intonso.

Tutti i sopracitati nervi sono in grado di dare lo stimolo adeguato affinché la muscolatura mimica si attivi, ma solo quando il paziente decide volontariamente di attivarla. Il paziente dovrà, ad esempio, inizialmente stringere i denti o muovere la lingua per sorridere. Successivamente, dopo una lunga fisioterapia, il paziente riuscirà a far diventare automatico lo stimolo necessario a produrre il sorriso, ma questo non diventerà mai spontaneo né emozionale (sorriso prodotto in risposta ad un evento divertente).

Le fonti motorie qualitative sono costituite sostanzialmente dai nervi facciali. Se la porzione prossimale del nervo facciale è recuperabile, questa rappresenta il donatore ideale. Altrimenti bisogna prendere in considerazione il nervo facciale controlaterale attraverso due innesti cross-face di nervo surale: uno anastomizzato a livello di un ramo palpebrale e l'altro ad un ramo per il muscolo grande zigomatico, lo stimolo più naturale (ammicciamento e sorriso spontaneo) può venire veicolato all'emifaccia paralitica. Il movimento prodotto è di fondamentale importanza soprattutto a livello palpebrale: l'ammicciamento spontaneo, che ha luogo 10-20 volte al minuto, è il maggior responsabile della lubrificazione corneale. Questa è a sua volta fondamentale per la salute della cornea. Gli innesti cross-face veicolano lo stimolo corretto ma hanno ridotta capacità di neurotizzare la muscolatura mimica paralizzata. Questo perché le branche del nervo facciale controlaterale cui vengono anastomizzati sono piccole (per evitare paralisi facciali controlaterali) ed il cross-face particolarmente lungo. Ne consegue un limitato apporto assonale all'estremo distale dell'innesto, che corrisponde al lato paralizzato della faccia. qualora non sia utilizzabile il nervo facciale omolaterale (nel caso del Carcinoma Adenoide Cistico, per la positività oncologica del moncone prossimale del nervo facciale) è opportuno "miscelare" lo stimolo quantitativo (nervo masseterico), garanzia di una buona ripresa dei movimenti, a quello qualitativo (innesti cross-face), che determina la naturalezza degli stessi (vedi Figure da 2 a 6). Talora innesti di fascia lata devono essere addizionati per ottimizzare il risultato statico.



Fig. 2-3: Paziente già sottoposta a parotidectomia totale e trattamento radiante per Carcinoma Adenoide Cistico, riferita all'UO di Chirurgia Maxillo-Facciale 5 mesi dopo l'intervento chirurgico. È evidente la paralisi facciale completa. L'esame EMG documenta la presenza di fibrillazioni della muscolatura mimica facciale e la buona funzionalità del nervo masseterino. Il tronco del nervo facciale, di difficile repertazione intraoperatoria e sottoposto ad un bust radioterapico, viene escluso come possibile fonte motoria.

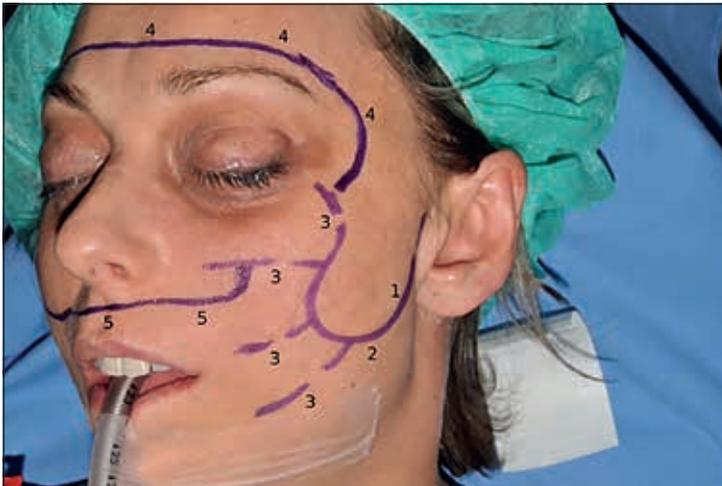


Fig. 4: Schema ricostruttivo. Il nervo masseterino (1) viene anastomizzato al nervo toracodorsale (2), le cui diramazioni (3) vengono a loro volta anastomizzate ai rami periferici del nervo facciale sacrificato. Due innesti cross-face di nervo surale garantiscono ammiccamento palpebrale (4) e spontaneità del sorriso (5).



Fig. 5-6: Buona simmetria del viso 12 mesi dopo l'intervento di rianimazione facciale. Aspetto statico (5) e dinamico (6).

Data l'importanza di una ottimale rianimazione facciale, la scelta dell'innesto nervoso che deve sostituire il tratto di nervo facciale resecato è un parametro fondamentale (Tab. 2).

Tale scelta prevale anche sulla eventuale necessità di allestire un secondo sito chirurgico. In pratica, se si ritiene più idoneo per calibro il nervo surale, piuttosto che per caratteristiche di ramificazione il nervo toracodorsale, ciò prevale sulla scelta di un innesto nervoso a minor morbilità di prelievo quale il grande auricolare. Questo nervo è idoneo per la ricostruzione di massimo uno/due rami del facciale. Qualora il difetto nervoso riguardi il tronco del nervo facciale, il calibro del nervo surale è più congruo, e quindi questo innesto rappresenta la scelta ottimale. Se invece il numero di rami distali da ricostruire è superiore a due, il nervo toracodorsale presenta l'anatomia più simile e idonea a mimare la ramificazione del nervo facciale sacrificato¹⁰. I calibri del tronco del nervo facciale e del nervo toracodorsale sono simili e simile è il numero delle loro ramificazioni distali. Il che permette di ricostruire fino a otto branche del nervo facciale.

Passati 12-18 mesi dall'intervento chirurgico ricostruttivo, si possono prendere in considerazione tecniche di chirurgia ancillare e procedere pertanto a ritocchi e rifiniture, quali innesti di fascia lata per correggere la ptosi della palpebra inferiore e dei tessuti molli del terzo superiore e medio dell'emivolto coinvolto dalla paralisi. Allo stesso tempo può essere posizionamento un peso palpebrale per aiutare la palpebra superiore

resezione del tronco del n. facciale	resezione di 1-2 rami del n. facciale	resezione di tutta la ramificazione del n. facciale
n. surale	n. grande auricolare	n. toracodorsale

Tab. 2: Scelta dell'innesto nervoso.

nella chiusura e garantire l'adeguata protezione corneale. Tale presidio può essere utilizzato anche immediatamente dopo l'intervento demolitivo se il paziente avesse tendenza a sviluppare lesioni corneali. Se invece il semplice utilizzo di lacrime artificiali durante il giorno e l'umidificazione dell'aria durante la notte permettessero di evitare le lesioni, si preferisce rimandare i ritocchi a reinnervazione facciale ultimata.

Talvolta la lesione nervosa non viene trattata simultaneamente all'intervento demolitivo e il paziente viene inviato ad un centro di riferimento che si occupi di rianimazione facciale solo in un secondo momento.

Se l'esame elettromiografico conferma la presenza di fibrillazioni muscolari (generalmente se il tempo intercorso non supera i 18 mesi) si opta per una ricostruzione della ramificazione del nervo facciale con innesto di toracodorsale¹¹ (Tab. 3).

Se intraoperatoriamente il moncone prossimale del nervo facciale risultasse difficilmente reperibile oppure la sua ricerca comportasse l'abbattimento del canale osseo del facciale con suo danno relativo, e pertanto ridotta probabilità di successo, sarebbe più opportuno utilizzare come fonte motoria il nervo masseterino, eventualmente supportato dal 30% delle fibre del nervo ipoglosso e da due innesti cross-face di nervo surale. L'atrofia della muscolatura mimica è generalmente irreversibile dopo 18-24 mesi dall'insorgenza della paralisi, meno se il campo operatorio è stato irradiato. Il dato può essere appurato con un esame elettromiografico che documenti l'assenza di fibrillazioni muscolari. In questi casi bisogna adottare tecniche chirurgiche sostitutive della muscolatura mimica atrofica.

Questo si ottiene principalmente con la trasposizione di muscolatura sana nell'emivolto paralitico. La perdita della capacità di chiudere l'occhio rappresenta il principale problema funzionale di questi pazienti, che rischiano complicanze oculari quali cheratocongiuntiviti e lesioni corneali fino alla perdita della vista. Il sorriso rappresenta invece una delle più importanti forme di comunicazione e la sua perdita può generare gravi problematiche relazionali nel paziente. Possiamo pertanto dire che il ripristino di questi due movimenti diventa il nostro obiettivo.

	fibrillazioni della muscolatura mimica presenti	fibrillazioni della muscolatura mimica assenti
n. masseterino di buona qualità (all'EMG)	neurorrafia masseterino-toracodorsale-facciale + 2 innesti cross-face	sorriso: lembo di m. temporale/ lembo microvascolare + palpebre lembo biforcuto di m. temporale/ peso d'oro palpebrale/ innesto cross-face di n. surale + m. plastisma
n. masseterino di cattiva qualità (all'EMG)	neurorrafia <u>temporale</u> -toracodorsale-facciale + 2 innesti cross-face oppure neurorrafia <u>spinale</u> -toracodorsale-facciale + 2 innesti cross-face	<u>sorriso</u> : lembo di m. temporale / lembo microvascolare + <u>palpebre</u> lembo biforcuto di m. temporale/ peso d'oro palpebrale/ innesto cross-face di n. surale + m. plastisma

Tab. 3: Scelta tecnica in caso di rianimazione differita rispetto alla demolizione oncologica.

Per la rianimazione del terzo medio del volto, diverse tecniche sono state impiegate. Distinguiamo tra lembi muscolari locali e lembi microvascolari muscolari. I primi garantiscono un miglior risultato statico di simmetrizzazione ma hanno potenziale motorio inferiore. I lembi microvascolari hanno invece maggiori capacità dinamiche, ma spesso devono essere associati ad innesti di fascia lata per ottimizzare i risultati statici. Il loro utilizzo può essere reso difficoltoso e meno garantito dalla deplezione vascolare post-operatoria, eventualmente aggravata dalla radioterapia. La scelta tra le due metodiche viene fatta anche in relazione alle capacità tecniche microchirurgiche dell'equipe.

Tra i lembi muscolari locali prevalgono le trasposizioni di muscolo temporale nelle varianti proposte da McLaughlin e Labbé e di muscolo massetere. In entrambi i casi i nervi motori propri sono rami trigeminali il cui funzionamento viene accertato preoperatoriamente tramite un'elettromiografia¹². Tra i lembi liberi distinguiamo (Tab. 4):

- lembo microvascolare di muscolo gracile con doppia innervazione (nervo masseterino omolaterale per assicurare la forza

<p>n. masseterino di buona qualità + n. facciale controlaterale di buona qualità (all'EMG)</p>	<p>n. masseterino di buona qualità + n. facciale controlaterale di cattiva qualità (all'EMG)</p>	<p>n. masseterino di cattiva qualità + n. facciale controlaterale di buona qualità (all'EMG)</p>	<p>n. masseterino e n. facciale controlaterale di cattiva qualità (all'EMG)</p>
<p>lembo libero di gracile con doppia innervazione</p>	<p>lembo libero di muscolo gracile tradizionale</p>	<p>lembo libero di muscolo gran dorsale in tempo unico</p>	<p>lembo di m. temporale/ m. masseterice</p>

Tab. 4: Scelta del lembo microvascolare per la rianimazione del sorriso.

contrattile e nervo facciale controlaterale per il ripristino del sorriso spontaneo), nel caso in cui il nervo masseterino possa essere utilizzato¹³;

- lembo microvascolare di *gran dorsale* in tempo unico anastomizzando il nervo toracodorsale con il nervo facciale controlaterale, indicato nel caso in cui il nervo masseterino omolaterale non sia utilizzabile¹⁴⁻¹⁵;
- lembo microvascolare di gracile con singola innervazione, nel caso in cui il solo nervo masseterino omolaterale sia disponibile.

Per la rianimazione palpebrale invece si ricorre una tecnica tra le seguenti:

- posizionamento di un peso palpebrale che favorisca la chiusura quando il paziente è in posizione ortostatica;
- rotazione di una piccola porzione di muscolo temporale, biforcuto nel suo prolungamento fasciale. Questo permette sia di aiutare la palpebra superiore nel movimento di chiusura, sia di correggere l'eventuale ectropion palpebrale inferiore.
- Rianimazione dinamica in due tempi che comprende il cross-face con nervo surale a livello della palpebra superiore seguito, dopo circa 6 mesi, da un innesto di muscolo platisma controlaterale allo scopo di ripristinare blinking e chiusura volontaria dell'occhio.

Sia per le paralisi facciali acute che per quelle croniche, a distanza di almeno 12-18 mesi dall'intervento di rianimazione facciale è possibile procedere a ritocchi e rifiniture affidandosi a tecniche di chirurgia ancillare (es. innesti di fascia lata per la sospensione del solco nasogenieno o della palpebra inferiore e lipofilling).

Conclusioni

Qualora in corso di chirurgia oncologica parotidea si debba procedere al sacrificio del nervo facciale per raggiungere la radicalità oncologica, il gold standard nella gestione della lesione nervosa è rappresentato dalla ricostruzione immediata dei rami nervosi interessati. Effettive possibilità di trattamento, con soddisfacenti risultati funzionali, esistono anche in caso di paralisi facciali inveterate.

Bibliografia

1. Dockerty MB, Mayo CW. Primary tumors of submaxillary gland with special reference to mixed tumors. *Surg Gynecol Obstet*, 74 (1942), pp. 1033–1045.
2. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley P, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck - An update. *Oral Oncol*. 2015 [Epub ahead of print].
3. Greene FL (Ed.) *AJCC Cancer Staging Manual*. 2002; Vol 1. Springer Science & Business Media.
4. Thomas G, Tickle MD. Surgery of the seventh nerve. *JAMA*. 1948;136(15):969-972. doi:10.1001/jama.1948.02890320013003.
5. Yetiser S, Karapinar U. Hypoglossal-facial nerve anastomosis: a meta-analytic study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2007 Jul;116(7):542-9.
6. Dalla Toffola E, Pavese C, Cecini M, Petrucci L, Ricotti S, Bejor M, Salimbeni G, Biglioli F, Klersy C. Hypoglossal-facial nerve anastomosis and rehabilitation in patients with complete facial palsy: cohort study of 30 patients followed up for three years. *Funct Neurol*. 2014 Jul-Sep;29(3):183-7.
7. Arai H, Kiyoshi S, Akira Y. Hemihypoglossal-facial nerve anastomosis in treating unilateral facial palsy after acoustic neuroma resection. *J Neurosurg* 1995;82:51-4.
8. Terzis JK, Tzafetta K. The “babysitter” procedure: minihypoglossal to facial nerve transfer and cross-facial nerve grafting. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Mar;123(3):865-76.
9. Biglioli F, Frigerio A, Colombo V, Colletti G, Rabbiosi D, Mortini P, Dalla Toffola E, Lozza A, Brusati R. Masseteric-facial nerve anastomosis for early facial reanimation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012 Feb;40(2):149-55.
10. Biglioli F, Colombo V, Pedrazzoli M, Frigerio A, Tarabbia F, Autelitano L, Rabbiosi D. Thoracodorsal nerve graft for reconstruction of facial nerve branching. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jan;42(1):e8-14.
11. Biglioli F, Tarabbia F, Allevi F, Colombo V, Giovanditto F, Latiff, M, Lozza A, Previtera A, Cupello S, Rabbiosi D. Immediate facial reanimation in oncologic parotid surgery with a masseteric-thoracodorsal-facial nerve branch neurotaphy. *British J Cranio Maxillofac Surg*, in press.
12. Labbè D, Bussu F, Iodice A. A comprehensive approach to long-standing facial paralysis based on lengthening temporalis myoplasty. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2012 Jun;32(3):145-53.
13. Biglioli F, Colombo V, Tarabbia F, Pedrazzoli M, Battista V, Giovanditto F, Dalla Toffola E, Lozza A, Frigerio A. Double innervation in free-flap surgery for long-standing facial paralysis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2012 Oct;65(10):1343-9.
14. Biglioli F, Frigerio A, Rabbiosi D, Brusati R. Single-stage facial reanimation in the surgical treatment of unilateral established facial paralysis. *Plast Reconstr Surg*. 2009 Jul;124(1):124-33.
15. White Matthew W, McKenna MJ, Deschler DG. Use of the thoracodorsal nerve for facial nerve grafting in the setting of pedicle latissimus dorsi reconstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135:962e964,2006.

LA RIABILITAZIONE DEL NERVO FACCIALE

M.C. Simoncini, F. Baggi

Indice

1. Anatomia
2. Muscoli innervati dal nervo facciale e loro funzione
3. Lesione periferica del nervo facciale per parotidectomia
4. Fisioterapia
 - Valutazione
 - Trattamento
 - Mime therapy
 - Biofeedback
 - Facilitazioni neuromuscolari propriocettive
 - Elettrostimolazione
 - Rieducazione neuromuscolare
5. Ricostruzione del nervo
6. Conclusione
7. Bibliografia

1. Anatomia

Il nervo facciale è il settimo paio di nervi cranici; è un nervo misto ma principalmente motorio e regola tutta la motilità di metà faccia. La componente motoria viene definita “nervo facciale propriamente detto”, mentre la componente sensitiva viene chiamata “nervo intermedio” o “nervo del Wriesberg”.

Il nervo ha altre funzioni secondarie quali il controllo della lacrimazione e di parte della salivazione. Inoltre attraverso il nervo facciale raggiungono il sistema nervoso centrale le sensazioni gustative dei 2/3 anteriori della lingua.

Dal punto di vista anatomico il nervo ha un decorso molto complesso, che lo porta dall'emergenza dal tronco dell'encefalo, fino ai muscoli del volto. Tale decorso è suddiviso nelle seguenti porzioni: intracranica, intratemporale, ed extracranica. Nel suo tratto intracranico il nervo decorre dalla superficie del tronco dell'encefalo, da cui origina, fino all'osso temporale.

Il nervo facciale entra nell'osso temporale a livello del fondo del condotto uditivo interno e ne fuoriesce dal forame stilomastoideo, rimanendo sempre all'interno di un canale osseo che lo contiene, detto canale di Falloppio. In questo tratto il nervo è suddiviso in 3 ulteriori porzioni (labirintica, timpanica e mastoidea), intervallate da 2 ginocchi. Il tratto extracranico infine inizia a livello del forame stilomastoideo; dopo alcuni centimetri il nervo entra nella ghiandola parotide dove inizia a ramificarsi per poi distribuirsi alla muscolatura dell'emifaccia. Dalla sua origine dal tronco dell'encefalo fino all'interno della parotide, dove si suddivide nelle branche terminali, il nervo viene progressivamente ricoperto da guaine esterne sempre più spesse. Di conseguenza aumenta anche la sua resistenza agli insulti. I rami terminali del nervo facciale sono:

1. tronco temporo-facciale, verso l'alto, che a sua volta emette il ramo temporale e zigomatico.
2. tronco cervico-facciale, verso il basso, da cui originano i rami buccale, mentoniero (o mandibolare) e cervicale.

2. Muscoli innervati dal nervo facciale e loro funzione

RAMO TEMPORALE:

- Muscolo auricolare anteriore e superiore: spostare leggermente l'orecchio
- Muscolo frontale: elevare le sopracciglia.

RAMO ZIGOMATICO:

- Muscolo corrugatore del sopracciglio: avvicinare le sopracciglia
- Muscolo orbicolare dell'occhio:
 - parte orbitale: chiudere gli occhi con forza
 - parte palpebrale: chiudere gli occhi dolcemente.

RAMO BUCCALE:

- Muscolo procerus: tirare in alto le porzioni laterali delle narici
- Muscolo depressore del setto: abbassare la punta del naso restringendo le narici
- Muscolo nasale: dilatare le narici
- Muscolo grande e piccolo zigomatico: tirare gli angoli della bocca in alto e lateralmente
- Elevatore del labbro superiore: sollevare il labbro superiore, mostrando le gengive
- Buccinatore: comprimere le guance contro i molari, tirando l'angolo della bocca indietro.

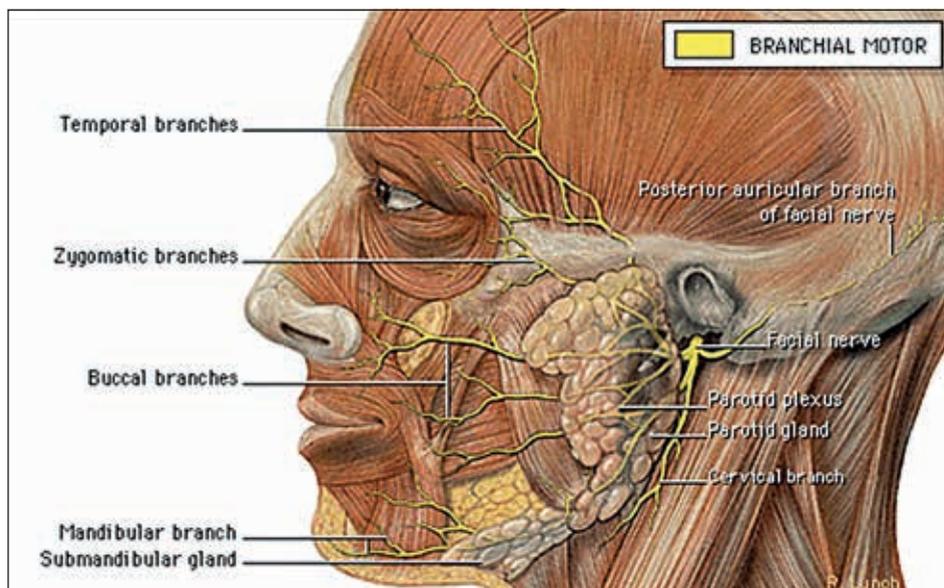


Fig. 1

- Orbicolare della bocca: chiudere le labbra e protruderle
- Sollevatore dell'angolo della bocca: tirare verso l'alto la commisura labiale
- Risorio: portare gli angoli della bocca lateralmente e all'indietro.

RAMO MENTONIERO O MANDIBOLARE

- Depressore dell'angolo della bocca: sposta in basso gli angoli della bocca
- Depressore del labbro inferiore: spostare in basso e lateralmente il labbro inferiore
- Mentale: sollevare la cute del mento e protrudere in avanti il labbro inferiore.

RAMO CERVICALE

- Platisma: mettere in tensione la cute del collo.

3. Lesione periferica del nervo facciale per parotidectomia

Durante gli interventi di parotidectomia, il nervo facciale può subire una "lesione da stupor", cioè una lesione da demielinizzazione segmentaria e un blocco della conduzione, in genere per compressione o stiramento.

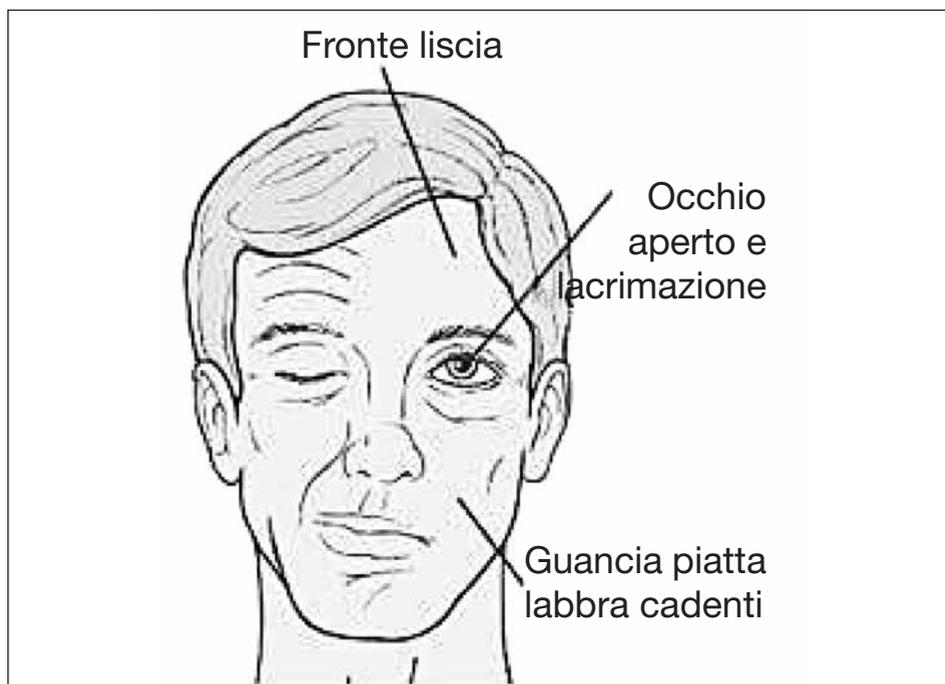


Fig. 2

Come ogni lesione nervosa in cui la fibra è mantenuta nella sua integrità, il recupero è completo e si verifica in 6-8 mesi.

Esistono diversi gradi di lesione del nervo a seconda di quali tronchi nervosi o singoli nervi siano compromessi.

Si può avere quindi spianamento delle rughe di una metà del viso; la rima boccale è spostata in basso verso il lato lesso; da questo lato il sopracciglio è abbassato e la rima palpebrale è più ampia, manca l'ammicciamento e si ha caduta di lacrime lungo la guancia. Il soggetto non riesce a succhiare, fischiare, soffiare; mastica e deglutisce con difficoltà, non può chiudere l'occhio (lagofalmo) né corrugare la fronte.

4. Fisioterapia

L'approccio fisioterapico ad un paziente con lesione del nervo facciale deve essere scientifico e rigoroso, quindi basato su valutazione, trattamento e rivalutazione. In una revisione del 2012, Baricich et al hanno assegnato un terzo livello di raccomandazione (livello C) alla fisioterapia nella paralisi facciali periferiche.¹

VALUTAZIONE

La valutazione può essere strumentale o clinica. A livello strumentale, i test a disposizione sono l'elettromiografia, e l'elettroencefalografia. La prima consiste nel posizionare elettrodi sui muscoli facciali e valutarne l'attività a riposo e durante la contrazione, la seconda invece misura la capacità del nervo di condurre un impulso elettrico ai muscoli attraverso la stimolazione elettrica del nervo e la registrazione di superficie. A livello clinico, esistono diverse scale di valutazione, tra cui la Scala di Burre-Fisch², Scala di Yanagihara³, Scala di Sunnybrook (Tab. 2)⁴ e la Scala di House e Brackmann (Tab. 1), la maggiormente riconosciuta ed utilizzata.

GRADE	DESCRIPTION	CHARACTERISTICS
I	Normal	Normal facial function in all areas
II	Mild dysfunction	<i>Gross:</i> slight weakness noticeable on close inspection; may have very slight synkinesis. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: moderate to good function. Eye: complete closure with minimal effort Mouth: slight asymmetry.
III	Moderate dysfunction	<i>Gross:</i> obvious but not disfiguring difference between two sides; noticeable but not severe synkinesis, contracture, and/or hemifacial spasm. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: slight to moderate movement. Eye: complete closure with effort. Mouth: slightly weak with maximum effort
IV	Moderately severe dysfunction	<i>Gross:</i> obvious weakness and/or disfiguring asymmetry. <i>At rest:</i> normal symmetry and tone. <i>Motion:</i> Forehead: none. Eye: incomplete closure. Mouth: asymmetry with maximum effort.
V	Severe dysfunction	<i>Gross:</i> only barely perceptible motion. <i>At rest:</i> asymmetry. <i>Motion:</i> Forehead: none. Eye: incomplete closure. Mouth: slight movement.
VI	Total paralysis	No movement

Tab. 1: Gradi della Scala di House-Brackmann: da I (normale) a VI (no movimento).

Resting Symmetry Compared to normal side	
Eye (choose only one)	
Normal	0
Narrow	1
Wide	1
Eyelid surgery	1
Ceek (naso-labial fold)	
Normal	0
Absent	2
Less pronounced	1
More pronounced	1
Mouth	
Normal	0
Corner drooped	1
Corner pulled up/out	1

SYNKINESIS Rate the degree of involuntary muscle contraction associated with each expression				
	None	Mild	Moderate	Severe
Brow lift	0	1	2	3
Gentle eye closure	0	1	2	3
Open mouth smile	0	1	2	3
Snarl	0	1	2	3
Lip pucker	0	1	2	3

SYMMETRY OF VOLUNTARY MOVEMENT Degree of muscle excursion compared to normal side					
Standar expressions	Unable to initiate movement	Initiates slight movement	Initiates movement with mild excursion	Movement almost complete	Movement complete
Brow lift	1	2	3	4	5
Gentle eye closure	1	2	3	4	5
Open mouth smile	1	2	3	4	5
Snarl	1	2	3	4	5
Lip pucker	1	2	3	4	5
	Gross asymmetry	Severe asymmetry	Moderate asymmetry	Mild asymmetry	Normal symmetry

Tab. 2: Scala Sunnybrook per la valutazione del grado di paralisi facciale modificata da Ross et al. 1996. Voluntary movement score (x4) – Resting symmetry score (x5) – Synkinesis score = Compositive score

Essa prevede 6 gradi: il grado I rappresenta la normalità, i gradi dal II al V quadri progressivamente più gravi, ed il grado VI la paralisi completa. Questa scala venne presentata nel 1985 dal dottor John W. House e dott. Dr Derald E. Brackmann, otorinolaringoiatri di Los Angeles⁵.

TRATTAMENTO

Il trattamento fisioterapico deve iniziare il più precocemente possibile, preferibilmente già nella prima giornata post operatoria, e comprende diverse tecniche riabilitative.

Mime therapy

È una tecnica introdotta negli anni '70 nei Paesi Bassi per opera dell'attore Jan Bronk e dell'otorinolaringoiatra dott. Pieter Devriese. Consiste nell'eseguire esercizi con i muscoli mimici e assumere determinate espressioni, sia singolarmente che in sequenza, con lo scopo di migliorare la simmetria del volto e recuperare il controllo dei muscoli facciali. È importante durante l'esecuzione degli esercizi controllare la precisione dei movimenti, per evitare che si instaurino sinergie e contrazioni involontarie, le quali risultano poi essere difficilmente correggibili. Per lo stesso motivo non bisogna esagerare con l'esecuzione degli esercizi: è consigliabile che vengano fatti per non più di 30 minuti al giorno, suddivisi in 3 ripetizioni da 10 minuti l'uno, per non affaticare i muscoli^{6,7,8}.

Biofeedback

Le tecniche con biofeedback permettono di avere un'analisi immediata del movimento, per evidenziare gli errori e cercare l'auto correzione. Le tecniche maggiormente usate sono lo specchio^{9,10,11} e l'elettromiografia.^{9,12}

Utilizzando lo specchio come biofeedback, il paziente esegue gli esercizi della mime therapy cercando di non attivare sinergie, come, ad esempio, chiudere gli occhi mentre muove la bocca.

Il biofeedback con elettromiografia di superficie si basa sullo stesso concetto: al paziente viene chiesto di eseguire un movimento e vengono posti elettrodi sia sul muscolo deputato all'esecuzione del quel movimento sia su altri muscoli. A contrazione muscolare corrisponde l'accensione di un led colorato e/o sonoro sulla macchina di biofeedback. Il paziente deve accendere il led corrispondente al muscolo da attivare, mantenendo a riposo, quindi con led spento, tutti gli altri muscoli.

Facilitazioni neuromuscolari propriocettive

La tecnica PNF (Proprioceptive Neuromuscular Facilitation = Facilitazioni Neuromuscolari Propriocettive), conosciuta anche come tecnica Kabat,

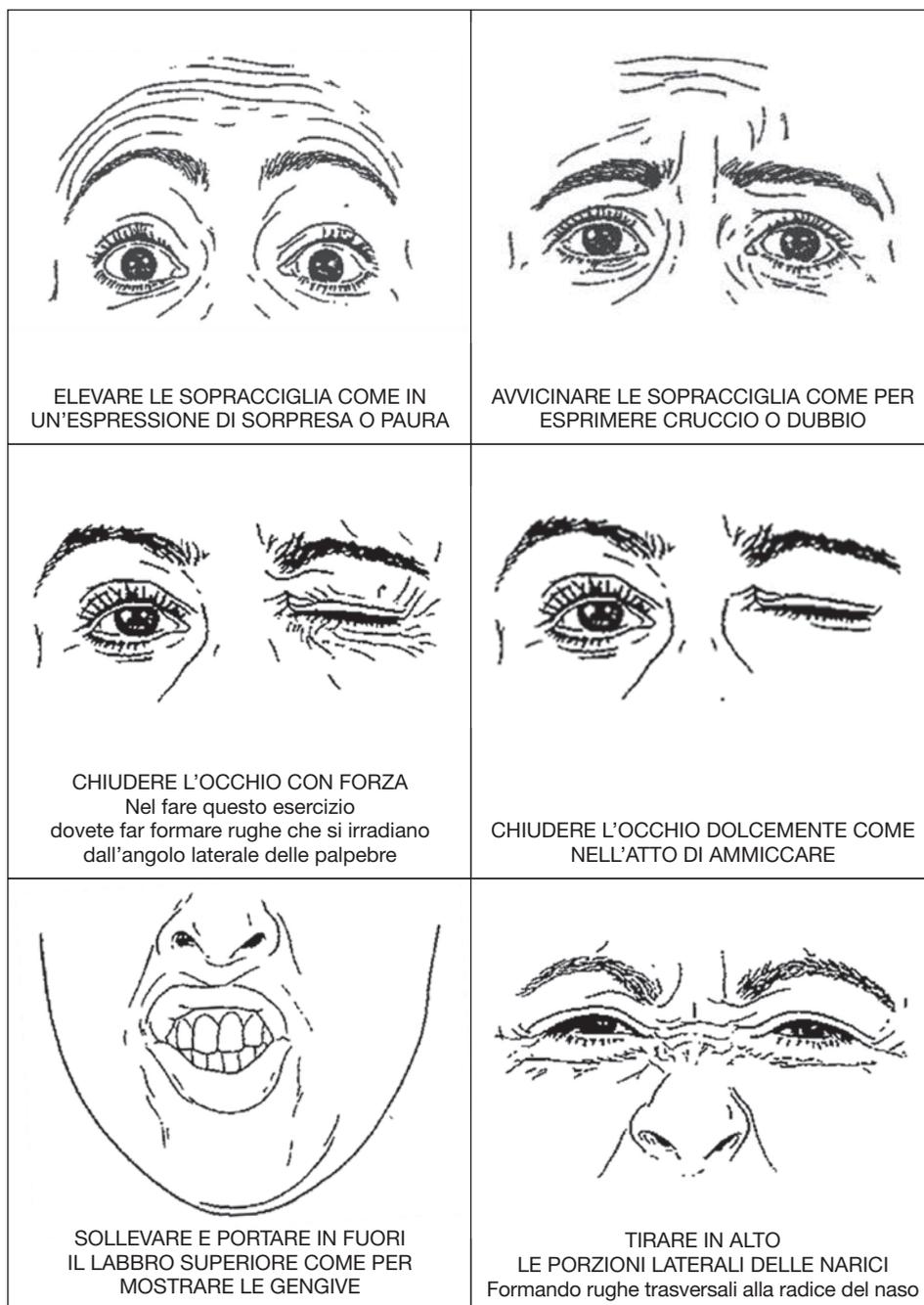


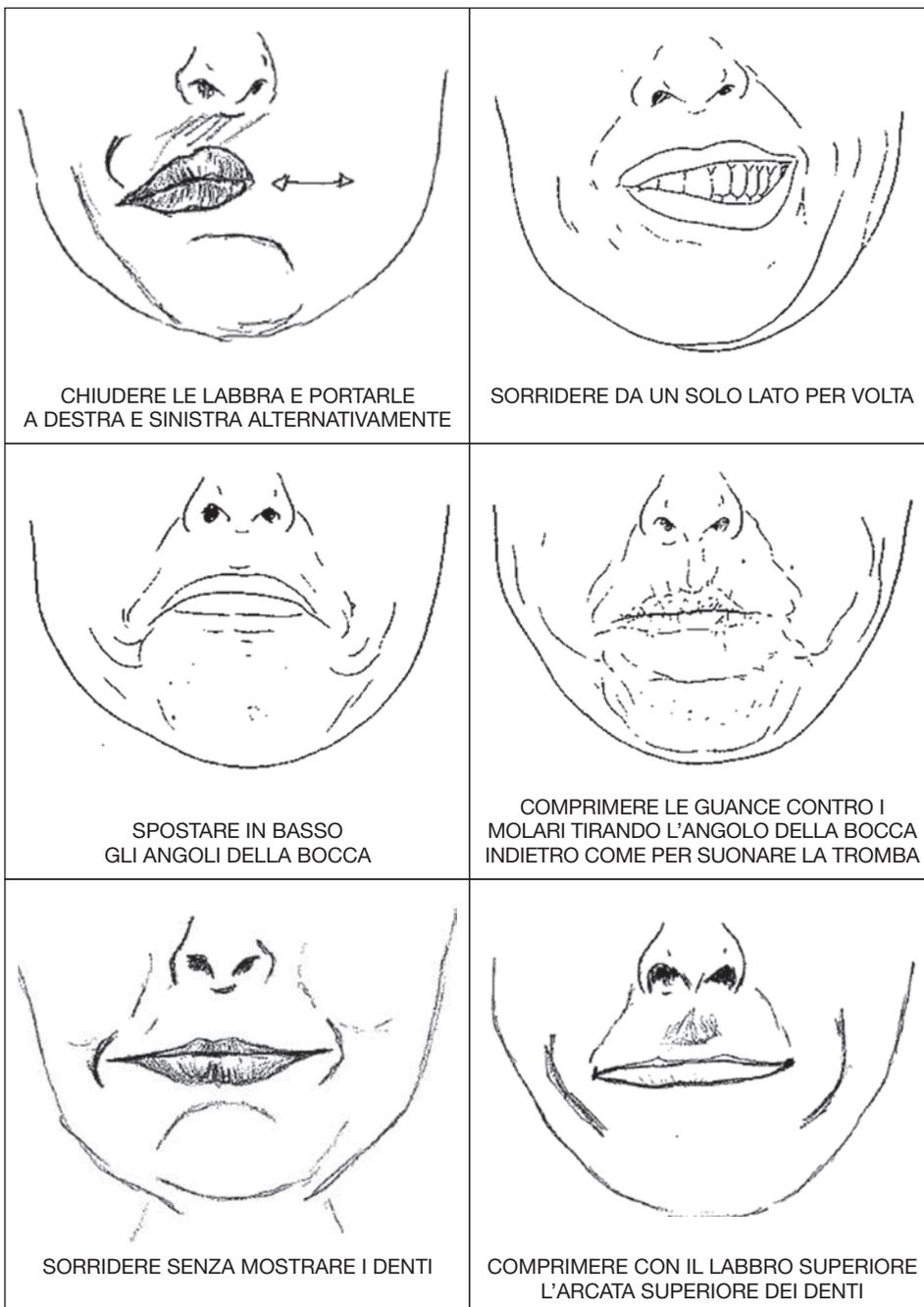
Fig. 3: Mine therapy.

continua...



...segue

continua...



...segue

fu ideata dal Dott. Herman Kabat negli anni '50, ed è stata poi applicata come riabilitazione per diverse patologie, tra cui la lesione periferica del nervo facciale^{13,14}. In neurofisiologia con il termine “facilitazione” si intende che l’arrivo di un impulso ad una sinapsi facilita il passaggio di impulsi successivi. Questo lo si può ottenere attraverso la sommazione di stimoli che può essere:

- temporale: alla sinapsi giungono una serie di impulsi consecutivi nel tempo
- spaziale: più impulsi giungono contemporaneamente.

Questi due tipi di facilitazioni che favoriscono il passaggio di impulsi, determinano l’eccitazione di più unità motorie: più unità motorie vengono eccitate, più fibre muscolari si contraggono. Le unità motorie seguono la legge del “tutto o niente”, per cui una volta che un’unità motoria viene eccitata, automaticamente le fibrocellule muscolari ad essa collegate si contraggono al massimo della loro possibilità.

Tali facilitazioni sono:

1. Attivazione delle cellule muscolari attraverso movimenti contro resistenza: si basa sul concetto che il coinvolgimento e l’iperattività di tutte le cellule ancora funzionanti di un muscolo favorisce la ripresa delle cellule muscolari non funzionanti. Quindi il terapeuta pone con le dita una resistenza ad un movimento e chiede al paziente di eseguire quel movimento contro resistenza.
2. Stretch reflex (o starter): un muscolo è facilitato a contrarsi se prima è stato allungato manualmente. In questo caso il terapeuta stira manualmente un muscolo e immediatamente chiede al paziente di contrarlo.
3. Irradiazione: contraendo un muscolo di un emivolto contro resistenza si facilita la contrazione del suo corrispondente dell’altro emivolto. Quindi il terapeuta pone con le dita una resistenza ad un movimento nell’emivolto “sano”, poi lascia la resistenza e chiede immediatamente di eseguire lo stesso movimento dal lato compromesso.

Secondo questa metodica, la ripetizione di processi di facilitazione aiuta a rimpostare lo schema temporo spaziale del movimento, attraverso il fenomeno dell’apprendimento. Le stimolazioni verbali del terapeuta possono favorire i movimenti svolgendo un ruolo per l’organizzazione del comportamento motorio, aumentando l’attenzione del paziente ed enfatizzando la risposta. Inoltre finalizzare un’azione nella mente di un paziente, proponendogli degli schemi semplici ma istintivi, facilita la sua risposta.

Elettrostimolazione

L'efficacia dell'elettrostimolazione è dibattuta in letteratura.^{15,16,17} Esistono molte obiezioni riguardo questo tipo di trattamento, legate al rischio di insorgenza di sincinesie e contratture. Infatti gli elettrostimolatori per il viso presentano la ovvia mancanza di non riuscire a stimolare un muscolo alla volta, dal momento che i muscoli mimici sono molto piccoli e difficilmente rintracciabili ed isolabili da un macchinario che è munito di elettrodi di dimensioni non inferiori ai 2 cm di larghezza. Questo rischia di creare contrazioni involontarie associate a movimenti volontari, che poi difficilmente riescono ad essere inibite e controllate. Inoltre non esistono protocolli o linee guida condivise che indichino il tipo di impulso da utilizzare né la durata e frequenza dei trattamenti.

Rieducazione neuromuscolare

È un approccio che si basa sulla simmetria del volto e sul presupposto che aumentando la percezione sensitiva e la consapevolezza motoria dei muscoli colpiti si favorisce il recupero motorio. È quindi di fondamentale importanza lavorare sull'immagine motoria, cioè sulla capacità del soggetto di rappresentarsi mentalmente in azione senza produrre movimento¹⁸. Nell'approccio neuromuscolare-neurocognitivo, l'immagine motoria viene quindi utilizzata come ponte tra percezione e controllo motorio. Il paziente analizza l'immagine e il movimento dalla parte sana e la confronta con il movimento dal lato lesa, questo permette di avere una guida per riprodurre l'azione correttamente.

Il lavoro impostato è diverso a seconda della fase in cui si trova il paziente:

- *Prima fase: denervazione*

In questa fase si lavora sulla percezione del volto e sul rilassamento della tensione muscolare, facendo maggiormente attenzione ai "punti chiave" del volto (occhi e bocca). Per fare questo si utilizza il paragone tra lato sano e lato malato, l'immagine motoria, il contatto manuale, il contatto con superfici di diversa forma, consistenza e temperatura.

- *Seconda fase: reinnervazione- iniziale*

Si lavora su esercizi motori semplici ma che abbiano una finalità espressiva al fine di agevolare il reclutamento muscolare. È di fondamentale importanza in questa fase il controllo delle sincinesie. Si proseguono gli esercizi sensitivi con oggetti diversi.

- *Terza fase: reinnervazione- avanzata*

In questa fase si eseguono esercizi di reclutamento di più unità motorie, sempre con finalità espressiva, e controllando le sincinesie. Gli esercizi possibili sono: imitare espressioni facciali quali tristezza, sorpresa, felicità, disgusto, collera, paura, passare da

un'espressione ad un'altra, mimare storie, rievocare stati d'animo e il terapeuta, coprendo l'emi-lato sano, deve comprendere quale emozione stia mimando il paziente.

5. Ricostruzione del nervo

Nel caso in cui l'intervento di parotidectomia preveda il sacrificio del nervo facciale a scopo terapeutico, si può intervenire chirurgicamente attraverso la trasposizione di altre fibre nervose, ma per la trattazione di questo argomento si rimanda al capitolo dedicato in questo volume¹⁹.

La fisioterapia non si discosta rispetto a quella eseguita per lesione da stupor del nervo; si pone anche in questo caso molta attenzione a non favorire l'insorgenza di sinergie tra i muscoli.

6. Conclusione

Non esistono linee guida che definiscano in modo univoco il tipo di terapia più adeguato, nè la durata e frequenza delle sedute di fisioterapia. Questi aspetti vengono decisi in base alla situazione del paziente. È importante comunque alternare i tipi di lavoro: autonomamente e insieme al fisioterapista, con e senza biofeedback, con e senza facilitazioni neuromuscolari.

Un aspetto molto importante di cui deve tenere conto il fisioterapista è che nel processo riparativo, le fibre rigenerando possono contrarre connessioni diverse da quelle normali.

Potrebbero quindi comparire movimenti associati intrafacciali (volontari o provocati) tra i muscoli innervati dal facciale e dovuti alla incapacità di contrarre separatamente ogni singolo muscolo: nel chiudere l'occhio si porta in alto l'angolo della bocca e viceversa, oppure nel chiudere l'occhio si ha contrazione del muscolo mentoniero. È molto importante inhibire e correggere da subito queste sinergie muscolari, che con il tempo diventano più difficilmente eliminabili.

La riabilitazione fisioterapica del nervo facciale è quindi un campo ancora poco sviluppato, non esistono linee guida universalmente condivise ed è difficile trovare fisioterapisti esperti; raramente a tutt'oggi, infatti, l'argomento è stato incluso nei programmi di formazione universitaria e post laurea. Speriamo che nei prossimi anni venga affrontato in modo più esauriente e specifico attraverso un approccio evidence based che permetta di stilare una strategia terapeutica comprovata e precisa.

7. Bibliografia

1. Baricich A, Cabrio C, Paggio R, Cisari C, Aluffi P. Peripheral facial nerve palsy: how effective is rehabilitation? *Otol Neurotol* 2012, 33(7):1118-1126.
2. Croxson G, May M, Mester SJ. Grading facial nerve function: House-Brackmann versus Burres-Fisch methods. *Am J Otol* 1990, 11(4):240-246.
3. Kaufman DB, Shapiro R, Lucey MR, Cherikh WS, R TB, Dyke DB. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant* 2004, 4 Suppl 9:38-53.
4. Kang TS, Vrabec JT, Giddings N, Terris DJ. Facial nerve grading systems (1985-2002): beyond the House-Brackmann scale. *Otol Neurotol* 2002, 23(5):767-771.
5. House JW, Brackmann DE. Facial nerve grading system. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985, 93(2):146-147.
6. Beurskens CH, Heymans PG. Positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, and social and physical aspects of facial disability. *Otol Neurotol* 2003, 24(4):677-681.
7. Beurskens CH, Heymans PG, Oostendorp RA. Stability of benefits of mime therapy in sequelae of facial nerve paresis during a 1-year period. *Otol Neurotol* 2006, 27(7):1037-1042.
8. Beurskens CH, Heymans PG. Mime therapy improves facial symmetry in people with long-term facial nerve paresis: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother* 2006, 52(3):177-183.
9. Ross B, Nedzelski JM, McLean JA. Efficacy of feedback training in long-standing facial nerve paresis. *Laryngoscope* 1991, 101(7 Pt 1):744-750.
10. Segal B, Hunter T, Danys I, Freedman C, Black M. Minimizing synkinesis during rehabilitation of the paralyzed face: preliminary assessment of a new small-movement therapy. *J Otolaryngol* 1995, 24(3):149-153.
11. Nakamura K, Toda N, Sakamaki K, Kashima K, Takeda N. Biofeedback rehabilitation for prevention of synkinesis after facial palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 128(4):539-543.
12. Manca M, Contenti E, Mura G, Basaglia N, Cavazzini L. EMG biofeedback in peripheral facial nerve palsy rehabilitation. In: *Europa Medicophysica*. vol. 33;1997:143-147.
13. Barbara M, Antonini G, Vestri A, Volpini L, Monini S. Role of Kabat physical rehabilitation in Bell's palsy: a randomized trial. *Acta Otolaryngol* 2010, 130(1):167-172.
14. Barbara M, Monini S, Buffoni A, Cordier A, Ronchetti F, Harguindey A, Di Stadio A, Cerruto R, Filippo R. Early rehabilitation of facial nerve deficit after acoustic neuroma surgery. *Acta Otolaryngol* 2003, 123(8):932-935.
15. Targan RS, Alon G, Kay SL. Effect of long-term electrical stimulation on motor recovery and improvement of clinical residuals in patients with unresolved facial nerve palsy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000, 122(2):246-252.
16. Hyvarinen A, Tarkka IM, Mervaala E, Paakkonen A, Valtonen H, Nuutinen J. Cutaneous electrical stimulation treatment in unresolved facial nerve paralysis: an exploratory study. *Am J Phys Med Rehabil* 2008, 87(12):992-997.

17. Alakram P, Puckree T. Effects of electrical stimulation on House-Brackmann scores in early Bell's palsy. *Physiother Theory Pract* 2010, 26(3):160-166.
18. Decety J. The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res* 1996, 77(1-2):45-52.
19. Divi V, Deschler DG. Re-animation and rehabilitation of the paralyzed face in head and neck cancer patients. *Clin Anat* 2012, 25(1):99-107.

TERAPIA CHIRURGICA DELLE LOCALIZZAZIONI PRIMITIVE SOTTOMANDIBOLARI

M. Benazzo, G. Bertino, M. Garotta

Introduzione

Inizialmente descritto da Billroth nel 1856 e chiamato “cilindroma” per le sue classiche caratteristiche anatomiche, il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è un carcinoma epiteliale raro che rappresenta circa l'1% di tutti i tumori maligni del distretto cervico cefalico. L'ACC costituisce, a seconda delle casistiche, dal 10% al 30% di tutte le neoplasie delle ghiandole salivari¹⁻⁴, ed è il tipo istologico predominante tra i tumori maligni delle ghiandole salivari minori e della ghiandola sottomandibolare; può rappresentare infatti il 38-43% di tutte le neoplasie sottomandibolari¹⁻⁴.

L'ACC si manifesta classicamente come una massa indolore a lenta crescita, associata frequentemente a metastasi a distanza, che si manifestano consensualmente alle recidive loco regionali.

La maggior parte dei pazienti affetti da ACC della ghiandola sottomandibolare presenta una massa asintomatica a livello del triangolo sottomandibolare, che può esordire mesi o addirittura anni prima della diagnosi. La presenza di sintomi quali parestesie facciali, paralisi linguali ipsilaterali o disfagia indicano l'interessamento di strutture nervose come il n. facciale, il n. ipoglosso od il n. linguale⁵⁻⁷.

Gli ACC hanno la particolare tendenza ad infiltrare le strutture nervose. Questa neurotropicità è stata riscontrata nel 20-80% dei pazienti⁸.

L'infiltrazione neurale sembra avvenire tramite l'invasione diretta delle cellule neoplastiche attraverso le zone di minor resistenza perineurali e/o attraverso gli spazi perineurali^{9,10}.

Questa teoria presuppone l'esistenza di una continuità microscopica tra la primitività con la localizzazione perineurale e fornisce il razionale per perseguire l'obiettivo di ottenere una resezione chirurgica con margini indenni da neoplasia.

Si capisce quindi come in alcuni casi sia molto difficoltoso ottenere dei margini liberi sul pezzo operatorio¹¹. Questa particolare tendenza degli ACC può essere inoltre la spiegazione della prognosi sfavorevole riscontrata nei pazienti affetti da ACC che manifestano un'invasione perineurale dei rami nervosi principali¹²⁻¹⁴.

La metastatizzazione linfatica ai linfonodi del collo non è frequente, si verifica soltanto nel 4%-13% dei casi, ed è maggiormente dovuta all'invasione dei linfonodi per contiguità piuttosto che per un'embolizzazione od una permeazione dei vasi linfatici. Le metastasi laterocervicali occulte sono invece rare¹⁵⁻¹⁷.

La disseminazione per via ematogena, d'altro canto, è di frequente riscontro nel corso della patologia¹⁸. Le metastasi a distanza sono presenti all'esordio solo nel 5% dei casi di ACC, ma oltre il 50% dei pazienti svilupperà metastasi al polmone (41%), all'encefalo (22%), alle ossa (13%) ed al fegato (4%)^{7,19-22} anche 10 anni dopo il trattamento della primitività²³⁻²⁷.

Questo particolare comportamento degli ACC è attribuibile all'assenza di fenomeni di linfoangiogenesi attorno al tumore primitivo, lo scarso numero di vasi linfatici e l'espressione dei fattori linfoangiogenetici riscontrata indica infatti che negli ACC questi fenomeni non avvengono; ciò spiega perché le metastasi laterocervicali siano di raro riscontro in questo carcinoma¹⁸.

Il particolare pattern di metastatizzazione può essere spiegato anche con alcune caratteristiche distintive della ghiandola sottomandibolare. La rete linfatica cervico-cefalica si sviluppa dopo la formazione della capsula della ghiandola sottomandibolare e sottomandibolare ma prima di quella parotidea, quindi è per questo motivo che la ghiandola parotidea è l'unica ghiandola salivare che contiene tessuto linfatico e linfonodi all'interno della ghiandola stessa. Questo background può spiegare le differenti tendenze alla metastatizzazione (ematogena o linfatica) in base al sito della primitività del tumore²⁸⁻³⁰.

Per tutte queste ragioni l'ACC della ghiandola sottomandibolare ha una tra le peggiori prognosi tra tutti gli ACC del distretto testa-collo^{5,31,32}, pertanto la scelta del miglior trattamento possibile è obbligatoria per questo tipo di neoplasia.

Trattamento

I possibili trattamenti degli ACC si possono riassumere in quattro differenti modalità: terapia chirurgica, radioterapia, chemioterapia o terapie combinate.

L'exeresi chirurgica radicale con margini liberi è considerata il trattamento di prima scelta; tuttavia nella chirurgia degli ACC, si tende ad eseguire degli interventi chirurgici non sufficientemente radicali a causa della vicinanza di delicate strutture anatomiche (muscoli, nervi, mandibola); secondo diversi autori questa tendenza aumenterebbe il rischio di reci-

dive loco-regionali e di metastasi a distanza e pertanto sarebbe la causa della cattiva prognosi dei ACC sottomandibolari^{11,14,32}.

La gestione chirurgica degli ACC della ghiandola sottomandibolare dipende dall'estensione del tumore. Per i tumori confinati all'interno della ghiandola, il trattamento si limita all'exeresi della ghiandola stessa. I tumori che superano la capsula della ghiandola ed invadono le strutture circostanti devono essere invece trattati con ampie exeresi "en bloc". Ciò comporta la rimozione del contenuto del triangolo sottomandibolare, l'eventuale resezione del pavimento orale e dei m. miloioideo e digastrico ed una mandibulectomia marginale o segmentale, a seconda dell'estensione del tumore.

Occorre prestare inoltre particolare attenzione ai nervi linguale, ipoglosso ed al marginale mandibolare, in quanto possono essere infiltrati dal tumore. L'alterato spessore delle strutture nervose o la presenza di nodularità al loro interno possono indicare un loro interessamento dalla patologia; in alcuni casi la conferma istologica con l'esame estemporaneo intraoperatorio può essere utile sia per stabilire l'invasione neurale sia per accertarsi della negatività dei margini chirurgici.

Lo svuotamento linfonodale laterocervicale non è indicato elettivamente in quanto il rischio di metastatizzazione loco regionale è relativamente basso; deve essere invece eseguito nei casi ove vi sia un sospetto coinvolgimento linfonodale clinico, chirurgico o radiologico^{7,11,14,24}.

L'utilizzo della radioterapia post-operatoria rimane controverso^{14,19,28,33-35}. Storicamente si pensava che i tumori delle ghiandole fossero radiore-sistenti fino alle pubblicazioni di Stewart et al. nel 1968 ed i King and Fletcher nel 1971; questi autori dimostrarono invece che la chirurgia seguita da radioterapia adiuvante permetteva di ottenere un miglior controllo della patologia rispetto alle singole opzioni terapeutiche utilizzate singolarmente^{36,37}.

La maggior parte degli autori attualmente concorda che gli ACC sono radiosensibili ma non radio curabili; tuttavia molti studi hanno dimostrato che il trattamento ottimale è la chirurgia seguita dalla radioterapia, specialmente nei pazienti che presentano fattori prognostici negativi e tumori in stadio avanzato. Questa opzione può infatti migliorare il controllo loco regionale della malattia e prolungare la sopravvivenza^{12,23,25,26,29,38,39,41-43}.

Per quanto riguarda il trattamento chemioterapico adiuvante negli ACC le esperienze descritte in letteratura sono limitate e non ci sono dati convincenti sull'effetto di tali terapie⁴⁴.

La scarsa risposta ai trattamenti medici sembra sia dovuta alla caratteristica lenta crescita di queste neoplasie¹⁹. Recenti studi hanno aperto nuove possibilità per il trattamento di questi tumori; Alcedo et al. hanno dimostato una risposta significativa all'Imatinib mesylate, un potente

inibitore di KIT tirosin chinasi, un enzima coinvolto nella patogenesi dei ACC; Locati et al. hanno recentemente condotto un trial clinico che prevedeva l'impiego di chemioterapia con target molecolare utilizzando inibitori di EGFR⁴⁵.

Tuttavia sono necessari ulteriori studi per confermare l'efficacia delle terapie mediche per questo tipo di neoplasia⁴⁶.

Bibliografia

1. Spiro RH. Salivary neoplasm: overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck Surg* 1986;8:177-182.
2. Tian Z, Li L, Wang L et al. Salivary gland neoplasms in oral and maxillofacial regions: a 23-year retrospective study of 6982 cases in an eastern Chinese population. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010;39:235-242.
3. Vuhahula EA. Salivary gland tumors in Uganda: clinical pathological study. *Afr Health Sci* 2004;4:15-23.
4. Boukheris H, Curtis RE, Land CE et al. Incidence of carcinoma of the major salivary glands according to the World Health Organization (WHO) Classification, 1992–2006: a population-based study in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2009;18(11):2899-2906.
5. Cohen AN, Damrose EJ, Huang RY et al. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland: a 35-year review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(6):994-1000.
6. Ravidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol.* 2005;41(3):328-35.
7. Cruz Perez DE, Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I et al. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol.* 2006;42(2):139-46.
8. Hutcheson JA, Vural E, Korourian S, et al. Neural cell adhesion molecule expression in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000;110:946-948.
9. Batsakis JG. Nerves and neurotropic carcinomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1985;94:426-427.
10. Larson DL, Rodin AE, Robert DK, et al. Perineural Lymphatics: Myth or Fact. *Am J Surg* 1966;112:488-492.
11. Khan AJ, Di Giovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer* 2001;96:149–158.
12. Chummun S, McLean NR, Kelly CG, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Br J Plast Surg.* 2001;54(6):476-80.
13. Hocwald E, Prokopakis EP, Aydogan B, et al. The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck.* 1999;21:402-407.
14. Prokopakis EP, Snyderman CH, Hanna EY et al. Risk factors for local recurrence of adenoid cystic carcinomas. *Am J Otolaryngol.* 1999;20:281-6.
15. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1974;128:512-20.
16. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, et al. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands. *Cancer* 1991;69:615-9.
17. Iannetti G, Belli E, Marini Balestra F, et al. Lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma. *Minerva Stomatol* 2001;50:85-9.

18. Fujita G, Sato S, Kishino M et al. Lymphatic vessels and related factors in adenoid cystic carcinoma of the salivary gland. *Mod Pathol*. 2011;24(7):885-91.
19. Gondivkar SM, Gadbail AR, Chole R et al. Adenoid cystic carcinoma: a rare clinical entity and literature review. *Oral Oncol*. 2011;47(4):231-6.
20. Conley J, Dingman DL. Adenoid cystic carcinoma in the head and neck (cylindroma). *Arch Otolaryngol* 1974;100:81-90.
21. Andersen LJ, Therildsen MH, Ockelmann HH, et al. Malignant epithelial tumours in the minor salivary glands, the submandibular salivary gland and the sublingual gland. *Cancer* 1991;68:2431-7.
22. Simpson JR, Thawley SE, Matsuba HM. Adenoid cystic salivary gland carcinoma; treatment with irradiation and surgery. *Radiology* 1984;151:509-12.
23. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden S et al. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 1;70(5):1365-72.
24. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26:154-162.
25. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, et al. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:619-626.
26. Chen AM, Bucci KM, Weinberg V, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: Prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:152-159.
27. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997;174:495-498.
28. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck--a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(1):25-31.
29. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(5):510-8.
30. Shin DY, Jang KS, Kim BY et al. Comparison of adenoid cystic carcinomas arising from the parotid gland vs. the submandibular gland: focus on systemic metastasis and tumor-associated blood vessels. *J Oral Pathol Med*. 2014;43(6):441-7.
31. Eneroth CM, Hjertman L. Adenoid cystic carcinoma of the submandibular gland. *Laryngoscope* 1966;76:1639-61.
32. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma: factors influencing survival. *Am J Surg* 1979;138:579-83.
33. Wakisaka S, Nonaka A, Morita Y et al. Adenoid cystic carcinoma with intracranial extension: report of three cases. *Neurosurgery* 1990;26:1060-5.
34. Jayalakshmi S, Agarwal S, Nachiappan PL et al. Intracranial adenoid cystic carcinoma, a case report. *J Neuro-oncol* 2000;47:47-50.
35. Norberg-Spaak L, Dardick I, Ledin T. Adenoid cystic carcinoma: use of cell proliferation, BCL-2 expression, histologic grade, and clinical stage as predictors of clinical outcome. *Head Neck* 2000;22:489-97.

36. Stewart JG, Jackson AW, Chew MK. The role of radiotherapy in the management of malignant tumors of the salivary glands. *Am J Roentgenol* 1968;102:100-108.
37. King JJ, Fletcher GH. Malignant tumors of the major salivary glands. *Radiology* 1971;199:381-384.
38. Avery CME, Moody AB, McKinna FE et al. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000;29:277-9.
39. Miglianico L, Eshwege F, Marandas P et al. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:673-8.
40. Nascimento AG, Amaral ALP, Prado LAF, et al. Adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a study of 61 cases with clinicopathological correlation. *Cancer* 1986;57:312-9.
41. Shen C, Xu T, Huang C et al. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol.* 2012;48(5):445-9.
42. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, et al. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2004;114:1194-9.
43. Storey MR, Garden AS, Morrison WH et al. Postoperative radiotherapy for malignant tumors of the submandibular gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):952-8.
44. Diaz Jr EM, Kies MS. Chemotherapy for skull base cancers. *Otolaryngol Clin North Am* 2001;34:1079-85.
45. Locati LD, Bossi P, Perrone F, et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol.* 2009;45:574-578.
46. Alcedo JC, Fabrega JM, Arosemena JR, et al. Imatinib mesylate as treatment for adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: report of two successfully treated cases. *Head Neck* 2004;26:829-31.

TERAPIA CHIRURGICA NELLE LOCALIZZAZIONI PRIMITIVE LARINGEE E DELLA GIUNZIONE LARINGOTRACHEALE

M. Lucioni, A. Bertolin, M. Lionello, G. Rizzotto

Riassunto

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) della laringe è estremamente raro ed il suo trattamento non è standardizzato. Il presente lavoro descrive l'esperienza dell'Unità Operativa di Otorinolaringoiatria – Ospedale di Vittorio Veneto, negli approcci chirurgici per ACC laringei e laringotracheali (8 casi). Sei pazienti (75%) sono stati sottoposti a laringectomia parziale. Nei casi di profonda estensione ai tessuti extralaringei, è stata eseguita una laringectomia totale allargata (2 casi). Abbiamo riportato un controllo locale ed una sopravvivenza (globale e malattia-specifica) del 100%. Nella nostra esperienza, il tipo di approccio chirurgico (conservativo piuttosto che radicale) non ha impatto sul controllo locale e sul tasso di metastasi a distanza. I nostri risultati suggeriscono che l'approccio chirurgico all'ACC laringeo dovrebbe essere quanto più conservativo possibile, e che le localizzazioni laringee di ACC potrebbero avere una prognosi meno infausta rispetto a quelle di altre sedi del distretto testa-collo. In considerazione della lenta crescita tipica di questo istotipo tumorale, con una lunga aspettativa di vita, suggeriamo di bilanciare gli obiettivi del trattamento alla qualità di vita del paziente.

Introduzione

I carcinomi delle ghiandole salivari minori rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori laringei¹ e, di questi, il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) rappresenta l'istotipo più comune (32-69%) seguito dal carcinoma mucoepidermoide (15-35%)². L'ACC origina dalle ghiandole sieromucose della laringe, la cui distribuzione è stata descritta come decrescente dalla regione sovraglottica verso la glottide e la sottoglottide³. Ciononostante la regione ipoglottica è il sito più comunemente coinvolto, con una prevalenza riportata del 64% a livello ipoglottico, del 25% a livello sovraglottico, del 6% a livello transglottico e del 5% a livello glottico⁴. Questo tumore tipicamente cresce lentamente con un pattern di diffu-

sione perineurale. Le metastasi linfonodali sono significativamente meno frequenti rispetto al carcinoma squamocellulare, mentre le metastasi a distanza (in particolare a polmone, fegato ed osso⁵) possono essere riscontrate precocemente. La diagnosi è spesso tardiva, per via dell'iniziale diffusione sottomucosa, e delle frequenti localizzazioni ipoglottiche, con conseguente scarsità di sintomi negli stadi precoci⁶. Da un punto di vista endoscopico gli ACC della laringe spesso si presentano come aspecifici rigonfiamenti sottomucosi determinanti una stenosi della via aerea e l'imaging radiologico riveste un ruolo di primo piano nel definire la loro estensione⁷. Meno frequentemente, in particolare quando il tumore origina dalla regione ipoglottica, gli ACC possono presentarsi con un aspetto esofitico, sessile e polipoide⁸.

La chirurgia rappresenta il trattamento di prima scelta⁸. I risultati di radio-chemioterapia sono scadenti: la chemioterapia primaria è relativamente inefficace contro gli ACC, ed è generalmente presa in considerazione per la palliazione o in caso di patologia recidivante o metastatica, mentre la radioterapia (RT) primaria è generalmente riservata ai pazienti con patologia in stadio avanzato alla diagnosi o con significative comorbidità^{5,9}. Tuttavia, in considerazione della bassa prevalenza di questo istotipo tumorale, c'è carenza di letteratura sullo specifico trattamento degli ACC laringei. Il presente lavoro riguarda l'esperienza dell'Unità Operativa dell'Ospedale di Vittorio Veneto negli approcci chirurgici all'ACC laringeo e laringo-tracheale con alcune considerazioni sulla tecnica chirurgica.

Materiali e metodi

PAZIENTI

Presso l'Unità Operativa di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale di Vittorio Veneto dal Novembre 1989 al Gennaio 2014 sono stati diagnosticati e trattati chirurgicamente 8 casi di ACC della laringe (5 femmine e 3 maschi). La stadiazione preoperatoria di questi pazienti consistette in una videolaringoscopia con endoscopio flessibile, radiografia del torace ed ecografia del collo. Preoperatoriamente, i pazienti sono stati anche valutati con ottiche angolate (0°, 30°, 70°) per migliorare la visualizzazione del ventricolo e della regione ipoglottica. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad uno studio radiologico con tomografia computerizzata (TC) e/o risonanza magnetica (RM) con mezzo di contrasto. I tumori laringei sono stati stadiati secondo la classificazione corrente della *Union Internationale Contre le Cancer* e l'*American Joint Committee on Cancer*¹⁰.

TECNICHE CHIRURGICHE

Gli approcci chirurgici conservativi adottati nella nostra serie di pazienti sono consistiti in una laringectomia glottico-ipoglottica (LGI), in 4 casi, ed in una laringectomia open parziale orizzontale (*open partial horizontal laryngectomy* - OPHL) tipo I (laringectomia sopraglottica), in 2 casi.

Inizialmente adottata per il trattamento delle stenosi laringee post-traumatiche, la LGI è stata successivamente applicata ai casi di tumori primitivi ipoglottici, piuttosto che ai tumori glottici in stadio precoce con limitata estensione ipoglottica (cT1-cT2 con mobilità cordale conservata)⁸. Tale procedura consiste nell'asportazione completa delle regioni glottica ed ipoglottica, fino agli anelli tracheali superiori. La laringe sopraglottica viene risparmiata, assieme ad una o entrambe le aritenoidi e lo spazio inter-aritenoideo. La laringe viene separata dalla parete anteriore faringo-esofagea. La ricostruzione avviene mediante un'anastomosi termino-terminale con treacheo-tireo-pessia. Viene confezionata una tracheostomia temporanea (Fig. 1).

Una OPHL di tipo I è stata presa in considerazione in selezionati casi di malattia sopraglottica, o con limitato coinvolgimento del baselingua, dell'aritenoido o della parete mediale del seno piriforme. Ulteriori estensioni del tumore a livello laringeo, con almeno una unità crico-aritenoidea conservata potevano essere gestite con altri tipi di OPHL¹¹. Una laringectomia parziale presupponeva l'assenza di estensione profonda a strutture extra-laringee, e accettabili condizioni generali o comorbidità correlate all'età del paziente.

Nei pazienti con malattia localmente avanzata, con importante coinvolgimento di tessuti extra-laringei ed estesa invasione tracheale, si è proceduto ad una laringectomia totale (LT) allargata (2 casi). Tale procedura è stata eseguita secondo la tecnica standard ed estesa agli anelli tracheali superiori (il cui numero era correlato all'estensione del tumore) e ad una ablazione subtotalo della ghiandola tiroide (totale in caso di invasione dei tessuti prelaringei) (Fig. 2). Uno svuotamento completo delle catene linfonodali ricorrenti è mandatorio in caso di patologia ipoglottica.

Tutte le procedure sono state eseguite dalla stessa equipe chirurgica. Gli approcci chirurgici conservativi erano accompagnati da una conferma dell'assenza di malattia ai margini di resezione, mediante esame istologico estemporaneo al congelatore.

Risultati

L'età media della coorte di pazienti era di 44.7 ± 12.5 anni (range 24-61 anni, mediana 48 anni). I pazienti sono giunti alla nostra osserva-

zione lamentando dispnea in 4 casi, disfonia in 4 casi e tosse in 1 caso. La sottosedo laringea più frequentemente coinvolta è stata la regione ipoglottica (5 casi). Le principali caratteristiche dei pazienti sono riasunte in tabella 1. Quattro pazienti sono stati sottoposti ad uno svuotamento laterocervicale per via del sospetto clinico-radiologico di patologia a livello regionale, e in 2 casi è stata confermata la presenza di metastasi linfonodali all'esame istologico. Nessun paziente ha sviluppato metastasi a distanza. Sei pazienti (75%) sono stati sottoposti ad un approccio conservativo, mentre due pazienti sono stati trattati con LT primaria. Un paziente, che era stato trattato con successo con laringectomia parziale, è stato successivamente sottoposto a LT per la persistenza di disfagia (tasso di preservazione laringea complessivo: 62%). Nessun paziente è stato sottoposto a RT postoperatoria. L'esame patologico ha riscontrato margini positivi in 4 casi (50%) e chiara invasione perineurale in 5 casi (62%). Il tempo di follow-up è stato di 87.3 ± 106.5 mesi (range 14 – 301 mesi, mediana 41 mesi). All'ultimo controllo di follow-up, tutti i pazienti erano vivi e liberi da malattia.

Paziente	Età (anni)	Sede	cT	cN	pT	pN	Intervento	Invasione perineurale	Stato dei margini	Follow up (mesi)
1,f	31	Ipoglottica	1	0	1	x	LGI	-	+	NED (55)
2,m	46	Sopraglottica	2	1	3	1	OPHL-I + SLC	+	-	NED (28)
3,m	53	Ipoglottica	4a	0	4a	x	LGI	ND	-	NED (301)
4,m	24	Sopraglottica	3	0	3	x	OPHL-I	-	-	NED (54)
5,f	39	Ipoglottica	4a	0	4a	0	LT allargata + SLC	+	-	NED (205)
6,f	54	Ipoglottica	4a	0	4a	0	LGI + SLC	+	+	NED (27)
7,f	61	Ipoglottica	4a	0	4a	x	LGI	+	+	NED (15)
8,f	50	Transglottica	4a	1	4a	1	LT allargata + SLC	+	+	NED (14)

Tab. 1: Principali caratteristiche dei pazienti.

f: femmina, LGI: laringectomia glottico-ipoglottica, m: maschio, ND: non disponibile, NED: no evidence of disease, OPHL-I: open partial horizontal laryngectomy-tipo I (laringectomia sopraglottica), LT: laringectomia totale, SLC: svuotamento laterocervicale, +: positivo, -: negativo.

CASI CLINICI

Di seguito vengono riportati due casi paradigmatici di presentazione clinica e trattamento di ACC laringeo.

Caso 1 (Fig. 1)

Un uomo di 53 anni (Paziente 3 - Tabella 1) è stato sottoposto a tracheotomia in urgenza presso la nostra Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, per l'insorgenza di distress respiratorio acuto. In precedenza il paziente era stato trattato con terapia sistemica per asma bronchiale ingravescente. La videolaringoscopia preoperatoria aveva mostrato una neoformazione sessile esofitica a livello ipoglottico, determinante una significativa stenosi della via aerea. La biopsia della lesione è risultata compatibile con ACC laringeo. Una RM con mezzo di contrasto ha confermato l'aspetto sessile della lesione. È stata quindi eseguita una LGI allargata agli anelli tracheali superiori. Il paziente è stato decannolato in quarantesima giornata postoperatoria ed era vivo e libero da malattia ventidue anni dopo la chirurgia.

Caso 2 (Fig. 2)

Una donna di 39 anni (Paziente 5 - Tabella 1) è giunta alla nostra osservazione lamentando tosse da almeno 6 mesi e due recenti episodi di distress respiratorio acuto. Era stata precedentemente trattata con terapia steroidea ed antibiotica, senza significativo miglioramento della sintomatologia. La videolaringoscopia preoperatoria dimostrò un rigonfiamento della parete laringea posteriore a livello ipoglottico, che si estendeva caudalmente per almeno 3 centimetri, con mobilità cordale conservata. La TC con mezzo di contrasto ha confermato la presenza di una lesione ipoglottica con uno spessore massimo di 1 centimetro, che, caudalmente, raggiungeva il terzo anello tracheale, in stretta contiguità alla ghiandola tiroide. Non sono state evidenziate metastasi regionali. La biopsia della lesione è risultata compatibile con ACC laringeo. La paziente è stata sottoposta ad una LT allargata ai primi 5 anelli tracheali, ad una emi-tiroidectomia sinistra, e ad uno svuotamento dei linfonodi ricorrentiali omolaterali. La paziente era viva e libera da malattia, vent'anni dopo la chirurgia.

Discussione

L'approccio all'ACC laringeo non è standardizzato, e questo è prevalentemente dovuto alla grande carenza di esperienze personali, ed al limitato numero di casi riportato in letteratura. La chirurgia rappresenta,

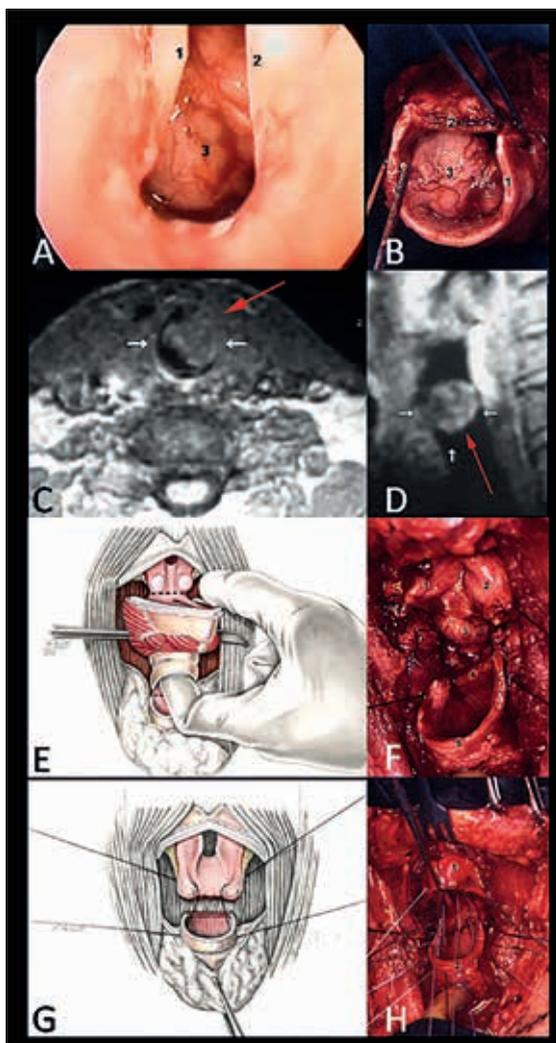


Fig. 1: Paziente 3 (Tabella 1). Laringectomia glottico-ipoglottica.

A. Visione endoscopica (1 corda vocale sinistra; 2 corda vocale destra; 3 tumore). B. Pezzo operatorio (1 anello tracheale; 2 *pars membranacea* tracheale; 3 tumore). C, D. RM con mezzo di contrasto: una neoformazione esofitica (freccia rossa) restringente il lume ipoglottico. E. Schema operatorio²³: limiti craniale e caudale della resezione. F. Immagine operatoria: anastomosi laringo-tracheale termoni-terminale (1 aritenoido destra; 2 aritenoido sinistra; 3 esofago cervicale; 4 *pars membranacea* tracheale; 5 anello tracheale). G. Schema operatorio²³: le suture collegano l'anello tracheale superiore alle aritenoidi. H. Immagine operatoria: punti di sutura laterali fra l'anello tracheale superiore ed i margini laterali della mucosa del ventricolo. Il punto principale collega l'anello tracheale superiore al terzo mediano della cartilagine tiroidea residua (1 lamina tiroidea; 2 anello tracheale superiore).

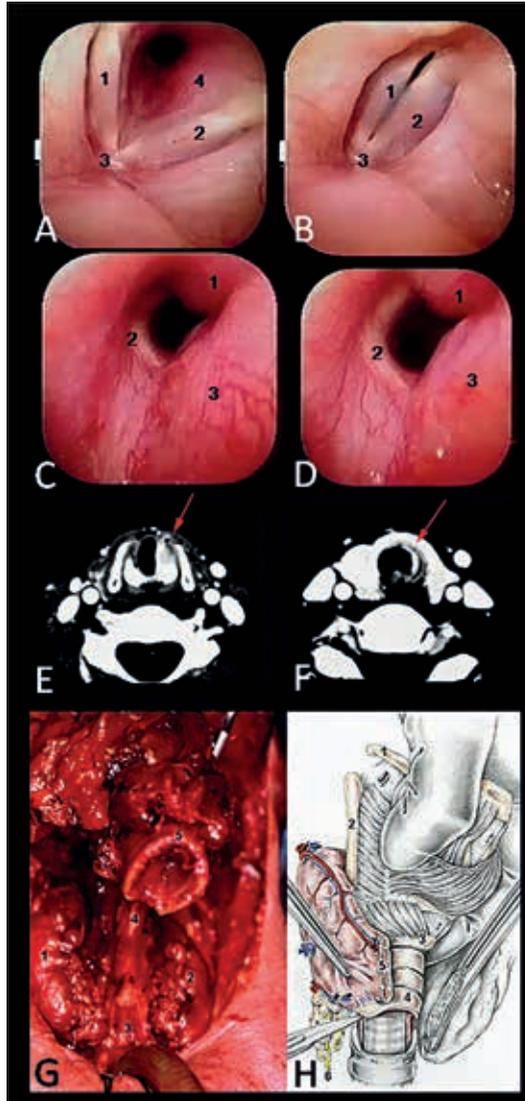


Fig. 2: Paziente 5 (Tabella 1). Laringectomia totale allargata.

A, B. Visione endoscopica della glottide; non fissità delle corde vocali (1 corda vocale destra; corda vocale sinistra; 3 commissura anteriore; tumore ipoglottico). C, D. Visione endoscopica della regione ipoglottica (1 parete posteriore; 2 anello tracheale; 3 tumore). E, F. TC con mezzo di contrasto: il tumore (freccia rossa) coinvolge la cartilagine cricoide ed i tessuti pre-laringei. G. Immagine operatoria (1 lobo tiroideo destro; 2 lobo tiroideo sinistro; 3 esofago cervicale; 4 ipofaringe; 5 anello tracheale). H. Schema operatorio²³ (1 grande corno dello loide; 2 cartilagine tiroide; 3 cricoide; 4 terzo anello tracheale; 5 istmo tiroideo; 6 nervo ricorrente destro).

al momento, il cardine del trattamento dell'ACC laringeo⁸. La letteratura supporta l'efficacia della chirurgia, da sola o in combinazione alla RT postoperatoria, per le lesioni avanzate con fattori prognostici negativi quali l'invasione perineurale o i margini positivi/close^{8,12}.

IL TRATTAMENTO DELLA LARINGE

Considerati gli scarsi risultati ottenuti dagli approcci di preservazione d'organo (chemio-radioterapia), il trattamento più valido è la chirurgia, che, nella maggior parte dei casi, deve essere piuttosto radicale⁸. La LT viene spesso suggerita in letteratura, anche quando, in caso di carcinoma squamoso con simile estensione, una laringectomia conservativa sarebbe stata preferita¹³. Questo è soprattutto dovuto alle particolari vie di diffusione dell'ACC, che si sviluppa nello spessore delle pareti laringee e lungo le strutture nervose^{7,13}. D'altra parte, alcuni autori suggeriscono che una laringectomia parziale sia fattibile in selezionati pazienti, ad esempio in caso di localizzazione sovraglottica¹⁴. Nella nostra esperienza, nell'ACC laringeo, il tipo di approccio chirurgico (conservativo piuttosto che radicale), non ha un impatto sul tasso di recidiva locale e sul tasso di metastasi a distanza. Per questa ragione la nostra politica è quella di eseguire una chirurgia conservativa, laddove possibile, mirata all'estensione della neoplasia, alle condizioni preoperatorie del paziente⁷, ed alla qualità di vita postoperatoria⁸. Il ruolo dei trattamenti adiuvanti non è chiaro. Alcuni autori suggeriscono che i pazienti con ACC laringeo dovrebbero essere sottoposti a RT postoperatoria, riportando buoni tassi di controllo loco-regionale¹⁴. Noi non sottoponiamo di routine a RT postoperatoria i nostri pazienti affetti da ACC laringeo, dal momento che riteniamo che tale istotipo non risponda al trattamento radiante, così come la maggior parte dei tumori salivari¹⁵.

LA GESTIONE DEL COLLO

Dal momento che l'incidenza di metastasi laterocervicali riportata per l'ACC del distretto testa-collo è bassa (6-10%)¹⁶, lo svuotamento elettivo del collo non è generalmente raccomandato per l'ACC della laringe^{2,17,18}. Noi suggeriamo un svuotamento laterocervicale in caso di evidenza clinica e/o radiologica di linfonodi laterocervicali patologici. Lo svuotamento dei linfonodi periricorrenziali è mandatorio in caso di localizzazioni ipoglottiche di ACC. Nella presente coorte di pazienti, uno svuotamento laterocervicale selettivo è stato eseguito in un paziente con ACC sovraglottico ed in 3 pazienti con evidenza clinica di linfoadenomegalie periricorrenziali, ma la presenza di metastasi linfonodali è stata confermata patologicamente solo in 2 casi.

Questo rilievo è supportato da altre esperienze, come riportato da Liu e colleghi, che trovarono iperplasia reattiva senza segni di metastasi di ACC all'esame anatomico-patologico in 4 casi della loro serie, i quali erano stati sottoposti a svuotamento laterocervicale per linfonodi laterocervicali clinicamente positivi¹⁴.

PROGNOSI

In letteratura la prognosi dell'ACC è generalmente considerata scadente se paragonata a quella del carcinoma squamocellulare della stessa sede e stadiazione¹⁹. Il comportamento biologico dell'ACC della laringe si ritiene essere analogo a quello dell'ACC di altre sedi del distretto testa-collo, con un lungo periodo di sopravvivenza, patologia ricorrente e frequente sviluppo di metastasi a distanza²⁰. La letteratura riporta una sopravvivenza a 5 anni generalmente superiore al 60%^{14,20,21}. Tuttavia, considerato l'elevato tasso di metastasi a distanza, che possono occorrere fino ad oltre 10 anni dopo il trattamento, la maggior parte degli autori suggeriscono un lungo periodo di follow-up, di almeno 10 anni, ma pochi studi presentano periodi di follow-up di tale lunghezza. La nostra coorte di pazienti è relativamente "giovane" e 2 di loro non hanno raggiunto i 2 anni di follow-up, ma erano tutti vivi e liberi da malattia all'ultimo controllo. Nella nostra esperienza, nessun paziente ha presentato recidiva di malattia dopo approccio chirurgico primario (controllo locale: 100%), e tutti erano vivi e liberi da malattia all'ultimo controllo (sopravvivenza globale e malattia-specifica: 100%).

Considerando i fattori prognostici, nella nostra serie di pazienti, un'invasione perineurale ed un interessamento dei margini chirurgici sono occorsi in 5 e 4 pazienti (62% e 50%), rispettivamente. Sebbene l'invasione perineurale sia caratteristica dell'ACC, l'invasione del nervo laringeo ricorrente è stata raramente descritta²². Nella presente casistica, nessun paziente con evidenza di invasione perineurale all'esame istologico definitivo, ha presentato recidiva di malattia e lo stesso si è verificato anche nei pazienti con presenza di patologia a ridosso dei margini di resezione. La predilezione dell'ACC per una diffusione sottomucosa, può rendere ragione dell'alta incidenza di margini positivi negli specimen chirurgici²¹. Nella nostra esperienza, l'exeresi della neoformazione deve essere condotta su margini macroscopicamente liberi da malattia e, in caso di procedure conservative, l'analisi al congelatore dei margini di resezione è mandatorio. Ciononostante, in caso di ACC della laringe, il riscontro patologico di margini chirurgici close/positivi non è infrequente, ma, in casi selezionati, una politica osservazionale con un follow-up stretto può essere una valida alternativa alla LT, considerata la bassa aggressività di questo tumore.

Conclusioni

L'ACC laringeo è estremamente raro ed il suo trattamento non è standardizzato. Nella nostra esperienza, il tipo di approccio chirurgico (conservativo piuttosto che radicale) non ha un impatto sul controllo locale e sul tasso di metastasi a distanza. Nella nostra casistica sei pazienti (75%) sono stati sottoposti a laringectomia parziale e tutti erano vivi e liberi da malattia all'ultimo controllo, sebbene in un caso si sia ricorso ad una LT per disfagia. Una LGI dovrebbe essere presa in considerazione in caso di limitate localizzazioni ipoglottiche. In caso di patologia con diffusione extra-laringea ed estesa invasione tracheale, una LT allargata dovrebbe essere preferita. Nella nostra coorte di pazienti si sono osservati un controllo locale, ed una sopravvivenza globale e malattia-specifica del 100%. I nostri risultati suggeriscono che l'approccio chirurgico alla laringe dovrebbe essere il più conservativo possibile, e che la prognosi dell'ACC laringeo potrebbe essere meno scadente rispetto ad altre localizzazioni di ACC nel distretto testa-collo. Le metastasi laterocervicali sono piuttosto inusuali, e lo svuotamento profilattico del collo non è raccomandato. D'altra parte, in caso di sospetto clinico-radiologico di linfonodi positivi, uno svuotamento laterocervicale (esteso alle catene peri-ricorrenziali) va eseguito, in particolare in caso di patologia ipoglottica. Considerata la lenta crescita che caratterizza questa patologia, con una lunga aspettativa di vita, noi suggeriamo di bilanciare gli obiettivi del trattamento alla qualità di vita del paziente.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano la casa editrice Springer, per la concessione di alcune delle immagini utilizzate nel presente manoscritto (1E,1G,2H)²³.

Bibliografia

1. Batsakis JG, Luna MA, El-Naggar AK. Nonsquamous carcinomas of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992;101:1024-6.
2. Ganly I, Patel SG, Coleman M, et al. Malignant minor salivary gland tumors of the larynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:767-770.
3. Nassar VH, Bridger GP. Topography of the laryngeal mucous glands. *Arch Otolaryngol* 1971;94:490-8.
4. Dexeuble P, Huth J, Rebufy M, et al. Carcinome adénoïde kystique du larynx. A propos de deux cas. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2003;120:244-8.
5. Haddad RI, Posner MR, Busse PM, et al. Chemoradiotherapy for adenoid cystic carcinoma: preliminary results of an organ sparing approach. *Am J Clin Oncol*. 2006;29(2):153-7.
6. Nielsen TK, Bjørndal K, Krogdahl A, et al. Salivary gland carcinomas of the larynx: a national study in Denmark. *Auris Nasus Larynx* 2012;39(6):611-4.
7. Lucioni M, Marioni G, Libera DD, et al. Treatment of unusual or rare laryngeal nonsquamous primary malignancies: radical (total/extended total laryngectomy) or conservative surgery? *Am J Otolaryngol* 2008;29(2):106-12.
8. Serafini I, Lucioni M, Bittesini L, et al. Treatment of laryngeal adenoid cystic carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1991;11(1):13-24.
9. Laurie SA, Licitra L. Systemic therapy in the palliative management of advanced salivary gland cancers. *J Clin Oncol* 2006;24:2673-8.
10. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. editors. *TNM Classification of Malignant Tumors*. Seventh edition. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
11. Succo G, Peretti G, Piazza C, et al. Open partial horizontal laryngectomies: a proposal for classification by the working committee on nomenclature of the European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(9):2489-96.
12. Testa D, Guerra G, Conzo G, et al. Glottic-Subglottic adenoid cystic carcinoma. A case report and review of the literature. *BMC Surg* 2013;13 Suppl 2:S48.
13. Whiker JH, Neel HB, Weiland LH, et al. Adenocarcinoma of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1974;83:487-90.
14. Liu W, Chen X. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: a report of six cases with review of the literature. *Acta Otolaryngol*. 2015 Mar 6:1-5. [Epub ahead of print]
15. Battermann JJ, Breur K, Hart GA, et al. Observationson pulmonary metastases in patients after single doses and multiplefractions of fast neutrons and cobalt-60 gamma rays. *Eur J Cancer* 1981;17:539-48.
16. Amit M, Na'ara S, Sharma K, et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: an international collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22(4):1353-9.
17. Tewfik TL, Nocick WH, Schipper HM. Adenoid cystic carcinoma of the larynx. *J Otolaryngol* 1983;12:151-4.
18. Ferlito A, Barnes L, Myers EN. Neck dissection for laryngeal adenoid cystic carcinoma: is it indicated? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:227-8.

19. Zhang M, Li KN, Li C, et al. Malignant minor salivary gland carcinomas of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2014;76(4):222-6.
20. Moukarbel RV, Goldstein DP, O'Sullivan B, et al. Adenoid cystic carcinoma of the larynx: a 40-year experience. *Head Neck* 2008;30:919-24.
21. Alavi S, Namazie A, Calcaterra TC, et al. Glandular carcinoma of the larynx: the UCLA experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:485-9.
22. Hogg RP, Kuo MJ, Olliff J, et al. Invasion of the recurrent laryngeal nerve by adenoid cystic carcinoma. An unusual cause of true vocal fold paralysis. *J Laryngol Otol* 1999;113:260-2.
23. Lucioni M. *Practical Guide to Neck Dissection. Focusing on the Larynx*. Second edition. Springer; 2013.

TRATTAMENTO DEL CARCINOMA ADENOIDE CISTICO NASO-SINUSALE (ACC) A SEDE MASCELLARE

R. Accorona, D. Mattavelli, D. Lombardi, P. Nicolai

Introduzione ed epidemiologia

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è un tumore raro che rappresenta dal 3 al 5% dei tumori maligni della testa e del collo e il 10% dei tumori maligni delle ghiandole salivari.^{1,2,3,4} Il tumore può insorgere sia dalle ghiandole salivari maggiori che da quelle minori; parotide e palato duro sono rispettivamente le sedi anatomiche di origine più frequenti.^{1,5,6,7}

Nei lavori pubblicati in letteratura sull'ACC è difficile estrapolare dati specifici per le due sottosedi, complesso naso-etmoidale e seno mascellare. Inoltre, a causa della contiguità delle due sedi anatomiche e del possibile coinvolgimento di strutture anatomiche comuni ad entrambe, l'ACC e quello del rinofaringe sono spesso analizzati insieme, il che contribuisce ulteriormente a rendere eterogenei i dati disponibili. Di conseguenza anche i risultati presentati a seguire sono inerenti l'ACC della testa e del collo in generale e, quando specificato, l'ACC; unicamente la parte inerente il trattamento è specifica per l'ACC con sottosede mascellare.

In linea di massima, le ghiandole salivari minori sono affette in oltre il 60% dei casi e la sede più frequentemente coinvolta è il palato duro (70%) seguito dal tratto naso-sinusale (20%).^{8,9}

Nel tratto naso-sinusale il seno mascellare rappresenta la sede di insorgenza più comune (46-63%), seguita dalla cavità nasale (20-30%), dal complesso etmoidale (10%) e dallo sfenoide (5%), mentre il rinofaringe è interessato nel 20% dei casi.^{6,8,10,11}

Pattern di crescita ed invasione locale

L'ACC è caratterizzato da una crescita lenta ed indolente, da una limitata tendenza alla metastatizzazione linfonodale, da un'elevata propensione alla diffusione perineurale, sottomucosa e subperiosteale e da un elevato rischio di metastasi a distanza. Le specifiche modalità di invasione di questo tumore sono responsabili della discrepanza fra estensione locale descritta all'imaging preoperatorio e quanto riscontrato intraoperatoriamente.

Una delle modalità tipiche di crescita dell'ACC è la diffusione perineurale, riscontrata in oltre il 50% dei casi.^{12,13} In una recedente analisi di Amit et al.¹⁴ è stato evidenziato come non sia la semplice diffusione perineurale bensì l'invasione intraneurale (dimostrata alla valutazione istopatologica) a rivestire un significato prognostico indipendente sia per la sopravvivenza globale (OS) che per la sopravvivenza specifica per malattia (DSS). Il distretto naso-sinusale è caratterizzato da un'elevata complessità anatomica e dalla prossimità con strutture vitali (fossa cranica anteriore e media, contenuto orbitario) con le quali esistono numerose potenziali vie di diffusione (forami, nervi, vasi). La possibilità di diffusione del tumore dal tratto naso-sinusale al contenuto della cavità cranica e/o orbitaria può avvenire direttamente o attraverso spazi anatomici come la fossa pterigopalatina ed infratemporale che sono crocevia di numerose ed importanti strutture nervose e vascolari. Da questi spazi, attraverso la crescita lungo tronchi nervosi (V1, il nervo ottico, i nervi oculomotori attraverso la fessura orbitaria superiore; V2, V3, il nervo vidiano e la fessura orbitaria inferiore) l'ACC può estendersi al seno cavernoso, alla dura madre, al parenchima cerebrale mediante la diffusione perineurale retrograda, mentre i tessuti molli della guancia, la cavità orale e la mandibola possono essere invasi tramite la diffusione anterograda. Una via di diffusione meno frequente è quella attraverso il nervo facciale che viene raggiunto con il coinvolgimento del nervo grande petroso superficiale. Infine, grazie alla permeazione ossea diretta a carico del basi-cranio, il tumore può estendersi anche al canale dell'arteria carotide interna (ACI).

Nel distretto naso-sinusale la pauci-sintomaticità delle lesioni associata alla presenza di plurime vie di diffusione sono le cause principali di un altro aspetto peculiare dell'ACC, la diagnosi tardiva ed in stadio avanzato che si riscontra in una percentuale rilevante di pazienti (68-76% di T3-T4 e 64-80% di tumori in stadio IV).^{6,8,11,13,15,16} Il pattern di crescita specifico, con diffusione microscopica lungo piani sottomucosi/sottoperiosteali e lungo i nervi, è inoltre alla base della difficoltà di ottenere margini chirurgici indenni.

Trattamento chirurgico dell'ACC del seno mascellare

Il cardine del trattamento dell'ACC è la chirurgia seguita da trattamento radioterapico (RT) adiuvante.^{8,16,17,18}

In accordo con la meta-analisi di Amit et al. su 99 pazienti con ACC reclutati in 9 centri oncologici di terzo livello, il 28% dei pazienti è stato sottoposto a sola chirurgia, il 48% a chirurgia + RT o chemio-RT adiuvante e il 24% a chemo-RT primaria.¹³

In caso di ACC del palato duro o del seno mascellare i diversi tipi di maxillectomia costituiscono l'intervento chirurgico di prima scelta,² mentre l'approccio endoscopico è riservato ai casi, peraltro eccezionalmente rari, limitati alla parete mediale del seno mascellare. La scelta del tipo di maxillectomia deve essere modulata sulla base della RM preoperatoria e dei reperti intraoperatori (es., il coinvolgimento rilevato all'esame istologico estemporaneo di strutture apparentemente indenni). In caso di evidenza o sospetto di diffusione perineurale pre od intraoperatoria e/o di diretto coinvolgimento neoplastico, il contenuto delle fosse pterigopalatina ed infratemporale va asportato. I nervi a rischio (i.e. V2, V3, vidiano, palatino maggiore, ecc.) devono essere valutati con esame istologico estemporaneo ed eventualmente resecati fino ad arrivare al tratto di nervo non coinvolto. In caso di lesioni a contatto o infiltranti la base cranica media o anteriore, può essere richiesta anche la resezione durale con successiva plastica di riparazione, preferibilmente con materiale autologo.

La maxillectomia inferiore viene effettuata solo sporadicamente per tumori limitati al processo alveolare, in stadio precoce, senza evidenza di diffusione perineurale ed estensione alla fossa pterigo-mascellare. Come già specificato, l'ACC del seno mascellare si presenta spesso in stadio avanzato alla diagnosi: questo rende conto della necessità di effettuare molto più frequentemente una maxillectomia subtotale o totale, radicale o radicale estesa con eventuale sacrificio del contenuto orbitario (*exenteratio orbitae*).

Le maxillectomie inferiori o subtotali possono essere condotte con approccio puramente transorale o mediante degloving, a seconda dell'estensione supero-mediale della resezione. Per la maxillectomia radicale o, a maggior ragione, per gli interventi estesi al contenuto orbitario, all'osso zigomatico, agli spazi retro-mascellari è preferibile ricorrere ad una rinentomia laterale associata alla demanda a labiotomia superiore. L'*exenteratio orbitae*, per le gravissime ricadute in termini estetici e funzionali che questa demolizione comporta, va eseguita in presenza di una macroscopica estensione neoplastica attraverso la periorbita al contenuto orbitario.

Ricostruzione

Gli obiettivi della ricostruzione sono molteplici:

1. separare il distretto naso-sinusale dalla cavità orale,
2. permettere la riabilitazione protesica dentale,
3. ripristinare lo spessore dei tessuti molli e/o ossei del terzo medio

della faccia al fine di supportare il contenuto orbitario e di ristabilire il corretto profilo del volto,

4. separare il tratto naso-sinusale dalla cavità cranica,
5. riempire la cavità orbitaria in caso di exenteratio orbitae o eventualmente supportare un'epitesi orbitaria.

Per la gestione del difetto chirurgico possono essere utilizzate protesi (otturatori ed epitesi), lembi pedunculati o lembi liberi. La selezione della metodica di ricostruzione deve tenere conto dell'età, delle comorbidità e delle aspettative del paziente nonché dell'estensione della lesione e della sua prognosi. In accordo con la classificazione di Okay per i difetti chirurgici dopo maxillectomia,¹⁹ in caso di difetti di piccole dimensioni (classe Ia e Ib) la ricostruzione contempla per lo più l'utilizzo di otturatori o del lembo pedunculato di bolla di Bichat. In caso di difetti di classe II e III, le opzioni ricostruttive includono: l'utilizzo di otturatore o di lembo pedunculato di muscolo temporale. In caso di resezioni più complesse (classe II e III z, f, zf) l'utilizzo di lembi liberi osteomuscolari od osteomuscolocutanei di fibula, cresta iliaca, o punta di scapola permettono di ottenere buoni risultati funzionali ed estetici.^{20,21,22}

In caso di maxillectomia radicale allargata all'orbita, la ricostruzione può essere ottenuta utilizzando lembi liberi di retto dell'addome o anterolaterale di coscia o utilizzando uno dei lembi osteomuscolari od osteomuscolocutanei menzionati in precedenza, associati con epitesi orbitaria.^{21,23,24}

Coinvolgimento linfonodale

L'ACC è caratterizzato da una bassa probabilità di diffusione linfatica, nonostante l'alto tasso di metastasi a distanza. Amit et al. hanno riportato una prevalenza di metastasi linfonodali variabile tra il 13% e il 29% negli ACC della testa e del collo.^{13,25} Rhee et al. nella loro serie di 35 ACC hanno osservato metastasi linfonodali solo nel 5.7% dei pazienti, mentre Lupinetti et al, in una casistica di 105 casi di ACC, hanno registrato una prevalenza di metastasi linfonodali del 18.1%.^{6,8}

Nell'analisi di Min et al. su 616 ACC della testa e del collo la percentuale di metastasi linfonodali era del 10%. Le sedi anatomiche caratterizzate dal più alto rischio di metastasi a distanza erano la base della lingua, la lingua mobile e il pavimento orale, con una prevalenza rispettivamente del 19%, 17.6% e 15.3%; in caso di tumore del palato duro e del mascellare il coinvolgimento linfonodale è stato osservato in meno del 10% dei casi.²⁶

È opportuno sottolineare che l'ACC è talora caratterizzato dal rischio di diffusione diretta della malattia ai tessuti molli laterocervicali, con un qua-

dro simile a quello di una metastasi linfonodale dal punto di vista clinico ma differente istologicamente in quanto non si osserva presenza di tessuto neoplastico nel contesto del parenchima linfonodale.

La bassa percentuale di metastasi linfonodali occulte sembrerebbe escludere la necessità di uno svuotamento elettivo del collo. A tale riguardo, Amit et al. hanno recentemente condotto uno studio retrospettivo multicentrico su 457 ACC della testa e del collo (321 ACC dalle ghiandole salivari minori), confrontando 2 gruppi omogenei per età, pregressa irradiazione del collo e stato dei margini: il primo con 226 (49%) pazienti sottoposti a svuotamento laterocervicale elettivo, il secondo con 231 (51%) pazienti non trattati elettivamente sul collo. L'incidenza media di metastasi occulte è stata del 17% (22% dal cavo orale, 17% dal tratto naso-sinusali, con netta prevalenza del seno mascellare); nonostante questi risultati, non è stata riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa in termini di OS e DFS nei due gruppi di pazienti.²⁵ Questi risultati confermano che il trattamento chirurgico elettivo del collo non è raccomandato in caso di ACC.

In caso di metastasi clinicamente evidenti, sia alla presentazione clinica che durante il follow-up, l'esecuzione di uno svuotamento del collo radicale modificato o radicale classico (livelli I-V), modulato sulla base delle caratteristiche e del numero di metastasi linfonodali, diventa invece obbligatorio.

Trattamento adiuvante

Il ruolo del trattamento adiuvante in forma di RT o chemio-RT è tuttora controverso. In molti importanti studi la chirurgia con radioterapia postoperatoria viene raccomandata come lo schema di trattamento che garantisce migliori risultati in termini di DSS rispetto ad altre modalità,^{6,8,27} mentre in altri lavori la RT adiuvante non ha comportato un significativo miglioramento della prognosi dei pazienti.^{13,28,29}

In linea di massima le indicazioni per la RT adiuvante sono: margini chirurgici coinvolti, evidenza istopatologica di diffusione perineurale, elevata categoria di T (T3/T4) e/o presenza di metastasi linfonodali.³⁰

Secondo l'esperienza del Dipartimento di Radioterapia Oncologica dell'Università di Heidelberg,^{30,31,32,33} nell'ACC la RT con modulazione di intensità (IMRT) associata a boost di ioni di carbonio o la esclusiva terapia con ioni carbonio hanno risultati migliori rispetto alla radioterapia stereotassica a fotoni e rispetto alla IMRT da sola nel trattamento dell'ACC localmente avanzato della testa e del collo. Il trattamento si è rivelato generalmente ben tollerato e senza tossicità acuta inattesa. Il

trattamento con protoni e con ioni carbonio come terapia in modalità singola con intento radicale per ACC della testa e del collo è stato descritto anche da Takagi et al. In una coorte di 80 pazienti non precedentemente trattati gli Autori hanno riscontrato un tasso di controllo locale e una OS rispettivamente del 75% e il 65%, senza differenze significative tra le due tecniche.³⁴

Anche l'utilizzo della chemioterapia (CHT) in associazione a RT o in caso di malattia avanzata metastatica è argomento controversie. Secondo il lavoro di Gondikvar et al.,³⁵ la CHT con agenti singoli o combinati trova ad oggi scarse indicazioni nel trattamento dell'ACC, poiché la crescita indolente del tumore conduce ad percentuali di risposta insoddisfacenti.

Trattamento della recidiva locale

Il trattamento della recidiva locale nell'ACC rimane un argomento complesso e dibattuto. Il tasso di recidiva locale nei diversi studi è compreso fra il 30 e il 53% e il tempo di insorgenza della recidiva dopo il trattamento primario varia tra 51 e 64 mesi,^{6,8,10} anche se occasionalmente le recidive possono comparire più tardivamente.

La chirurgia di salvataggio, qualora attuabile, resta la scelta migliore, ma la percentuale di recidive isolate resecabili è piuttosto bassa, con valori che oscillano tra il 10% e il 56%.^{36,37,38} La presenza di piccole metastasi a distanza, soprattutto a livello polmonare, non necessariamente esclude il trattamento di una recidiva locale perché è dimostrato che i pazienti possono sopravvivere con metastasi fino anche a 20 anni dal trattamento primario.³⁹

Anche la re-irradiazione da sola o in combinazione con la resezione chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione per il trattamento di una recidiva locale. Jensen et al. hanno valutato 52 pazienti con recidiva non resecabile di ACC trattati con re-irradiazione con ioni carbonio. Nella serie il sito più colpito è stato il tratto naso-sinusale (36%). Con un follow-up mediano di 14 mesi, il controllo locale e il controllo a distanza sono risultati del 70,3% e 72,6%, rispettivamente, con una percentuale di risposta del 56,6%.⁴⁰

Prognosi

L'ACC della testa e del collo è caratterizzato da un elevato rischio di recidiva (39.8% - 77%),^{3,10,36,41,42,43} con netta preponderanza di ripresa di malattia locale e/o a distanza mentre il rischio di fallimento regionale

è molto inferiore. La recidiva di malattia può insorgere anche decenni dopo il trattamento del tumore primitivo. La sede più frequente di localizzazione metastatica è il polmone mentre altri organi (fegato, osso, cervello) sono meno frequentemente coinvolti.¹³ Le metastasi a polmoni e fegato sono associate ad una prognosi migliore (50% di mortalità a 4 anni), rispetto a metastasi ossee e cerebrali (tasso di mortalità dal 70% al 100% a 1 anno).^{4,10,45} Le recidive tardive, sia locali che a distanza, rendono indispensabile la prosecuzione del follow-up, teoricamente per tutta la vita del paziente; il peculiare timing delle recidive si traduce in valori di sopravvivenza che tendono a diminuire progressivamente per almeno 15 anni dal trattamento del tumore primitivo. Amit et al., in una metanalisi sull'ACC della testa e del collo, hanno evidenziato che la OS media a 5 anni è del 62% (range 25-81%), la DSS del 67% (range 40-86%) e la DFS del 43% (range 20-69%).¹⁰ I dati specifici per la sede naso-sinusale sottolineano il netto calo di DFS e OS dai 5 ai 10 anni (Tab. 1). Per quanto riguarda i dati relativi alla singola sottosede del palato duro in letteratura solo Li et al. hanno riportato una specifica esperienza sull'ACC con questa localizzazione, evidenziando una OS, RFS e DSS a 5 e 10 rispettivamente del 74% e 52%, 56% e 34%, 71% e 54%.⁴⁶ I fattori prognostici analizzati sono molteplici negli studi presenti in letteratura e risulta difficile estrapolare dati riguardanti una singola sottosede come il seno mascellare. Considerando complessivamente l'ACC della

Autore (anno)	Numero di pazienti	DFS 5 anni	DFS 10 anni	OS 5 anni	OS a 10 anni
Tran et al. (1989)	24	-	-	82%	50%
Harrison et al. (1998)	49	-	-	53%	24%
Wiseman et al. (2002)	35	-	-	65%	55%
Gomez et al. (2008)	110 (30)*	76%	40%	87%	65%
Oplatek et al. (2009)	113 (35)*	-	-	78%	55%
Wei et al. (2009)	40	44.2%	23%	76.9%	61.6%
Michel et al. (2013)	11	41%	18%	64%	35%

*Serie con dati su tutte le sottosedì; viene specificato fra parentesi il numero di pazienti con ACC.

Tab. 1: Risultati in termini di DFS e OS a 5 e 10 anni negli studi interenti ACC.

testa e del collo, i fattori prognostici che sono risultati maggiormente significativi si sono rivelati: la sede di insorgenza del tumore, la presenza di margini positivi, l'età maggiore di 70 anni, l'invasione della base cranica, lo stadio IV, la classificazione pT4, il tipo istologico solido e la presenza di metastasi linfonodali.^{4,10,36,41}

Conclusioni

In sintesi, l'ACC è una malattia di difficile gestione. A causa del particolare sito anatomico e delle peculiari caratteristiche biologiche del tumore, la diagnosi risulta ancor oggi tardiva. Malgrado alcuni problemi legati alla scelta del trattamento rimangano oggetto di controversia, ogni volta che l'ACC è resecabile in margini macroscopicamente sani, l'intervento chirurgico con RT adiuvante rappresenta il cardine del trattamento. A causa del rischio di recidiva locale e a distanza, nella pianificazione del trattamento è importante effettuare un'attenta revisione delle immagini radiologiche con un radiologo esperto, con particolare attenzione agli specifici pattern di diffusione e discutere con il paziente i pro e contro di una chirurgia aggressiva. Al momento dell'intervento è fondamentale il controllo dei margini mediante esame istologico estemporaneo sia nelle aree apparentemente coinvolte all'imaging, sia in quelle che possono apparire non coinvolte, ma che per la natura del tumore, potrebbero essere microscopicamente interessate. Infine, in caso di tumore localmente avanzato con l'impossibilità di ottenere una resezione in margini macroscopicamente sani, l'alternativa non chirurgica con RT (ioni carbonio) andrebbe sempre presa in considerazione in una discussione multidisciplinare caso per caso.

Bibliografia

1. Kim KH, Sung MW, Chung PS, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:721-726.
2. Li Q, Xu T, Gao JM, et al. Surgery alone provides long-term survival rates comparable to those of surgery plus postoperative radiotherapy for patients with adenoid cystic carcinoma of the palate. *Oral Oncol* 2011;47:170-173.
3. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, et al. Clinicopathologic predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: A single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck* 2014;36:1705-1711.
4. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncol.* 2015;51:652-661.
5. Jones AS. Adenoid Cystic Carcinoma of the head and neck. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1997;22:434-443.
6. Rhee CS, Won TB, Lee CH, et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the sinonasal tract: treatment results. *Laryngoscope* 2006;116:982-986.
7. Sanghvi S, Patel NR, Kalyoussef E, Baredes S, Eloy JA. Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma: Comprehensive analysis of incidence and survival from 1973 to 2009. *Laryngoscope* 2013;123:1592-1597.
8. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD. Sinonasal Adenoid Cystic Carcinoma: The M. D. Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 2007;110:2726-2731.
9. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973-2007 Surveillance, Epidemiology, and End Results data. *Cancer* 2012;118:4444-4451.
10. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K et al. Adenoid Cystic Carcinoma of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses: A Meta-Analysis. *J Neurol Surg B Skull Base* 2013;75:118-125.
11. Seong SY, Hyun DW, Kim YS et al. Treatment outcomes of sinonasal adenoid cystic carcinoma: 30 cases from a single institution. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:171-175.
12. Gil Z, Carlson DL, Gupta A et al. Patterns and incidence of neural invasion in patients with cancers of the paranasal sinuses. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:173-179.
13. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, et al. Analysis of failure in patients with adenoid cystic carcinoma of the head and neck. An international collaborative study. *Head Neck* 2014;36:998-1004.
14. Amit M, Binenbaum Y, Trejo-Leider L, et al. International collaborative validation of intraneural invasion as a prognostic marker in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37:1038-1045.
15. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, Goepfert H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:149-52.
16. Pitman KT, Prokopakis EP, Aydogan B et al. The role of skull base surgery for the treatment of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract. *Head Neck* 1999;21:402-407.

17. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1242-1249.
18. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2012;33:510-8.
19. Okay DJ, Genden E, Buchbinder D, et al. Prosthodontic guidelines for surgical reconstruction of the maxilla: a classification system of defects. *J Prosthet Dent* 2001;86:352-363.
20. Gender EM, Wallace D, Buchbinder D, et al. Iliac crest internal oblique osteomuscolocutaneous free flap reconstruction of the postablative palatomaxillary defect. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:854-861.
21. Piazza C, Paderno A, Taglietti V, et al. Evolution of complex palatomaxillary reconstruction: the scapular angle osteomuscular free flap. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21:95-103.
22. Fan S, Wang YY, Wu DH, et al. Intraoral lining with the fibular osteomyofascial flap without a skin paddle during maxillary and mandibular reconstruction. *Head Neck*. 2015 Apr 27. doi: 10.1002/hed.24109. [Epub ahead of print]
23. Bianchi B, Bertolini F, Ferrari S, et al. Maxillary reconstruction using rectus abdominis free flap and bone grafts. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2006;44:526-530.
24. Joseph ST, Thankappan K, Mathew J et al. Defect components and reconstructive options in composite orbitomaxillary defects with orbital exenteration. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72:1869.
25. Amit M, Na'ara S, Sharma K, et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: an international collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1353-1359.
26. Min R, Siyi L, Wenjun Y, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:952-957.
27. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, et al. Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review. *Cancer* 2001;92:3012-3029.
28. Garden AS, Weber RS, Morrison WH, Ang KK, Peters LJ. The influence of positive margins and nerve invasion in adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated with surgery and radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:619-26.
29. Silverman DA, Carlson TP, Khuntia D, Bergstrom RT, Saxton J, Esclamado RM. Role for postoperative radiation therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2004;114:1194-1199.
30. Jensen AD, Nikoghosyan A, Hinke A, Debus J, Munter MW. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux® and particle therapy]. *BMC Cancer* 2011;11:70.
31. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Diding B, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338-344.

32. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K. IMRT and carbon ion boost for malignant salivary gland tumors: interim analysis of the COSMIC trial. *BMC Cancer* 2012;12:163.
33. Jensen AD, Nikoghosyan A, Poulakis M. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced head and neck results in superior locoregional control and overall survival. *Cancer*. 2015 Sep 1;121(17):3001-9. doi: 10.1002/cncr.29443. Epub 2015 Jun 4.
34. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 2014;113:364-370.
35. Gondivkar SM, Gadbail AR, Chole R, et al. Adenoid cystic carcinoma: a rare clinical entity and literature review. *Oral Oncol* 2011;47:231-236.
36. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:25-31.
37. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 2005;41:328-335.
38. Erovic BM, Schopper C, Pammer J. Multimodal treatment of patients with minor salivary gland cancer in the case of recurrent disease. *Head Neck* 2010;32:1167-1172.
39. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:127-132.
40. Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, et al. Re-irradiation of adenoid cystic carcinoma: analysis and evaluation of outcome in 52 consecutive patients treated with raster-scanned carbon ion therapy. *Radiother Oncol* 2015;114:182-188.
41. van Weert S1, Bloemena E, van der Waal I, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol* 2013;49:824-829.
42. Oplatek A1, Ozer E, Agrawal A, et al. Patterns of recurrence and survival of head and neck adenoid cystic carcinoma after definitive resection. *Laryngoscope* 2010;120:65-70.
43. Shen C, Xu T, Huang C, et al. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol* 2012;48:445-449.
44. Michel J, Fakhry N, Santini L. Sinonasal adenoid cystic carcinomas: clinical outcomes and predictive factors. *Int Oral Maxillofac Surg* 2013;42:153-157.
45. Zhang CY, Hui R, Han J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: clinicopathologic analysis of 218 cases in a Chinese population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:368-375.
46. Li Q, Zhang XR, Liu XK, et al. Long-term treatment outcome of minor salivary gland carcinoma of the hard palate. *Oral Oncol* 2012;48:456-462.

**TERAPIA CHIRURGICA PER VIA ENDOSCOPICA
NELLE LOCALIZZAZIONI PRIMITIVE E NELLE RECIDIVE
DEL CARCINOMA ADENOIDE CISTICO NASOSINUSALE E
DEL BASICRANIO ANTERIORE**

P. Castelnuovo, L. Volpi, A. Karligkiotis, D. Lepera, M. Bignami

Il Carcinoma Adenoide Cistico è un tumore aggressivo caratterizzato da una crescita lenta, con invasione insidiosa dei tessuti circostanti attraverso la sottomucosa e i piani fibrosi adiacenti alla sede primitiva con possibile infiltrazione ossea¹. Presenta generalmente un decorso clinico spesso asintomatico. Caratteristica fondamentale del Carcinoma Adenoide Cistico è la capacità di diffondere lungo le direttrici nervose maggiori e minori, verso aree distanti dalla sede della neoplasia primitiva (80%) invadendo gli spazi perineurali².

Tra i carcinomi adenoidocistici che colpiscono le ghiandole salivari minori, la sede più frequente è rappresentata dal palato duro (circa 70%), seguita dal tratto nasosinusale (circa 20%)^{2,3}. A livello del tratto sinonasale il sito più comune è rappresentato dal seno mascellare (46-63%), seguito dalla fossa nasale (20%), complesso etmoidale (10%), sfenoide (5%) e rinofaringe (20%)^{3,4,5}.

Il trattamento di scelta per il Carcinoma Adenoide Cistico nasosinusale è rappresentato dalla chirurgia associata o meno alla radioterapia^{3,6}. La possibilità di ottenere margini di resezione liberi da malattia risulta essere più difficoltosa per questo istotipo tumorale rispetto ad altre neoplasie nasosinusalì; ciò è dovuto alla crescita sottomucosa e sottoperiostale oltre alla sua capacità di diffondere lungo le guaine perineurali. Fondamentali risultano essere le biopsie multiple perilesionali inviate al congelatore durante l'intervento chirurgico per ottenere possibili margini liberi. Questo principio è rilevante nel caso del Carcinoma Adenoide Cistico, che potrebbe invadere la fossa pterigomascellare, la fossa infratemporale e lo spazio parafaringeo superiore e diffondere a livello intracranico attraverso il nervo mascellare (V2), il nervo mandibolare (V3) ed il nervo vidiano.

La radioterapia adiuvante è generalmente indicata per le localizzazioni sinonasali con l'intento di trattare i microscopici residui di malattia⁵.

Prima di porre indicazione alla chirurgia endoscopica endonasale è fondamentale effettuare un'accurata selezione dei pazienti affetti da Carcinoma Adenoide Cistico nasosinusale attraverso l'analisi radiologica

dell'estensione della malattia mediante TC, RM con mdc, angio-RM ed angio-TC in casi selezionati valutando sia i rapporti con i vasi maggiori, sia il rischio di eventuali complicanze neuro-vascolari maggiori e la necessità di associare un approccio chirurgico multiportale.

Le possibili applicazioni della tecnica endoscopica endonasale sono differenti: può essere utilizzata a scopo curativo in associazione o meno al trattamento radioterapico; può avere un intento di salvataggio nelle recidive e può avere un intento palliativo nel migliorare la qualità di vita residua del paziente.

L'indicazione principale all'uso della tecnica di resezione endoscopica endonasale è stata inizialmente rappresentata da tumori di piccole dimensioni localizzati centralmente nell'etmoide che venivano asportati in monoblocco.

Nell'ultimo decennio è stato possibile applicare la tecnica endonasale anche al trattamento dei tumori con un'estensione maggiore grazie a quattro fattori fondamentali:

- a. utilizzo di uno strumentario endoscopico dedicato: nuove telecamere HD e 3D, trapani intranasali a stelo lungo, sistemi innovativi di lavaggio delle ottiche, strumenti motorizzati curvi e strumenti chirurgici a doppia curvatura.
- b. tecnica della rimozione mediante “disassembling”: cioè scomposizione della lesione e delle strutture anatomiche circostanti secondo piani oncologici di resezione in frammenti asportabili dalle fosse nasali ed orientabili così da poter essere inviati all'Anatomo-patologo.
- c. esecuzione di biopsie multiple perilesionali che vengono analizzate al criostato: ciò permette di asportare un box chirurgico con margini indenni da malattia.
- d. sviluppo di una manualità maggiore nell'uso dello strumentario endoscopico e standardizzazione della “tecnica a quattro mani” che ha permesso un maggiore controllo del sanguinamento ed una migliore possibilità di resezione tumorale con conseguente minor rischio di complicanze intraoperatorie con notevole riduzione dei tempi chirurgici.

Per utilizzare la tecnica di resezione endoscopica endonasale bisogna rispettare i seguenti criteri di esclusione (Fig. 1):

- coinvolgimento massivo del seno frontale
- coinvolgimento massivo dell'orbita (non il contatto o il coinvolgimento focale)
- coinvolgimento della dura madre con estensione al tetto delle orbite o al seno cavernoso

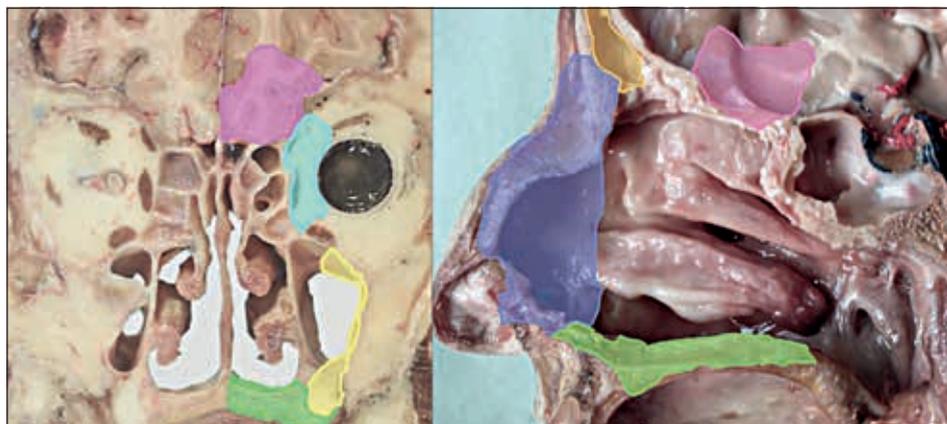


Fig. 1: Criteri di esclusione all'utilizzo della tecnica endoscopica.

- infiltrazione del parenchima cerebrale, coinvolgimento del nervo ottico o dell'arteria carotide interna
- estensione della neoplasia alle pareti del seno mascellare (eccetto la mediale)
- coinvolgimento delle vie lacrimali
- coinvolgimento del palato duro.

La tecnica di resezione endoscopica può essere didatticamente divisa in sei steps successivi che portano ad una graduale asportazione della neoplasia e delle strutture anatomiche che la circondano da vicino, fino ad ottenere la radicalità oncologica (Fig. 2).

1° step: si procede al debulking della massa tumorale mediante strumenti taglienti, strumenti motorizzati quali microdebrider, aspiratori ultrasonici, strumenti angolati o malleabili, per cercare di identificare il possibile sito d'origine e le aree di infiltrazione della lesione. La lesione viene asportata mediante un ordinato disassembling; la resezione en-bloc può essere ottenuta solo in caso di piccoli tumori etmoidali.

2° step: il ramo nasale dell'arteria sfeno-palatina è causticato mediante pinze bipolari. Il vomere viene distaccato dal rostro sfenoidale mediante l'utilizzo di trapani intranasali e viene realizzata un'ampia sfenoidotomia. Per eseguire le incisioni lungo il setto nasale viene utilizzato il laser a diodi che consente così l'asportazione dei 2/3 posteriori del setto. Questi primi 2 steps permettono di ottenere un campo chirurgico più ampio tale da permettere di lavorare simultaneamente a 4 mani ai 2 chirurghi operatori. In particolare il 2° operatore mediante l'utilizzo di aspiratori e strumenti da presa mantiene in condizioni ottimali il campo chirurgico garantendo il controllo del sanguinamento, che rappresenta un limite importante per la chirurgia endoscopica.

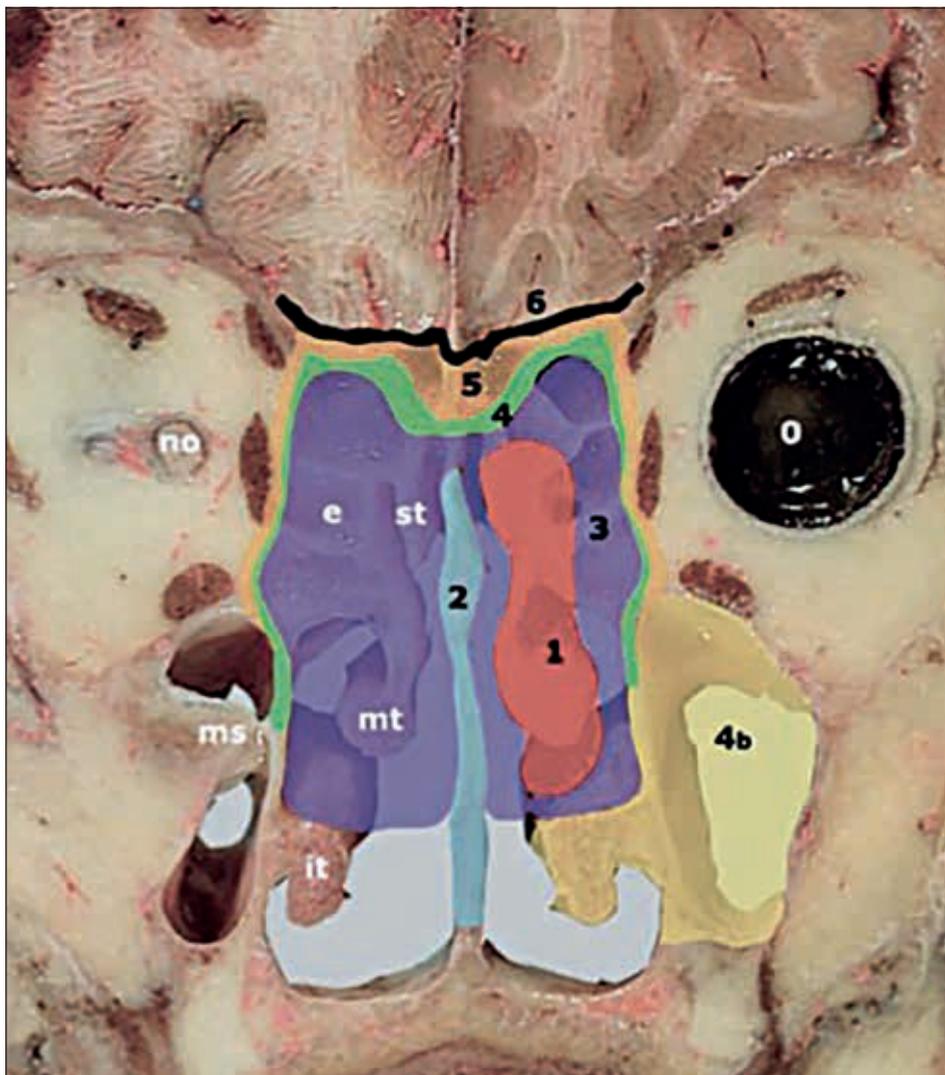


Fig. 2: I sei steps principali della resezione endoscopica con craniectomia transnasale sono rappresentati schematicamente su un preparato anatomico.

3° step: si esegue una senotomia frontale secondo Draf III e successivamente si procede alla dissezione subperiostale del complesso etmoido-sfenoidale (monolaterale o bilaterale) che alla fine viene rimosso per via trans-nasale o trans-orale se di dimensioni cospicue. Se necessario, questo step può includere una maxillectomia mediale e la resezione del dotto naso-lacrimale.

4° step: si procede all'asportazione delle limitanti ossee, incluse la lamina papiracea, il tetto etmoidale con la lamina cribra, in particolar modo quando la mucosa che ricopre tali strutture presenta infiltrazione tumorale.

5° step: le caratteristiche radiologiche o intraoperatorie di ogni sospetto contatto o infiltrazione della dura o della periorbita richiedono la loro resezione e biopsie multiple inviate al criostato per una migliore definizione dei margini di resezione. In caso di infiltrazione della dura è necessaria una resezione della dura stessa ed eventualmente dei bulbi olfattori (Fig. 3). Il limite di resezione posteriore della dura è rappresentato dalla dura del planum sfeno-etmoidale in quanto la presenza del chiasma e dei nervi ottici ne limitano la successiva ricostruzione. È raccomandato effettuare una dissezione dello spazio epidurale con strumenti dedicati prima di aprire la dura. La dissezione dello spazio epidurale rappresenta un punto chiave per la successiva ricostruzione del basicranio anteriore.

6° step: lo step finale è rappresentato dalla ricostruzione del basicranio mediante plastica con tecnica multy-layer utilizzando materiale autologo come la fascia lata o il tratto ileo-tibiale. Vengono posizionati 2 strati underlay, uno intracranico intradurale ed uno intracranico extradurale. Infine viene posizionato un terzo strato overlay extracranico; il tutto viene stabilizzato con colla di fibrina. Tra il primo ed il secondo strato è possibile utilizzare del grasso autologo per evitare la presenza di sottosquadri tra uno strato e l'altro. Innesti liberi cartilaginei o ossei non vengono utilizzati nelle plastiche del basicranio per evitare fenomeni di radionecrosi o infezioni dopo radioterapia adiuvante. Nei casi in cui sia stata preservata la mucosa settale, è invece possibile utilizzare lembi settali peduncolati sui rami nasali dell'arteria sfenoplatina come terzo strato overlay. Non utilizziamo tale lembo settale quando il setto nasale è coinvolto dalla lesione tumorale.

Le complicanze nel trattamento dei tumori maligni nasosinusal e del basicranio riportate in letteratura possono essere divise in cinque gruppi principali: sistemiche (es. sepsi, trombosi venosa profonda), del sistema nervoso centrale (es. meningiti, ascessi cerebrali, pneumoencefalo, danni ai nervi cranici), orbitarie (ematoma orbitario, pneumo-orbita, epifora), vascolari (sanguinamenti dalla carotide interna, sanguinamento nasale dopo stamponamento), fistole rinoliquorali⁷. Nella nostra esperienza nel trattamento del Carcinoma Adenoide Cistico nasosinusale non si sono verificati casi di complicanze maggiori, ma solo 2 casi (3%) di muco-celi frontali in seguito alla stenosi cicatriziale della senotomia frontale secondo Draf III, trattati mediante revisione chirurgica.

L'estensione, la persistenza o la recidiva di malattia in corrispondenza della fossa pterigo-palatina, fossa infratemporale e spazio parafaringeo

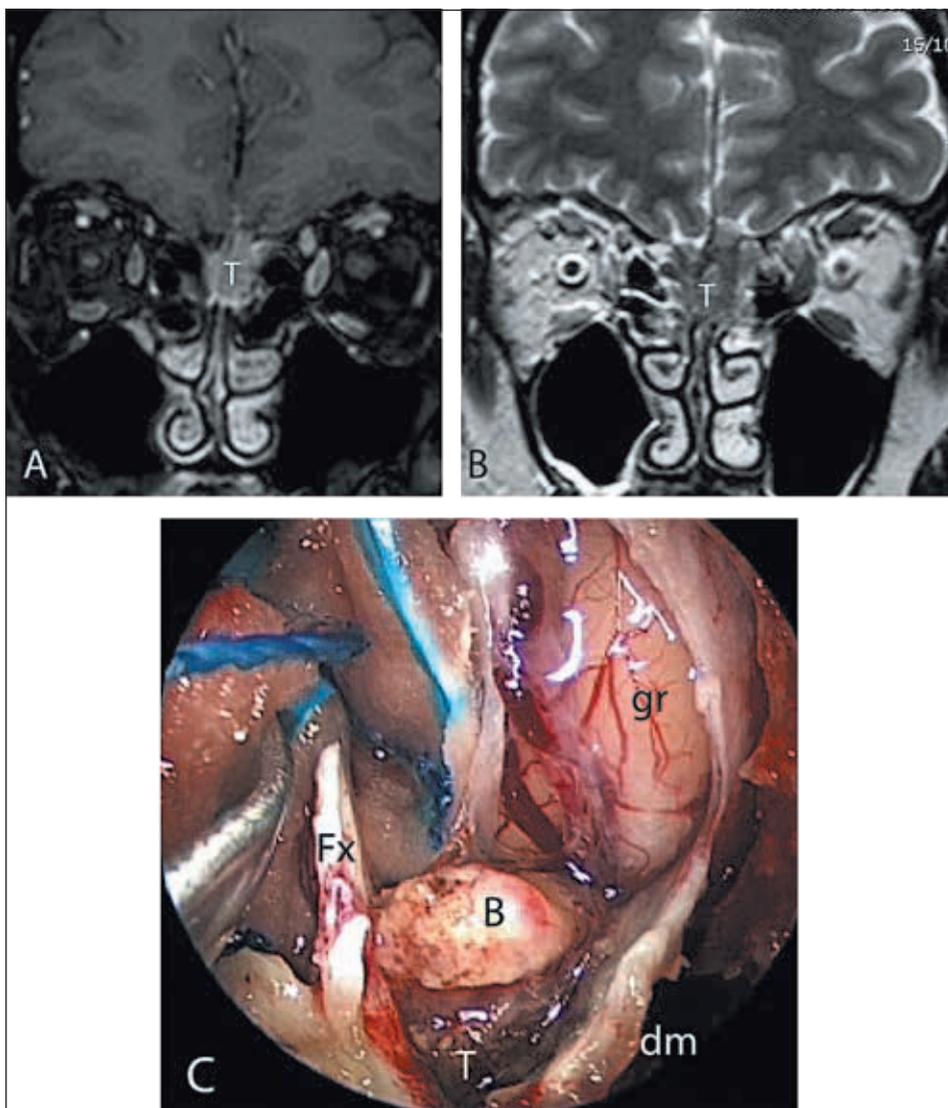


Fig. 3: Carcinoma Adenoide Cistico esteso alla dura madre ed infiltrante il bulbo olfattorio sinistro. Nelle immagini radiologiche si evidenzia come il bulbo olfattorio sinistro sia stato dislocato superiormente dalla neoplasia ed è assente lo spazio liquorale tra bulbo e lobo frontale. Il dato radiologico è stato confermato endoscopicamente, dove si riscontra come la neoplasia abbia superato la dura madre ed infiltrato il bulbo olfattorio di sinistra. Fig. A: RMN Sequenza T1 con gadolinio. Fig. B: RMN Sequenza T2. Fig. C: riscontro intraoperatorio di infiltrazione del bulbo olfattorio. B: bulbo olfattorio. dm: dura madre. Fx: falx cerebri. gr: giro retto. T: tumore.

superiore rappresentano delle criticità, in quanto si tratta di aree difficili da approcciare chirurgicamente. Il trattamento delle neoplasie che originano o si estendono in tale aree presentano difficoltà chirurgiche ed anatomiche dovute al difficile accesso⁸. Diversi approcci tradizionali esterni sono stati descritti (approcci anteriori, supero-laterale, postero-laterale)^{9,10} per garantire l'accesso in tali regioni anatomiche, ma nessuno di questi appare scevro da morbidità trascurabili.

Il concetto principale nel trattamento dei tumori estesi o che recidivano a livello dello spazio parafaringeo è minimizzare la morbidità dell'approccio senza venir meno alla radicalità oncologica. I più comuni approcci esterni sono rappresentati dagli approcci transcervicale, transcervicale-transparotideo con o senza manibulotomia o infratemporali. Tuttavia la maggior parte delle masse dello spazio parafaringeo può essere asportata per via transcervicale o transcervicale-transparotideo^{11,12}, come confermato dal lavoro di Riffat¹³, che mostra come il 48% e 27% dei tumori sono stati asportati rispettivamente con tali approcci. I limiti principali di tali approcci sono legati generalmente ad una non ottimale esposizione della porzione mediale e superiore dello spazio parafaringeo e ad uno spazio di lavoro limitato senza una sufficiente esposizione dei tumori che coinvolgono la base cranica¹⁴. Differenti accorgimenti sono stati introdotti per fornire una migliore esposizione con gli approcci esterni: il processo stiloideo con la relativa muscolatura ed il ventre posteriore del muscolo digastrico possono essere infatti resecati con minima morbidità. Una mandibulotomia è richiesta solo nel 9% dei pazienti e deve essere presa in considerazione in casi di selezionati tumori maligni e recidive, dove un'ampia visione del campo chirurgico è necessaria per la resezione tumorale ed il controllo della carotide¹³. Tra gli approcci esterni, uno tra i più comuni e che consente di approcciare la porzione superiore dello spazio parafaringeo, è quello subtemporale preauricolare infratemporale. Questo approccio è stato per la prima volta descritto da Sekhar¹⁵ e Schramm nel 1987 per esporre il terzo medio del clivus preservando le strutture circostanti. È stato poi adattato per il trattamento dei tumori dello spazio parafaringeo. Sfortunatamente la natura invasiva di questo approccio prevedeva la rimozione del contenuto della fossa infratemporale con resezione del condilo, dell'arteria mascellare e delle pterigoidi. I difetti iatrogeni che ne derivavano potevano determinare limitazioni funzionali e sequele estetiche. Studi recenti basati sulla dissezione anatomica hanno permesso di conoscere e approfondire l'anatomia dello spazio parafaringeo superiore mediante approccio endoscopico endonasale. L'accesso endoscopico transnasale a tale area si ottiene passando attraverso la fossa infratemporale utilizzando la tuba cartilaginea di Eustachio come landmark essenziale che conduce al ginocchio laterale dell'arteria carotide interna¹⁶. Tut-

tavia bisogna considerare i limiti e rischi legati a questo tipo di approccio: in particolare la difficoltà a rimuovere lesioni che si estendono molto in laterale ed il controllo del sanguinamento, in considerazione della presenza dell'arteria carotide interna¹⁷. Infatti tumori che richiedono la manipolazione di questo vaso maggiore potrebbero rappresentare una controindicazione relativa ad un approccio puramente endoscopico¹⁷. In ogni caso la principale caratteristica di un accesso transnasale è quella di fornire al chirurgo un'ulteriore approccio da associare a quelli classici (in particolare quello transcervicale) per cercare di superare i limiti connessi a tali approcci. L'approccio transnasale permette una migliore visualizzazione dello spazio parafaringeo superiore attraverso un corridoio endoscopico mininvasivo senza le morbidity degli approcci esterni. In questa prospettiva un'approccio combinato transnasale-trancervicale consentirebbe in casi selezionati di evitare la mandibulotomia, controllando la porzione più craniale della lesione mediante l'accesso endoscopico e la porzione media ed inferiore mediante l'accesso transcervicale.

Lo sviluppo delle tecniche endoscopiche endonasali ha permesso il trattamento di lesioni estese in queste aree critiche mediante un approccio mini-invasivo riducendone le morbidity.

In caso di localizzazione a livello della fossa pterigo-mascellare (Fig. 4) la tecnica chirurgica step-by-step prevede¹⁸:

1. esposizione del corridoio sinonasale.

Quando il tumore che invade la fossa pterigo-mascellare presenta un'origine etmoido-nasale, la massa vegetante in fossa nasale deve essere asportata attraverso una resezione tipo disassembling ordinato per ottenere un maggiore spazio di lavoro. Talvolta può essere necessario asportare il terzo posteriore del setto nasale per permettere ai due chirurghi di lavorare simultaneamente a 4 mani attraverso le 2 fosse nasali.

2. Identificazione dei landmark chirurgici anatomici.

Dopo aver eseguito un'etmoido-sfenoidotomia, un'ampia antrostomia media, viene identificata, cauterizzata e sezionata l'arteria sfeno-palatina per esporre il forame sfeno-palatino, localizzato appena dietro la cresta etmoidale dell'osso palatino. Il forame sfeno-palatino e la prominente del nervo infrorbitario in corrispondenza del tetto del seno mascellare rappresentano importanti landmark anatomici. Il ganglio sfeno-palatino insieme al nervo vidiano e nervo mascellare sono situati superiormente ad un piano orizzontale passante per il forame sfeno-palatino; i nervi palatini sono situati inferiormente.

3. Apertura della finestra chirurgica.

L'approccio chirurgico dovrebbe essere modulato a seconda dell'estensione nella fossa pterigo-mascellare. Quando la lesione

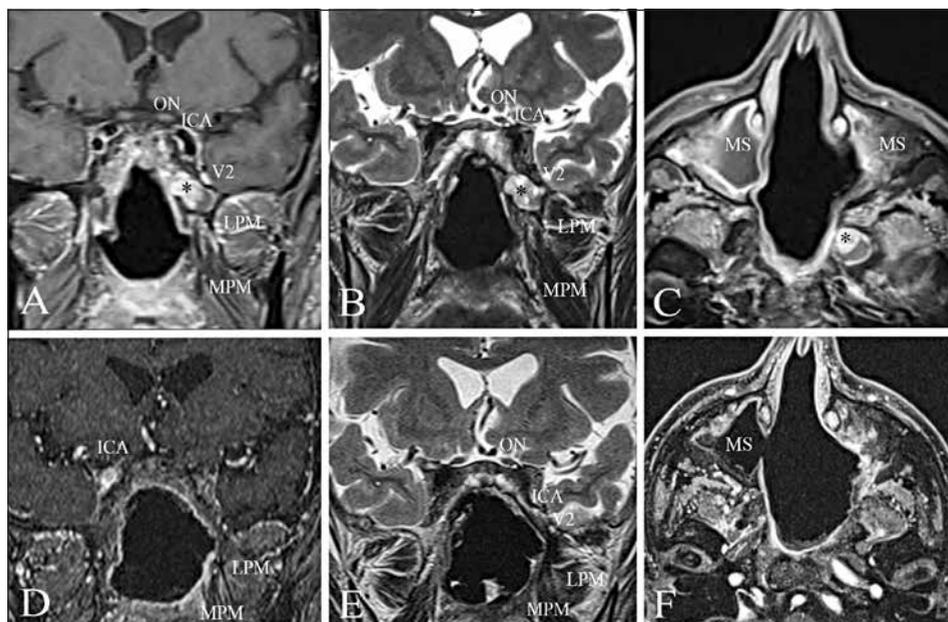


Fig. 4: Recidiva di Carcinoma Adenoide Cistico a livello della fossa pterigopalatina sinistra. Le immagini RMN evidenziano una lesione dotata di impregnazione contrastografica nelle sequenze T1 con gadolinio e disomogeneità nelle sequenze T2. Il seno mascellare di destra appare occupato da una raccolta flogistica con iperintensità in T2 ed enhancement a cornice nelle sequenze T1 con contrasto. Il controllo postoperatorio evidenzia la radicalità della resezione chirurgica e la risoluzione dell'empiema mascellare destro.

Fig. A: sequenza T1 con gadolinio preoperatoria in coronale.

Fig. B: Sequenza T2 preoperatoria coronale.

Fig. C: Sequenza T1 con gadolinio in assiale preoperatoria.

Fig. D-E-F rispettive sequenze RMN postoperatorie.

ICA: arteria carotide interna, LPM: muscolo pterigoideo laterale, MPM: muscolo pterigoideo mediale, MS: seno mascellare, ON: nervo ottico, V2: nervo mascellare.

è situata al di sopra del piano orizzontale virtuale passante per il forame sfeno-palatino, è possibile fresare solo l'osso dei processi orbitario e sfenoidale dell'osso palatino. In questo caso un'ampia antrostomia media con preservazione del turbinato inferiore è generalmente sufficiente per poter asportare la porzione superiore della parete posteriore del seno mascellare (medialmente al nervo infraorbitario). Viceversa per lesioni localizzate al di sotto del piano orizzontale sopra citato, la finestra chirurgica deve essere ampliata fresando la porzione verticale dell'osso palatino asportando inoltre la metà posteriore del turbinato medio e la porzione posteriore della parete mediale del seno mascellare. La parete posteriore del seno

- mascellare può essere asportata in base alle necessità facendo attenzione al nervo infraorbitario. Durante questo step chirurgico, il periostio localizzato subito dietro l'osso della parete posteriore del seno mascellare, che delimita la fossa pterigopalatina, dovrebbe essere attentamente preservato. In questo modo il nervo vidiano (medialmente) ed il nervo mascellare (superolateralmente) potranno essere identificati semplicemente mobilizzando il contenuto della fossa pterigopalatina, avvolto in una "borsa periostale".
4. Dissezione della massa tumorale nella fossa pterigopalatina.
Dopo l'incisione del periostio, viene esposto il tessuto fibro-adiposo che avvolge l'arteria mascellare interna ed i suoi rami. Le arterie palatina-discendente, vidiana, palato-vaginale vengono identificate, cauterizzate e sezionate, se necessario. Solitamente una clip vascolare viene posizionata in corrispondenza della porzione laterale dell'arteria mascellare per evitare sanguinamento a livello del campo chirurgico. Dietro il network vascolare si identificano le strutture nervose. Si procede a dissezione per via smussa della lesione tumorale dalle strutture nervose della fossa pterigopalatina, composte da nervo vidiano, nervo mascellare con nervo infraorbitario e nervi palatini. Durante la dissezione chirurgica quando i nervi sembrano essere macroscopicamente non infiltrati, devono essere preservati al fine di ridurre le morbidità legate alla procedura chirurgica. In caso contrario i nervi sopracitati andranno seguiti in corrispondenza del basi-sfenoide e resecati in base agli esiti delle biopsie inviate per esame estemporaneo al congelatore. Proseguendo la dissezione in senso posteriore si identificano i capi del muscolo pterigoideo laterale che si inseriscono in corrispondenza della lamina pterigoidea laterale. Se necessario è possibile distaccare il muscolo pterigoideo laterale dalla sua inserzione per facilitare la dissezione del tumore. Durante questi step l'utilizzo di un navigatore magnetico può essere di grande utilità per l'individuazione dei landmark anatomici delle strutture nervose, come il canale vidiano ed il forame del nervo mascellare. Inoltre un doppler chirurgico viene spesso utilizzato per identificare le strutture vascolari maggiori.
 5. Fresatura delle limitanti ossee.
Questo ultimo step chirurgico è molto rilevante in caso di tumori maligni, dove spesso la pterigoide viene completamente fresata seguendo il nervo vidiano, repere fondamentale che conduce al ginocchio mediale dell'arteria carotide interna. Un altro elemento di criticità è rappresentato dall'estensione o recidiva della patologia tumorale a livello della fossa infratemporale

e degli spazi parafaringei superiori (Fig. 5). Considerata la complessità anatomica della regione e la presenza di importanti strutture vascolo-nervose, anche in questo caso risulta essenziale una standardizzazione step-by-step dell'approccio chirurgico, che consenta un'adeguata esposizione del campo operatorio ed un riconoscimento ordinato, preciso e sequenziale dei reperi anatomici chirurgici cruciali per eseguire con maggior sicurezza la dissezione.

Le tappe chirurgiche fondamentali¹⁹ possono essere così riassunte (Fig. 6):

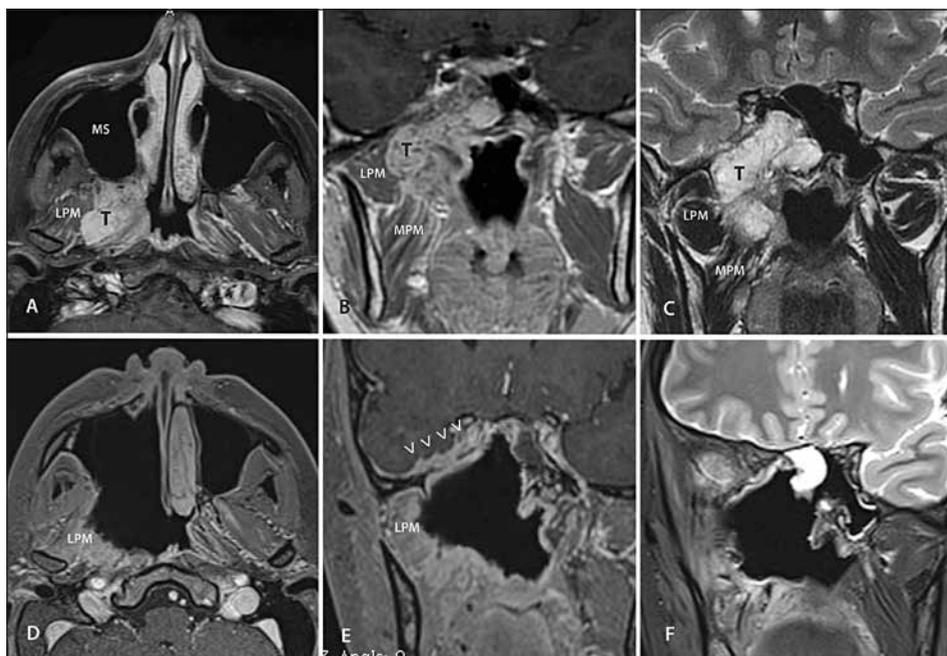


Fig. 5: RMN preoperatoria e postoperatoria di una paziente di 29 anni affetta da Carcinoma Adenoide Cistico esteso al seno sfenoidale, alla fossa pterigopalatina ed infratemporale destra. È possibile apprezzare l'infiltrazione dei muscoli pterigoidei (mediale e laterale), l'estensione al seno cavernoso ed alla fossa cranica media. Dopo l'approccio endoscopico transnasale si evidenzia una persistenza di malattia a livello del seno cavernoso e della fossa cranica media destra che è stata trattata con radioterapia protonica.

Fig. A: sequenza T1 con gadolinio preoperatoria in assiale.

Fig. B: sequenza T1 con galinio preoperatoria in coronale.

Fig. C: Sequenza T2 preoperatoria in coronale.

Fig. D-E-F: rispettive sequenze RMN postoperatorie.

LPM: muscolo pterigoideo laterale, MPM: muscolo pterigoideo mediale, MS: seno mascellare, T: tumore, Punta di frecce bianche: persistenza a livello del seno cavernoso e della fossa cranica media di destra.

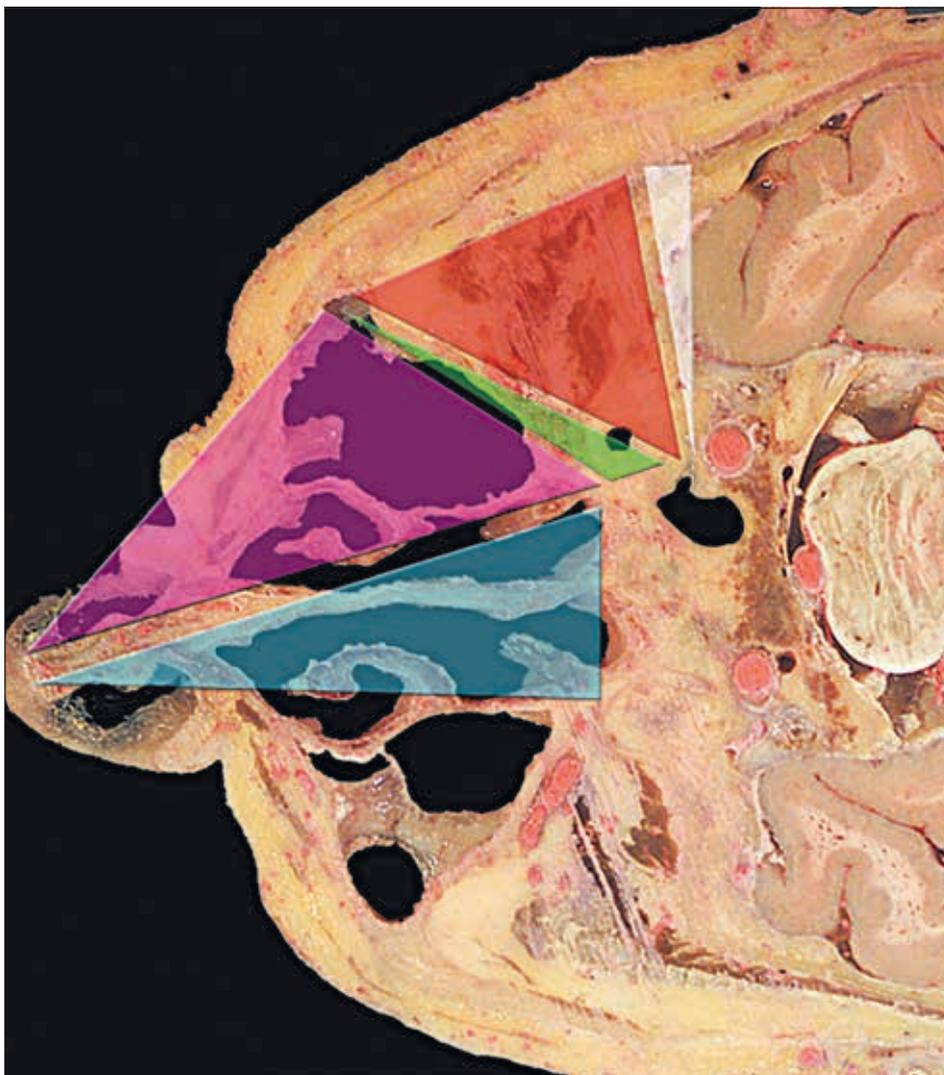


Fig. 6: Approccio chirurgico transnasale step-by-step alla fossa infratemporale ed agli spazi parafaringei superiori. Triangolo blu, esposizione del corridoio sinonasale; triangolo viola, estensione laterale del fulcro chirurgico; triangolo verde, apertura dell'accesso alla fossa infratemporale e spazi parafaringei superiori; triangolo rosso, asportazione del tumore il più possibile a ridosso dell'arteria carotide interna; triangolo bianco, copertura del difetto chirurgico.

1. Esposizione del corridoio chirurgico endonasale.
Debulking dell'eventuale componente vegetante del tumore ed asportazione della porzione posteriore del setto. Ampia antrosto-

mia media con sacrificio del turbinato inferiore, etmoido-sfenoidotomia. Identificazione dell'arteria sfeno-palatina. In questa fase è possibile allestire il lembo naso-settale (qualora il setto nasale fosse ancora presente e non fosse infiltrato) omolaterale o contro-laterale, che verrà utilizzato al termine della procedura chirurgica per ricoprire il campo operatorio. Un'altra variante è rappresentata dalla settectomia posteriore, previo confezionamento di lembo di Hadad, nell'eventualità sia necessario a fine intervento una copertura dell'esposizione chirurgica dell'arteria carotide interna.

2. Apertura della finestra trans-mascellare-pterigoidea

La porzione verticale dell'osso palatino viene asportata, esponendo l'arteria palatina discendente insieme ai nervi palatini che vengono sacrificati. L'arteria palato-vaginale ed il nervo faringeo di Bock, il nervo vidiano ed arteria vidiana vengono identificati e sezionati. La parete posteriore del seno mascellare viene quindi asportata in senso medio-laterale, ponendo attenzione al nervo infraorbitario seconda branca del trigemino (V2), a meno di chiari segni radiologici o intra-operatori di un suo coinvolgimento. Durante l'esposizione della parete posteriore del seno mascellare viene inizialmente rispettata l'integrità del periostio in cui è avvolto il contenuto della fossa infratemporale per evitare l'erniazione nel campo operatorio. Una volta aperto il periostio si identifica il tessuto adiposo e l'arteria mascellare che viene chiusa con clip vascolari nella sua porzione laterale. Dopo aver parzialmente asportato il tessuto adiposo si identificano i due capi del muscolo pterigoideo laterale ed il capo infratemporale del muscolo temporale. Con trapano a fresa diamantata si rimuove la radice della pterigoide e del basi-sfenoide seguendo la direzione del canale vidiano fino ad identificare il forame lacero-anteriore, in prossimità del ginocchio mediale dell'arteria carotide interna. Fresata la radice della pterigoide si accede alla fossa pterigoidea dove si identifica la porzione craniale del muscolo pterigoideo mediale. La lamina pterigoidea mediale viene asportata.

3. Accesso alla fossa infratemporale e spazi parafaringei superiori.

Sezionando la porzione craniale del muscolo pterigoideo mediale, si evidenzia il muscolo tensor veli palatini (direzione verticale) e più posteriormente e inferiormente, il muscolo levator veli palatini (con direzione orizzontale, lungo il margine inferior della tuba cartilaginea). La porzione superiore della lamina pterigoidea laterale può essere utilizzata come repere chirurgico per identificare la terza branca del trigemino (V3) che fuoriesce dal basicranio attraverso il forame ovale. Identificato il forame ovale, muovendosi postero-

lateralmente a livello del basicranio osseo, può essere identificato il forame spinoso, da cui fuoriesce l'arteria meningea media. La sezione di V3 non viene effettuata sistematicamente, ma solo nei casi di infiltrazione e nei casi in cui sia necessario un allargamento in senso laterale del campo chirurgico. Il landmark chirurgico della tuba è fondamentale per identificare il ginocchio laterale dell'arteria carotide interna (passaggio dal tratto petroso al tratto parafaringeo dall'arteria carotide interna). Nei pazienti già sottoposti a trattamento radioterapico, risulta ancora più difficile identificare il tratto parafaringeo del vaso in seguito ad alterazioni cicatriziali dei tessuti. Durante queste fasi risulta cruciale l'impiego del sistema di neuro-navigazione magnetico con fusione di angio-TC e RMN non solo per monitorare l'entità della resezione rispetto all'estensione tumorale ma soprattutto per identificare costantemente la posizione dei reperi ossei e delle strutture vascolari maggiori. Allo stesso modo, l'utilizzo del doppler chirurgico intranasale può essere d'aiuto al chirurgo nell'identificare il decorso dell'arteria carotide interna. In caso di pazienti affetti da neoplasie che presentano un'estensione in laterale può essere discussa l'opzione di posizionare uno stent carotideo pre-operatorio, se il tumore coinvolge l'arteria carotid interna, finalizzato ad aiutare il chirurgo nella dissezione della lesione ed a proteggere il vaso da lesioni postoperatorie. In tutti i casi, a livello dei margini chirurgici vengono eseguite prese biotiche per esame istologico estemporaneo.

4. Ricostruzione del letto chirurgico.

Quando si esegue una resezione chirurgica estesa con dissezione ed esposizione dell'arteria carotide interna e/o esposizione della dura della fossa cranica media e posteriore è necessario ricostruire la cavità chirurgica per proteggere le strutture vascolo-nervose scheletrizzate. A tal proposito, può essere utilizzato un lembo peduncolato naso-settale, allestito all'inizio della procedura chirurgica a livello della fossa nasale controlaterale^{20,21}. Nel caso in cui il setto sia coinvolto dalla patologia neoplastica oppure nei casi in cui trattamenti precedenti (radio-chemioterapici e/o chirurgici) ne abbiano danneggiato l'apporto vascolare, si può utilizzare un lembo fasciale temporo-parietale attraverso un tunnel temporo-zigomatico.

Risultati

Alcuni studi hanno dimostrato come l'approccio chirurgico transnasale presenti buona applicabilità, efficacia e tollerabilità con tempi di ospe-

dalizzazione e prevalenza di complicanze inferiori rispetto agli approcci tradizionali^{22,23}.

Quando si comparano i risultati bisogna considerare come in letteratura siano riportate delle serie che combinano ACC delle ghiandole salivari maggiori e ACC del tratto sinonasale. Sebbene l'istologia di tali tumori sia la medesima, il loro comportamento in termini di evoluzione, aggressività e tendenza a recidivare è estremamente differente, in quanto ACC nasosinusalmente presentano una prognosi peggiore. In letteratura sono riportati pochi studi legati solamente al Carcinoma Adenoide Cistico del tratto nasosinusale. L'overall survival a 5 anni varia a seconda delle varie casistiche riportate in letteratura tra il 50% e l'88%. Tra le casistiche più autorevoli Lupinetti riporta un overall survival e disease specific survival a 5 anni rispettivamente del 62.9% e 70.9%³. Altri autori come Liu W e Wiseman hanno riportato valori di overall survival a 5 anni rispettivamente di 88% e 65%^{24,25}. Anche i nostri risultati sono del tutto sovrapponibili a quelli riportati in letteratura nelle casistiche più autorevoli. Dai lavori presenti in letteratura emerge come i fattori prognostici statisticamente significativi in termini di OS, DSS, loco-regional free survival e metastasis free survival sono risultati essere: sede del T (sede sfenoidale è risultata essere la peggiore), margini di resezione positivi, stadio localmente avanzato (T4), N+ e sottotipo istologico solido.

Il trattamento delle recidive locali del Carcinoma Adenoide Cistico nasosinusale rimane tutt'ora una sfida, in considerazione delle sedi (fossa pterigopalatina, fossa infratemporale, spazi parafaringei, seno cavernoso e FCM) di difficile accesso chirurgico. I tassi di recidiva locale riportati in letteratura variano dal 30% al 56% con un tempo di recidiva dal trattamento iniziale che varia da 51 a 64 mesi^{3,4,5}. Questo dimostra come questi tumori abbiano un'elevata tendenza a recidivare, fattore importante che condiziona la sopravvivenza a lungo termine.

La chirurgia di salvataggio in caso di recidiva riveste un ruolo di primaria importanza, ma le percentuali di successo nel trattamento di ACC localmente recidivi non sono incoraggianti nelle diverse casistiche e variano dal 10% al 56%^{26,27,28}, in considerazione proprio delle sedi anatomiche di recidiva, difficili da approcciare chirurgicamente. Inoltre in caso di recidive locali le metastasi a distanza sono spesso imminenti, se non già presenti. Tuttavia la presenza di metastasi a distanza non preclude la possibilità di un re-intervento chirurgico in caso di recidiva locale, in quanto è stato riportato come pazienti con metastasi (in particolare a livello polmonare) possano avere un follow up di 20 anni²⁹.

I limiti di applicazione per una resezione oncologicamente adeguata sono rappresentati dall'estensione della neoplasia a livello del seno cavernoso, dalla permeazione ossea della base cranica a livello clivale e petroso,

dalla massiva estensione intracranica, dal coinvolgimento per più di metà della sua circonferenza della carotide interna nei suoi segmenti parafaringeo, petroso o cavernoso e dalla massiva infiltrazione delle branche del nervo trigemino (Fig. 7-8). In caso di recidiva locale non resecabile i pazienti vengono indirizzati ad effettuare trattamento radioterapico con protoni o con ioni carbonio come riportato in recenti studi^{30,31}. Il ruolo della chemioterapia non è tutt'ora definito, sebbene sembra possa avere un ruolo in caso di malattia recidiva, metastatica e/o in caso di malattia non resecabile. La chemioterapia consiste nel trattamento con cisplatino esclusivo o in associazione con altri agenti (5-fluorouracile, doxorubicina); i dati relativi alla risposta al trattamento chemioterapico sono inconsistenti con percentuali inferiori al 20%³².

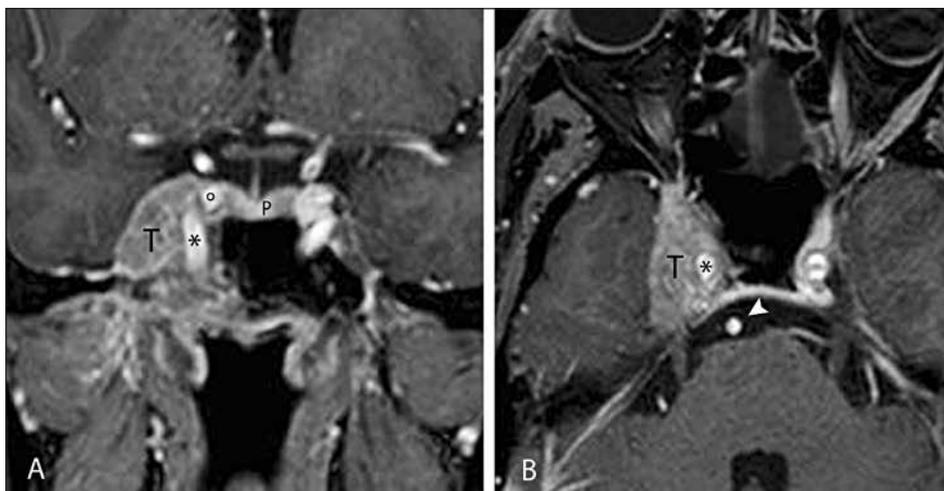


Fig. 7: Carcinoma Adenoide Cistico esteso al seno cavernoso e determinante incasement a 360° della carotide paraclivale ed intracavernosa, evidente alla RMN nelle sequenza T1 con gadolinio.

Fig. A: sezione in coronale.

Fig. B: sezione in assiale.

P: ipofisi. T: tumore. * : carotide paraclivale. ° : carotide intracavernosa. Punta di freccia bianca: arteria basilare.

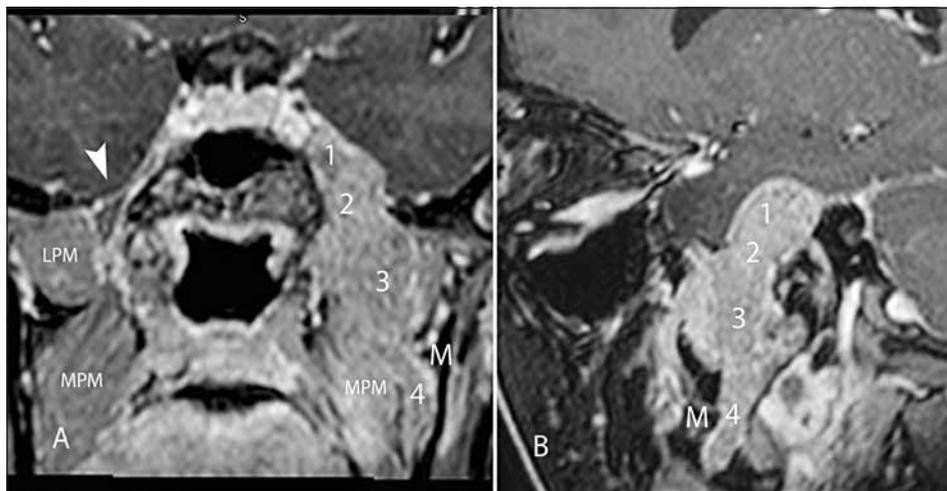


Fig. 8: Carcinoma Adenoide Cistico scarsamente differenziato infiltrante tutto il decorso della III branca del trigemino sinistro, dal cavo di Meckel fino al canale mandibolare.

Fig. A: sequenza RMN in T1 con gadolinio, proiezione coronale.

Fig. B: sequenza RMN in T1 con gadolinio, proiezione sagittale orientata lungo il decorso della neoplasia.

LPM: muscolo pterigoideo laterale, MPM: muscolo pterigoideo mediale, M: mandibola, Punta di freccia bianca: forame ovale controlaterale, 1: porzione intracranica, 2: porzione nel forame ovale, è possibile notare lo slargamento dello stesso rispetto al controlaterale (punta di freccia), 3: porzione infratemporale, 4: porzione nel canale mandibolare.

Bibliografia

1. Chummun S, McLean NR, Kelly CG, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Br J Plast Surg* 2001;54:476–80.
2. Ellington CL, Goodman M, Kono SAG, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: Incidence and survival trends based on 1973–2007 surveillance, epidemiology and end results data. *Cancer* 2012;118:4444–51.
3. Lupinetti AD, Roberts DB, Williams MD, Kupferman ME, Rosenthal DI, Demonte F, et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma – the M.D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer* 2007;110:2726–31.
4. Rhee CS, Won TB, Lee CH, et al. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: treatment results. *Laryngoscope*. 2006;116:982–986.
5. Amit M, Na'ara S, Sharma K, et al. Elective neck dissection in patients with head and neck adenoid cystic carcinoma: an international collaborative study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1353–1359.
6. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2012;33:510–8.
7. Richtsmeier WJ, Briggs RJ, Koch WM, Eisele DW, Loury MC, Price JC, Mattox DE, Carson BS: Complications and Early Outcome of Anterior Craniofacial Resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 118:913–917,1992.
8. Cavallo LM, Messina A, Gardner P, et al. Extended endoscopic endonasal approach to the pterygopalatine fossa: anatomical study and clinical considerations. *Neurosurg Focus* 2005;19:E5.
9. DelGaudio JM. Endoscopic transnasal approach to the pterygopalatine fossa. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:441–446.
10. Jian XC, Liu JP. A new surgical approach to extensive tumors in the pterygomaxillary fossa and the skull base. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003;95:156–162.
11. Malone JP, Agrawal A, Schuller DE. Safety and efficacy of transcervical resection of parapharyngeal space neoplasm. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:1093–1098.
12. Chang SS, Goldenberg D, Koch WM, Transcervical approach to benign parapharyngeal space tumors. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012;121:620–624.
13. Riffat F, Dwivedi RC, Palme C, et al. a systematic review of 1143 parapharyngeal space tumors reported over 20 years. *Oral Oncol* 2014;50:421–430.
14. Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Management of tumors arising in the parapharyngeal space. *Laryngoscope* 1990;100:583–589.
15. Sekhar LN, Schramm VL Jr, Jones NF. Subtemporal-preauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior cranial base neoplasm. *J Neurosurg* 1987;67:488–499.
16. Castelnovo P, Nicolai P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, Bolzoni Villaret A, Gallo S, Bignami M, Dallan I. Endoscopic Endonasal nasopharyngectomy in selected cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Sep;149(3):424–30. doi: 10.1177/0194599813493073. Epub 2013 Jun 13.

17. Van Rompaey J, Suruliraj A, Carrau R, et al. Access to the parapharyngeal space: an anatomical study comparing the endoscopic and open approaches. *Laryngoscope* 2013;123:2378-2382.
18. Battaglia P, Turri-Zanoni M, Lepera D, Sica E, Karligkiotis A, Dallan J, Castelnuovo P. Endoscopic transnasal approaches to pterygopalatine fossa tumors. *Head Neck*. 2014 Dec 23. doi: 10.1002/hed.23972. [Epub ahead of print].
19. Battaglia P, Turri-Zanoni M, Dallan I, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid transmaxillary approach to the infratemporal and upper parapharyngeal tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;150:696-702.
20. Chen MY, Wang SL, Zhu YL, et al. Use of a posterior pedicle nasal septum and floor mucoperiosteum flap to resurface the nasopharynx after endoscopic nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2012;34:1383-1388.
21. Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, et al. A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope*. 2006;116:1882-1886.
22. Chen MY, Wen WP, Guo X, et al. Endoscopic nasopharyngectomy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009;119:516-522.
23. Al-Sheibani S, Zanation AM, Carrau RL, et al. Endoscopic endonasal transpterygoid nasopharyngectomy. *Laryngoscope*. 2011;121:2081-2089.
24. Liu W, Xu Z, Tang P. Clinical analysis of 42 cases with adenoid cystic carcinoma of the nasal cavity. *Ling Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2011;25:548-553.
25. Wiseman SM, Popat SR, Rigual NR, et al. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses or nasal cavity: a 40-year review of 35 cases. *Ear Nose Throat J*. 2002;81:510-517.
26. Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, Hausamen JE. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a 20 years experience. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004;33:25-31.
27. Rapidis AD, Givalos N, Gakiopoulou H. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Clinicopathological analysis of 23 patients and review of the literature. *Oral Oncol* 2005;41:328-335.
28. Erovic BM, Schopper C, Pammer J. Multimodal treatment of patients with minor salivary gland cancer in the case of recurrent disease. *Head Neck* 2010;32:1167-1172.
29. Bradley PJ. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:127-132.
30. Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, et al. Re-irradiation of adenoid cystic carcinoma: analysis and evaluation of outcome in 52 consecutive patients treated with raster-scanned carbon ion therapy. *Radiother Oncol* 2015;114:182-188.
31. Takagi M, Demizu Y, Hashimoto N, et al. Treatment outcomes of particle radiotherapy using protons or carbon ions as a single modality therapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Radiother Oncol* 2014;113:364-370.
32. Airoidi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91:541-7.

IL TRATTAMENTO DEL COLLO NEL CARCINOMA ADENOIDE CISTICO DELLE GHIANDOLE SALIVARI

G. Cristalli, M. Costa, A. Anelli, G. Mercante, F. Ferreli, G. Spriano

Introduzione

Il trattamento del collo nei tumori maligni delle ghiandole salivari è da sempre dibattuto. Le possibili cause sono la loro bassa incidenza, l'ampia variabilità dei tipi istologici, la storia naturale nella maggior parte dei casi caratterizzata da crescita lenta e da comparsa di recidive loco-regionali e metastasi a distanza anche molti anni dopo l'esordio, l'eterogeneità dei trattamenti radio e/o chemioterapici integrati.

Con tali premesse, pur mantenendo i principi generali nel trattamento del collo nell'intero gruppo dei tumori maligni delle ghiandole salivari, bisogna evidenziare gli aspetti clinici e biologici particolari del Carcinoma Adenoide Cistico che condizionano le scelte sul trattamento delle metastasi linfonodali cervicali.

Il Carcinoma Adenoide Cistico è caratterizzato da alcune caratteristiche correlabili al tipo ed alla modalità di metastatizzazione quali:

- a. sedi di insorgenza caratteristiche,
- b. alto grado di malignità,
- c. tendenza all'invasione perineurale ed angio invasività,
- d. alta frequenza di metastasi a distanza.

a. SEDE DI INSORGENZA

Il Carcinoma Adenoide Cistico è il quinto tumore maligno per incidenza nella ghiandola parotide mentre nella sottomascellare, sottolinguale e nelle ghiandole salivari minori è al secondo posto in ordine di frequenza¹ e complessivamente rappresenta il 5-10% dei tumori epiteliali delle ghiandole salivari. La sede di insorgenza condiziona il tipo di diffusione metastatica infatti il rischio di metastasi a distanza è circa due volte maggiore se la sede primitiva della neoplasia è rappresentata dalle ghiandola sottomandibolare e sottolinguale, 20% dei casi² rispetto alla parotide. Le sedi di metastasi a distanza per via ematica sono il polmone, l'osso, il sistema nervoso centrale ed il fegato³.

b. GRADO DI MALIGNITÀ

Il grado della neoplasia è definito esclusivamente dai caratteri istologici della neoformazione valutati microscopicamente dopo colorazione ema-

tossilina eosina; in generale ad un alto grado è associata una scarsa differenziazione con una progressiva perdita delle caratteristiche morfologiche del tessuto d'origine. Tale caratteristica è associata ad un comportamento più aggressivo ed una tendenza alla metastatizzazione maggiore. Il valore prognostico rimane comunque controverso a causa della scarsa uniformità dei criteri utilizzati nella definizione del grading stesso. In genere la definizione del grado viene utilizzata solo per tre tipi istologici l'adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide ed il carcinoma a cellule aciniche. Il Carcinoma Adenoide Cistico per quanto non venga ufficialmente distinto in base ad un grading, si classifica in variante tubulare, cribriforme e solido in funzione della entità della componente solida (> 30% per la solida), rispettivamente a basso, intermedio e ad alto grado. Dal punto di vista terapeutico anche la variante tubulare richiede una cura assimilabile a quella di un tumore di alto grado (Tab. I).

Come evidenziato dalle linee guida NCCN il Carcinoma Adenoide Cistico viene sempre considerato una neoplasia aggressiva. Tale inquadramento nosologico condiziona il trattamento del collo sia esso chirurgico o radioterapico⁴. La specifica tra i vari grading non è considerata nella scelta del trattamento adiuvante.

c. CARATTERISTICHE DI AGGRESSIVITÀ ISTOLOGICHE

L'elevata linfocilia perineurale del Carcinoma Adenoide Cistico condiziona la spiccata tendenza alla recidiva locale e lungo le direttrici delle vie nervose verso la base cranica⁵. Nella parotide è caratteristica la diffusione lungo il nervo facciale, nella sottomandibolare lungo il linguale, tanto da ritenere ragionevole la resezione del nervo anche in caso di sua integrità anatomico-funzionale. In realtà la cinetica lenta della malattia, anche in caso di recidiva e le possibilità di controllo clinico mediante trattamento adiuvante radioterapico dell'eventuale cellularità residua post chirurgica, hanno indotto ad un atteggiamento terapeutico "funzionale", nei riguardi del nervo facciale clinicamente non invasivo, analogo a quello degli altri istotipi⁶ (Fig. 1).

Grado	Armstrong	Frankenthaler	Regis de Brito
Low	2%	3%	9%-17%
Intermediate	14%		21%-35%
High	49%	18%	54%-86%

Tab. I: Incidenza di metastasi linfonodali per grado di differenziazione^{35,23,15}.

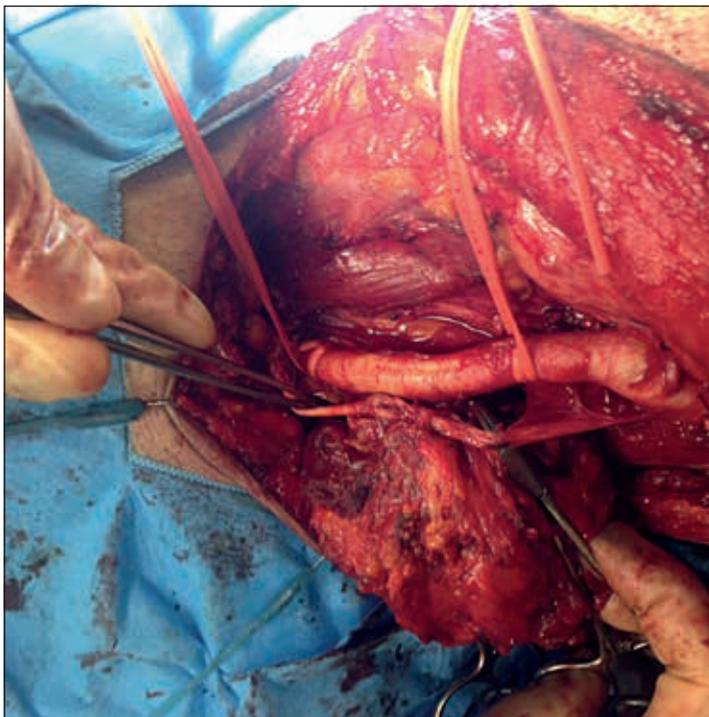


Fig. 1: Metastasi latero cervicale da Carcinoma Adenoide Cistico; si noti come il tumore infiltra il N. vago risparmiando la carotide interna.

d. CARATTERISTICHE DELLA METASTATIZZAZIONE

Considerando tutti gli istotipi il rischio di metastatizzazione per via linfatica è del 21% per le neoplasie della sottomandibolare e del 9% per quelle ad insorgenza primitiva parotidea⁷.

La metastatizzazione linfatica rilevabile all'esordio di malattia nel Carcinoma Adenoide Cistico varia dal 10 al 38%. La tabella 2 riporta l'incidenza in percentuale di metastatizzazione linfatica del Carcinoma Adenoide Cistico rispetto agli altri tumori maligni delle ghiandole salivari.

Rispetto alle neoplasie ad alto grado nel Carcinoma Adenoide Cistico l'incidenza di metastasi linfonodali è leggermente più bassa, di conseguenza anche l'incidenza di metastasi occulte è probabilmente più bassa rispetto ai dati cumulativi riportati in letteratura e riferiti a tutte le neoplasie maligne delle ghiandole salivari che può arrivare al 45%, come riportato in tabella 3.

La presenza di noduli di aspetto metastatico nel collo sincroni o metacroni a resezione chirurgica, specialmente per la ghiandola sottomascellare, possono essere dovuti a diffusione per contiguità piuttosto che

Istotipo	Spiro	Kane	Armstrong	Frankenthaler	Stennert	Regis de Brito	Johns	Lau	Media
Ca. dei dotti salivari				80%		86%			83%
Mucoep IG, HG	44%	23%	14%	23%	34%	57%	44%	35%	34%
Adenoidocistico	10%				38%	9%	5%		14,3%
Cellule aciniche	18%	5%	4%		47%	23%	13%		19,7%
Adenoca.	36%	24%	18%	25%	61%	55%	26%	35%	38,2%
Ca. ex pleom.	21%	15%					21%		15%
Ca. squamoso	70%	36%	41%	50%	69%	79%	37%		55,7%
Indifferenziato		67%	100%		89%	56%	23%		70,5%

Tab 2: Incidenza di metastasi linfonodali per tipo istologico^{35,23,15}.

Autore	Parotide cN+	cN0 pN+
Armstrong, 1992	16%	12%
Redaelli de Zinis, 1998	24%	4.5%
Santos, 2001	24%	17%
Stennert, 2003	13%	45%
Zbaren, 2003	15%	22%
Lima, 2005	17%	26%

Tab. 3: rapporto tra metastasi clinicamente rilevabili al momento della diagnosi ed incidenza di metastasi occulte.

espressione di una classi coca meta statizzazione per via linfatica. Da ultimo vanno considerate le metastasi linfonodali a comparsa tardiva nei casi non trattati elettivamente. Queste possono rappresentare la manifestazione clinica delle metastasi occulte, e quindi pre-esistenti all'esordio della malattia, ma potrebbero essere conseguenti a successiva colonizzazione linfonodale da residui neoplastici microscopici della sede di T e quindi non presenti all'esordio. Nella metanalisi della letteratura di Moli-nari⁸ le metastasi cliniche erano presenti nel 18,2% dei casi, i falsi negativi, nei casi svuotati elettivamente, sono risultati nel 7% dei casi pN+, le metastasi tardive il 5,5% per un totale di incidenza di metastatizzazione superiore al 30%. Già da questi primi numeri si può evincere come il pro-

blema della metastatizzazione linfonodale dei tumori maligni delle ghiandole salivari e l'approccio al trattamento del collo sia esso chirurgico e/o radioterapico sia rilevante.⁹

A differenza dei carcinomi delle vie aeree digestive superiori in cui prevale una diffusione locale e loco-regionale con rischio di metastatizzazione a distanza inferiore al 10%, nel Carcinoma Adenoide Cistico, come anche negli altri tumori ad alto grado delle ghiandole salivari, la probabilità di evoluzione metastatica a distanza è elevata ed è strettamente correlata alla sede e all'istologia della neoplasia. Il rischio di metastasi a distanza è circa due volte maggiore se la sede primitiva della neoplasia è rappresentata dalla ghiandola sottomandibolare e sottolinguale rispetto alla parotide. In questo gruppo il rischio di metastatizzazione a distanza può variare dal 20% al 40% dei casi²⁻⁶⁻¹⁰.

Stadiazione preoperatoria

Dal punto di vista clinico è bene ricordare che le metastasi linfonodali da primitività salivare possono interessare aree limitate del linfonodo non sovvertendone la struttura, risultando clinicamente non evidenti per lunghi periodi. Quando la struttura del linfonodo viene alterata questo avviene in modo piuttosto aspecifico con la comparsa di un modesto aumento di volume e di linfonodi ancora mobili. Tale comportamento spiega come metodiche strumentali non invasive quali ecografia, TC, RMN hanno una sensibilità e specificità nell'individuare le linfadenopatie che non superano l'80%; di poco superiore risulta l'esame citologico su agoaspirato^{11,12}.

La FDG-PET offre alcuni vantaggi nell'identificazione pre operatoria delle metastasi linfonodali con un SUV maggiore di 4 (\pm 1,7) ed una sensibilità nella diagnosi iniziale del 92%¹³.

Fattori di rischio

I lunghi periodi di follow-up ed il caratteristico diverso comportamento evolutivo di questi tumori, inoltre, fanno sì che sia necessario identificare caratteristiche cliniche ed istologiche che consentano di definire classi di pazienti con prognosi diverse¹⁴.

Classicamente i fattori prognostici dei tumori maligni delle ghiandole salivari vengono divisi in 3 gruppi: legati al tumore, legati al paziente (sesso, età, razza), legati al trattamento (resezione radicale e non radicale).

I fattori prognostici legati al tumore correlabili con un maggior rischio di metastatizzazione linfonodale regionale sono: dimensioni del tumore (classe di T), epifenomeni clinici relativi alla modalità di diffusione del tumore (la paralisi del nervo facciale e l'estensione extraghiandolare), criteri istologici (istotipo, grado, desmoplasia, necrosi tumorale, angioinvasività, neuroinvasività) e caratteristiche immunoistochimiche.

Ognuno di questi parametri agisce come variabile indipendente, con diversi gradi di significatività, nella stratificazione di classi di rischio di metastatizzazione linfonodale, ma bisogna considerare che nella patologia oncologica delle ghiandole salivari raramente si dispone di una diagnosi istologica preoperatoria e spesso la diagnosi si basa sui rilievi clinici e citologici con gradi di accuratezza inversamente proporzionali al grado di sensibilità e specificità dell'esame che stiamo utilizzando.

Tutti questi parametri hanno grande valenza ai fini di una valutazione prognostica e sull'eventuale necessità di utilizzare terapie integrate anche se per il momento nella pianificazione chirurgica non possono sempre essere utilizzati.

Le dimensioni del tumore risultano ben correlate all'incidenza di metastasi linfonodali. Un significativo incremento di metastasi linfonodali si ha oltre i 3 cm di diametro massimo; al di sotto dei 3 cm l'incidenza varia tra il 4 ed il 9%¹⁵.

Per i T1, considerando nel loro insieme tutti gli istotipi, l'incidenza media di metastasi confermata istologicamente è del 14,5%, per i T2 del 20,2%, per i T3 del 33% per i T4 del 42,6%. Nella casistica di Regis de Brito¹⁵ risultava significativa (p inferiore a 0,01) la correlazione tra classe di T ed incidenza di metastasi con cN+ nei T1 - T2 pari all'11,5% (3 su 26 casi), nei T3 - T4 al 52,2% (44 su 83 casi). Anche Bhattacharyya¹⁶ su 1268 pazienti riferisce che per tumori delle dimensioni di 5 cm raddoppia il rischio di metastasi linfonodali. Da Cruz Perez¹⁷ riporta percentuali di metastatizzazione linfonodale, rapportata alle dimensioni di T, essenzialmente concordi con gli autori precedenti con un'incidenza di metastasi linfonodali per i T1 di 10,5%, T2 18,5%, T3 24,2%, T4 46,8%. Queste valutazioni sono comunque condizionate dall'istologia, con l'osservazione di tumori più grossi nei casi ad alta malignità, come osservato da Fu¹⁸, che nel carcinoma indifferenziato riportava un'incidenza di metastasi in 3 su 4 pazienti osservati in classe T3 (Tab. 4).

La reazione infiammatoria nello stroma immediatamente prossimo al tumore, come anche la reazione fibrosa peritumorale (desmoplasia) sono un rilievo frequente nei tumori maligni dei vari distretti corporei anche se il significato prognostico è controverso. Nei tumori delle ghiandole salivari, in particolar modo riguardo l'incidenza di metastasi linfonodali, la presenza di desmoplasia è associata ad una maggiore metastatizzazione linfatica.

Classe	Fu (1977)	Armstrong (1992)	Frankenthaler (1993)	Regis de Brito (2001)	Stennert (2003)	Da cruz Perez (2005)
T1	13%	7%	10%		29%	10,5%
T2	13%	7%	7%		54%	18,5%
T1 –T2				16%		
T3	33%	16%	19%		64%	24,2%
T4		24%	50%		54%	46,8%
T3 –T4				52%		

Tab. 4: Incidenza di metastatizzazione linfatica per dimensioni del tumore.

Lewis¹⁹ evidenziò come la presenza o meno di desmoplasia era in 1/3 dei casi correlabile con una prognosi peggiore ($p < 0,01$). La metastatizzazione linfatica è correlata strettamente al grado di desmoplasia (reazione fibro-adesiva correlata alla produzione di abbondante stroma collagene) nel 66,7%. Altri fattori quali: la necrosi tumorale, l'estensione extraparotidea e l'invasione perineurale e perivascolare sono correlabili sia ad una maggiore aggressività locale del tumore che alla sua tendenza alla metastatizzazione²⁰.

L'infiltrazione perineurale, la necrosi tumorale agiscono anch'esse come variabili indipendenti quando correlate ad una maggiore incidenza di metastasi linfonodali. Più controverso è il parametro dell'estensione extraparotidea in quanto è frequentemente correlato con un maggiore grado di T e ha quindi un minor significato come variabile indipendente (Tab. 5).

Il riscontro di una paralisi del facciale è associabile nella quasi totalità dei casi ad un istotipo maligno e correlata in modo statisticamente significativo con il riscontro di metastasi linfonodali^{21,22}.

In base all'esperienza condotta da Bhattacharyya¹⁶ tale dato risulta maggiormente predittivo rispetto ad esempio all'estensione extraghiandolare (Tab. 6).

L'incidenza di metastasi linfonodali, inoltre, è correlata con l'età più avanzata al contrario di quanto avviene nei carcinomi squamosi delle prime vie aeree dove l'età più giovane è gravata da un maggior tasso di metastatizzazione linfonodale loco regionale. Frankenthaler²³ ha riscontrato una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di metastasi linfonodale nei pazienti di età superiore ai 54 anni, anche se non sono spiegabili le ragioni. Poulsen²⁴ invece segnala un "cut-off" di 60 anni di età che secondo l'autore divide i pazienti in una classe a minor rischio ed una a maggiore rischio.

Variabili	%
Estensione extraparotidea -	33
Estensione extraparotidea +	53
Infiltrazione perineurale -	34
Infiltrazione perineurale +	57
Desmoplasia -/+	33
Desmoplasia +++	66
Necrosi tumorale -/+	31
Necrosi tumorale +++	56

Tab. 5: Incidenza di metastasi linfonodali per caratteristiche istologiche¹⁵.

Variabili	Frankenthaler	Byers	Spiro	Santos	Stennert
Facial-paralysis	X			X	
Age(>54y)	X				
High-grade	X	X	X	X	X
Perilymphatic inv.	X				
Extraparotid ext.	X				
Size (4 cm)		X			
T-stage				X	X
Desmoplasia				X	

Tab. 6: Fattori di rischio per metastasi linfonodale^{25,33,15}.

Caratteristiche immunoistochimiche e genetiche

L'applicazione di tecniche di immunoistochimica alla patologia delle ghiandole salivari inizia nei primi anni '80 con gli studi sui filamenti intermedi della cheratina, della vimentina e della desmina.

Anomalie cromosomiche sono associabili ad un discreto numero di tumori sia benigni che maligni delle ghiandole salivari. Nell'adenoma pleomorfo

PLAG1 o NFIB ed HMGA2, nel carcinoma muco epidermoide MAML2-TORC1, nel tumore di Warthin MAML2, TORC1. Per quanto riguarda il Carcinoma Adenoide Cistico si riscontra frequentemente la traslocazione t(6;9) e tale traslocazione porta alla fusione tra MYB e NFIB con una de-regolazione dell'espressione di Myb critica per tutti i passaggi dell'oncogenesi. Come correlato clinico i tumori con una traslocazione MYB-NFIB mostrano maggiore grado di invasione perineurale ed maggior indice di recidiva loco regionale. Per quanto riguarda la correlazione di questo dato con la metastatizzazione linfatica sono necessarie alcune cautele dovute ad un campionamento di pazienti non amplissimo ed eterogeneo, alle molte variabili correlate alla necessità di un lungo follow-up, all'uso di trattamenti adiuvanti o complementari radio-chemioterapici²⁴. Oggi è possibile utilizzare tutta una serie di anticorpi monoclonali (mAbs) per identificare le subclassi delle citocheratine (CKs). Nel Carcinoma Adenoide Cistico sono espresse la CKs 7,8,14,18 e 19. Tali dati, seppur forniscano indicazioni fondamentali sulla tipizzazione istologica non sono chiaramente correlabili ai differenti comportamenti biologici ed in ultima analisi alla tendenza alla metastatizzazione linfatica.

L'espressione dell'antigene nucleare di proliferazione cellulare (PCNA) e del Ki-67 (MIB-1) sono correlati con un comportamento più aggressivo anche se questo dato non è univocamente confermato dai dati in letteratura^{25,26}. L'espressione della p-53, presente comunque anche nel 36% delle neoformazioni benigne, è presente nel 54% dei carcinomi. L'espressione più alta della p53 è stata riscontrata nel Carcinoma Adenoide Cistico (69%) seguito dal mucoepidermoide (67%), anche se tale iperespressione non risulta significativamente correlata alla recidiva loco regionale ed alla sopravvivenza. Gallo²⁷ conferma che l'espressione della p53 nei tumori della parotide è associata ad un aumento dell'incidenza di metastasi linfonodali. A livello delle ghiandole sottomascellari nel carcinoma mucoepidermoide l'immunoreattività per il PCNA è presente in tutti i casi ed è alta nel 66,6% dei casi; nello studio di Alves²⁸, la maggior parte dei casi con alta espressione dell'immunoreattività per PCNA (9 su 10) erano tumori ad alto grado. Nel Carcinoma Adenoide Cistico della sottomascellare la immunoreattività per il PCNA è del 46,7% e la gran parte degli adenocarcinomi sono negativi per la p53; positività per la Ki-67 si riscontra nel 40%²⁹. Lo studio di queste ed altre espressioni genetiche come la p63, seppur apparentemente possa sembrare scarsamente correlabile alla clinica, ci offre un parametro immunoistochimico nella valutazione del comportamento del tumore in termini di prognosi ed in definitiva potrebbe essere alla base di un atteggiamento più aggressivo nei casi con alta espressione³⁰.

Altri marcatori come l'espressione cERB B2^{31,32}, se associati ad indici di alta proliferazione cellulare, possono essere indicativi di una prognosi

infausta, ma tale dato non è statisticamente correlabile ad una maggiore incidenza di metastasi linfonodali.

Possiamo quindi concludere che alcuni parametri clinici preoperatori quali l'età, l'interessamento di strutture nervose, le dimensioni, l'estensione extracapsulare sono fattori certi di rischio di metastasi linfonodali. Mentre il sesso, la desmoplasia, l'interessamento della cute, la diffusione perilinfatica e vascolare ed i markers Ki67, PCNA, fibroblast grow factor, p53, c-Erb 2 E-caderin e la mutazione genetica con traslocazione t(6;9) alla base della traslocazione MYB-NFIB, non hanno un ruolo certo nell'incidenza di diffusione metastatica linfonodale.

Sicuramente non correlabili alle metastasi cervicali sono la razza, la sede il fumo, alcool e droghe (Tab. 7).

Linee guida nel trattamento chirurgico del collo

Alla luce delle considerazioni fatte fin ora in merito a tali neoplasie, in caso di metastasi linfonodale laterocervicale rilevabile clinicamente (cN+) o con l'ausilio di metodiche strumentali quali l'ecografia, la TAC o la RMN (livello di certezza C2) c'è un assoluto consenso in letteratura sulla necessità del trattamento del collo e le metodiche chirurgiche sono preferite a quelle radioterapiche. Per quanto riguarda il tipo di procedura

FATTORI CERTI	FATTORI INCERTI	FATTORI NON CORRELATI
ETÀ	SESSO	RAZZA
ISTOLOGIA	DESMOPLSIA	PAROTIDE- SOTTOMANDIBOLARE- SOTTOLINGUALE
COINVOLGIMENTO DEL NERVO FACCIALE	COINVOLGIMENTO DELLA CUTE	
ESTENSIONE EXTRAGHIANDOLARE	DIFFUSIONE- PERLINFATICA-E- VASCOLARE	VOLUTTUARIE- ALCOOL-FUMO- SOSTANZE STUPEFACENTI
DIMENSIONI	MARKERS: Ki67, PCNA, fibroblast grow factor, p53, c-Erb 2 E-caderin	
R1-2	Traslocazione MYB-NFIB	

Tab 7: Grado di certezza dei principali parametri studiati.

da adottare questa è in relazione al livello delle metastasi linfonodali, alle loro dimensioni e numero ed ai rapporti di vicinanza, adesione e infiltrazione, con le strutture anatomiche del collo. Il livello più interessato è il IIA e B seguito dal III e dal IV per i tumori parotidei, mentre per la ghiandola sottomascellare il livello I. Lo svuotamento selettivo I - IV può essere impiegato nei casi N1, anche se il classico svuotamento radicale modificato (livelli I - V) viene più utilizzato. Le classiche indicazioni sono rappresentate dalla presenza di metastasi inferiori a 3 cm di diametro massimo o in meno di 3 linfonodi.

Nei casi a maggior interessamento metastatico (N2a, N2b, e N3) è consigliato lo svuotamento radicale classico³³.

Nella pratica clinica sono spesso possibili varianti a queste classiche raccomandazioni per il riscontro intraoperatorio di assenza o di presenza di fenomeni infiltrativi delle metastasi nei confronti delle strutture vascolari, muscolari o nervose, con preservazione della vena giugulare interna o del nervo accessorio spinale. La vicinanza del capo mastoideo dello SCM al polo inferiore della parotide e la pressoché costante presenza della metastasi clinica al II livello rendono ragione del fatto che molti AA consigliano la rimozione del muscolo stesso³⁴.

Le linee guida del NCCN v.1.2014 (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) NCCN v.1.2004) prevedono lo svuotamento del collo contemporaneamente al trattamento di T e successiva radioterapia su N in caso di pN+.

Il vantaggio della radioterapia nell'incrementare il controllo loco - regionale è stato ampiamente dimostrato nei tumori in stadio avanzato; infatti nello studio retrospettivo condotto allo Sloan Kettering Cancer Center di New York, su una casistica collezionata dal 1966 al 1982, confrontando due gruppi di pazienti di cui il primo sottoposto a chirurgia + radioterapia ed il secondo a chirurgia esclusiva la sopravvivenza a 5 anni è stata negli stadi I-II dell'81,9 vs 95,8% rispettivamente, ma negli stadi III-IV del 51,3 vs 16,8% rispettivamente con differenza altamente significativa. Nei casi N+ l'aggiunta della radioterapia post-operatoria si è dimostrata significativamente utile nel migliorare la sopravvivenza 48,9% vs 18,7%³⁸⁻³⁶.

I dati presentati dal Dutch Head and Neck Oncology Cooperative Group (NWHHT) nel 2005, una delle più ampie serie sui tumori delle ghiandole salivari con 478 pazienti, confermano che la radioterapia post-operatoria nei tumori T3 - T4, con margini close e con metastasi linfonodali migliora significativamente il controllo di malattia rispetto alla sola chirurgia³⁷.

Alle stesse conclusioni giunge l'esperienza condotta al Johns Hopkins nel 1990 su 87 pazienti trattati dal 1975 al 1987.

Trattamento profilattico del collo

Per quanto riguarda, invece, il trattamento (profilattico) chirurgico del collo cN0 le opinioni dei diversi autori sono differenti e destano ancora oggi notevoli controversie.

Le ragioni a favore di uno svuotamento profilattico del collo possono sintetizzarsi in: identificazione delle metastasi linfonodali occulte (stadiazione patologica), confinamento della diffusione per via linfatica, come nelle neoplasie squamose delle VADS, indicazione guidata alla radioterapia post operatoria (campi e dosi) su N, morbilità aggiuntiva limitata.

A sfavore del trattamento profilattico del collo sono: l'assenza di evidenza che lo svuotamento laterocervicale elettivo possa essere efficace nel ridurre le ricadute su N e su M in quanto la prognosi della malattia è condizionata più dalle recidive del tumore primitivo e dalle metastasi a distanza, l'indicazione al trattamento radioterapico post-operatorio su T, correlato alla dimensione, tipo istologico, grading, ecc. Inoltre l'indicazione alla radioterapia coincide con le indicazioni allo svuotamento elettivo del collo, con il vantaggio di poter disporre di tali parametri prognostici sull'esame istologico definitivo di T, pertanto è possibile allargare il campo di irradiazione a comprendere le stazioni linfonodali cervicali realizzando l'irradiazione profilattica del collo. Il pattern di diffusione loco regionale, specialmente nel Carcinoma Adenoide Cistico, è condizionato dalla neurofilia e non avviene per via linfatica ed infine lo svuotamento è correlato con una morbilità, anche se accettabile, comunque presente anche nei casi irradiati.

Globalmente, quindi, le opzioni terapeutiche sono:

- irradiazione del T e delle stazioni linfonodali limitrofe,
- trattamento curativo alla comparsa delle metastasi tardive,
- linfadenectomia al livello IIa o svuotamento limitato al II livello con esame estemporaneo,
- svuotamento elettivo,
- irradiazione elettiva.

In caso di metastasi laterocervicali clinicamente non evidenti in tumori di piccole dimensioni e con istologia a basso grado di malignità l'opinione prevalente è quella di non effettuare uno svuotamento laterocervicale profilattico di routine.

La scelta della linfadenectomia del livello IIb con esame estemporaneo è molto utilizzata perché l'esposizione del campo operatorio permette questa dissezione senza ampliamenti dell'accesso chirurgico, perché tale livello è il più interessato dalle metastasi, la morbilità aggiuntiva è irrilevante, perché essendo eseguita prima della dissezione parotidea

non allunga i tempi chirurgici. Tali motivi la rendono perseguibile soprattutto nei tumori in stadio iniziale o nei casi ad incerta diagnosi citologica pre-operatoria. Ovviamente in caso di positività è opinione condivisa la necessità di una dissezione completa. Valutando i dati in Letteratura emergono comunque alcune precise indicazioni al trattamento elettivo chirurgico o radioterapico. Infatti Frankenthaler²³ in caso di collo clinicamente negativo propone un trattamento radioterapico nei tumori ad alto rischio. Simili sono le indicazioni poste da Kelley e Spiro³⁸, Byers³³ e Van der Poorten³⁹ propongono di effettuare lo svuotamento selettivo del II livello con esame estemporaneo in tutti i casi e di procedere ad uno svuotamento radicale del collo solo in caso di positività⁴⁰. Medina⁴¹ ha revisionato la Letteratura sull'argomento notando un atteggiamento terapeutico nel collo cN0 piuttosto variegato (Tab. 8).

Si può concludere che sono indicazioni ad uno svuotamento elettivo del collo nel Carcinoma Adenoide Cistico i tumori classificati come T3-T4, superiori ai 3 cm, associati a paralisi del facciale o interessamento di altre strutture nervose, in pazienti di età superiore ai 54 anni, con estensione extraparotidea, invasione perilinfatica. Sono indicazioni alla radioterapia post operatoria estesa a tutto il, la classe pT3-T4, l'estensione extraparotidea, l'invasione perilinfatica e/o del lobo profondo, il residuo microscopico o il tumore adiacente al VII nc. Secondo Medina, quindi, le indicazioni al trattamento elettivo di N si sovrappongono a quelle per la radioterapia adiuvante su T per cui la dissezione profilattica del collo può essere sostituita dall'irradiazione profilattica del collo stesso ampliando i campi d'irradiazione.

Lo studio UCSF del 2007 (1960-2004)⁴² valuta in modo retrospettivo 251 pazienti N0 con carcinoma delle ghiandole salivari (adenoidocistico 33%, mucoepidermoide 24%, adenocarcinoma 23%), resezione macroscopica radicale (R0 44%, R1 56%), non trattati con svuotamento laterocervicale radicale modificato, ma solo con linfadenectomia del II livello, contiguo alla sede di T e radioterapia con una dose media di irradiazione di 63 Gy solo nel 52% dei pazienti (monolaterale nel 69% e bilaterale nel 31%). La percentuale di recidive su N globale è stata a 10 anni: per i T1 il 7%, T2 5%, T3 12%, T4 16%. Nel gruppo trattato con radioterapia sul collo (52% dei casi) la percentuale di recidive su N è stata prossima allo 0. Gli Autori concludono che l'irradiazione profilattica riduce (o azzerava) il rischio di recidiva su N nei colli cN0 all'esordio clinico. In realtà quindi l'alternativa della radioterapia elettiva sul collo come estensione dei campi dell'irradiazione sul letto operatorio appare condivisibile. Per tali motivi, alla luce della necessità di un'accurata diagnosi istologica (ottenibile solo dopo l'intervento) il più attuale orientamento, in assenza dei fattori di rischio già identificati, è quello di

Bardwil, 1967	No svuotamento profilattico del collo Svuotamento selettivo del II livello in tutti i casi
Johns, 1980	T1 -T2 No svuotamento profilattico (T ad alto grado: radioterapia post-operatoria) T3 -T4 svuotamento profilattico del collo e radioterapia post - operatoria
Byers, 1982	Svuotamento del II livello in tutti i casi
Spiro, 1989	Svuotamento profilattico nei tumori ad alto rischio (anaplastico, carcinoma squamoso, alto grado)
Armstrong, 1992	Svuotamento profilattico o radioterapia postoperatoria per i tumori ad alto rischio
Califano, 1993	Svuotamento profilattico nei tumori ad alto rischio (mucoepidermoide, anaplastico, carcinoma squamoso)
Ball, 1995	Svuotamento del collo in caso di tumori ad alto grado con positività confermata estemporaneamente al II livello
Frankenthaler, 1991	No svuotamento profilattico. Radioterapia nei tumori ad alto rischio
Kelley et Spiro, 1996	Svuotamento profilattico nei tumori maggiori di 4 cm o ad alto grado
Zbaren, 2003	Svuotamento profilattico in tutti i casi
Stennart, 2003	Svuotamento profilattico in tutti i casi
Kormaz, 2002	Biopsia estemporanea sui livelli I-II, se positiva dissezione del collo (T ad alto grado: radioterapia post-operatoria)
Herman, 2012	Svuotamento profilattico per tumori < 4 cm e nei tumori ad alto rischio
Stenner, 2012	Svuotamento profilattico in tutti i casi (70 T1-2)
Nobis, 2014	Svuotamento profilattico fortemente suggerito (pN+39%)
Lau, 2014	Svuotamento profilattico (pN+ 21%)

Tab. 8: Il trattamento del collo nei casi N0 secondo diversi Autori⁴¹.

trattare il collo cN0 con la radioterapia. Bisogna comunque tenere in considerazione che non esistono dati statistici che comparino l'efficacia dello svuotamento elettivo del collo verso la radioterapia elettiva nel controllo delle metastasi occulte cervicali. Mentre l'impatto della radioterapia post operatoria tanto sull'incidenza di recidive locoregionali che sulla sopravvivenza globale è marcato⁴³.

Personalmente riteniamo che in caso di tumori della ghiandola parotide, conosciuti anche gli altri fattori di rischio, lo svuotamento del collo sia indicato nelle forme ad alto grado, seguito da trattamento radioterapico.

Viceversa le forme a basso grado possono seguire semplicemente il follow up. Qualora gli altri fattori di rischio non siano ben chiari, anche le forme T1-2 con una citologia sospetta per malignità, dovrebbero eseguire uno svuotamento del collo e successivi eventuali trattamenti una volta avuta la conferma istologica.

Lo svuotamento in linea di massima dovrebbe comprendere i livelli I-II-III in caso della ghiandola sottomandibolare e/o sottolinguale. In caso che il tumore invece origini dalla ghiandola parotide, i livelli da trattare chirurgicamente dovrebbero essere: Ib, IIa, Ib, III, IV, Va. In caso, invece, di una neoplasia a partenza da una ghiandola salivare minore, il tipo di svuotamento dipenderà dal sito di origine, tenendo presente che esistono alcuni fattori che influenzano la probabilità di metastazione linfatica di un tumore a partenza da una ghiandola salivare minore (Tab. 9).

In questo lavoro vengono analizzati 2667 casi di neoplasia maligna delle ghiandole salivari minori, dal 1988 al 2004 e la percentuale di pN+ è risultata del 16%. Gli autori concludono che in caso di neoplasia maligna delle ghiandole salivari minori a livello del cavo orale e/o del faringe, di alto grado, il trattamento profilattico del collo sia indicato.

In conclusione in caso di N+ è sempre indicato lo svuotamento del collo (radicale e/o radicale modificato), come nei casi T3-4 N0 in cui lo svuotamento profilattico del collo deve essere eseguito.

Nei casi in cui l'esame pre-operatorio (citologico o core) consenta di conoscere l'istologia, nei casi T1-2 N0 in genere è consigliabile esame estemporaneo del livello II seguito da linfadenectomia radicale modificato in caso di risultato positivo piuttosto che uno svuotamento elettivo.

UNIVARIATA	MULTIVARIATA
ETÀ	SESSO MASCHILE
SESSO MASCHILE	STADIO
DIMENSIONI	LOCALIZZAZIONE FARINGEA
ALTO GRADO	ALTO GRADO
T3 - T4	MEC
ADENOCARCINOMA	ADENOCARCINOMA
MEC	
LOCALIZZAZIONE FARINGEA	

Tab. 9: Fattori di rischi per metastasi linfonodale in caso di neoplasia delle ghiandole salivari minori^{36,37}.

In ogni caso qualora all'esame istologico definitivo risultasse un tumore ad alto rischio con, in aggiunta, fattori di rischio importanti per metastasi linfonodali, la radioterapia sul T e sull'N deve essere presa in considerazione. Le opzioni terapeutico inoltre previste sono: in caso di T1-4 N+ svuotamento radicale modificato con sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo e radioterapia sul T e sull'N.

In caso di T1-2 N0 di basso grado e senza altri fattori di rischio è previsto uno svuotamento selettivo o una asportazione dei linfonodi del II° livello con esame estemporaneo che se positivo pone indicazione a procedere ad uno svuotamento radicale modificato che a sua volta qualora all'esame istologico definitivo risultasse N+ porrebbe indicazione ad eseguire anche una radioterapia adiuvante.

In caso di T1-2 N0 di alto grado senza altri fattori di rischio, invece, l'indicazione è uno svuotamento elettivo del collo seguito da radioterapia su N, se positivo all'esame istologico definitivo. Infine, in caso di T3-4 N0 di qualunque grado o con qualsivoglia ulteriore fattore di rischio l'indicazione è uno svuotamento elettivo seguito da radioterapia sul N qualora fosse positivo all'esame istologico definitivo.

In definitiva sarebbe opportuno, anche in assenza di una evidenza definitiva in letteratura, che nei tumori voluminosi (T3 e T4) e/o a istologia sfavorevole, per i quali è ragionevole il trattamento elettivo, l'aggiunta dello svuotamento profilattico poco peggiori la morbilità, in una bilancia di costo-benefici drammaticamente segnata dalla bassa probabilità di sopravvivenza, consentendo viceversa di conoscere il reale stato linfonodale, con più del 30% di probabilità di pN+, per meglio guidare la pianificazione del trattamento adiuvante in termini di dose e campi di irradiazione. Nel caso di tumori piccoli la biopsia linfonodale al II livello con esame estemporaneo appare semplice e perseguibile. Dopo la conferma di negatività anche all'esame definitivo ed in assenza di fattori prognostici negativi il caso può essere inserito in follow-up.

Localizzazioni ai seni paranasali

Per quanto riguarda i Carcinoma Adenoide Cistico ad insorgenza primitiva dai seni mascellari valgono le considerazioni esposte precedentemente nonostante non sia univoco l'orientamento sul trattamento chirurgico profilattico del collo⁴⁴. In uno studio multicentrico pubblicato nel 2014 da Amit et al. I in un'analisi retrospettiva multicentrica si prendevano in considerazione 495 pazienti affetti da Carcinoma Adenoide Cistico. Di questi, 270 erano stati sottoposti a dissezione del collo (226 svuotamento elettivo e 44 cN+ radicale modificato). 148 erano a partenza dal cavo orale e 25 dai

seni paranasali. Il tasso di incidenza di metastasi linfonodali occulte tra i pazienti sottoposti a svuotamento elettivo è stato del 17%, in particolare nei pazienti con ACC delle ghiandole salivari minori (del cavo orale e sinonasali). Pertanto sarebbe da considerare la eventuale necessità di un trattamento elettivo del collo nei ACC a partenza dal cavo orale⁴⁵.

Cantù et al. in uno studio del 2003 esaminavano 704 casi di tumori maligni dei seni paranasali (etmoide e mascellare). Di questi 704, 115 erano ACC (24 etmoide e 91 mascellare). In base ai loro risultati, il tasso di metastasi linfonodali da tumore a partenza dai seni etmoidali era estremamente basso e pertanto non era indicato il trattamento profilattico del collo nei pazienti cN0 (tranne per i carcinomi indifferenziati). Discorso più complesso è invece quello per i carcinomi a partenza dal seno mascellare dove il tasso di metastasi linfonodali da un tumore maligno del seno mascellare è molto basso al momento della presentazione (8,3% nel complesso, e del 10,3% per SCC). I pazienti con metastasi del collo alla presentazione devono sottoporsi a una dissezione del collo. Un trattamento del collo profilattico non è indicato anche in pazienti con tumori T3 e T4N0⁴⁶.

Lupinetti et al in uno studio del 2013 analizzavano 105 pazienti affetti da Carcinoma Adenoide Cistico del tratto sino nasale; di questi, 71 sono stati sottoposti a chirurgia ma solo 5 a dissezione del collo⁴⁷.

Rhee et al in uno studio con 35 pazienti affetti da Carcinoma Adenoide Cistico del tratto sinonasale riscontravano metastasi linfonodali al momento della diagnosi solo in 2 pazienti e non si verificavano, nel loro campione, recidive su N dopo il trattamento. A loro avviso, il basso tasso di metastasi linfonodali del tratto sino nasale rispetto a quello delle altre localizzazioni nel distretto testa-collo potrebbe essere dovuto alla particolare distribuzione linfatica in questa regione⁴⁸. Se ne deduce che non sia indicata una dissezione profilattica dei pazienti cN0. Anche dai dati riportati da Lester D.R. Thompson⁴⁹ si conclude che probabilmente tanto l'osso quanto il periostio dei seni paranasali possano rappresentare una barriera alla diffusione linfatica del tumore anche se la presenza clinica di metastasi linfonodali è associata ad un significativo peggioramento della prognosi.

Conclusioni

Il trattamento dei linfonodi cervicali nei tumori maligni delle ghiandole salivari, il comportamento da adottare può essere così sintetizzato:

1. T1-T2 N0 a basso grado di malignità è consigliabile lo svuotamento selettivo del II livello esame istologico estemporaneo, se positivo svuotamento e radioterapia, se negativo follow-up. Tenendo pre-

- sente che in caso di up - grading post-operatorio definitivo per fattori di rischio, si dovrebbe procedere con la radioterapia post-operatoria su T e su N.
2. In caso di T1-T2 N0 a alto grado di malignità e T3-T4 N0 è consigliabile lo svuotamento e radioterapia anche su N se pN+.
 3. Mentre ogni T N+ deve eseguire svuotamento e radioterapia.

In assenza di sufficiente evidenza, considerato il peggioramento prognostico della presenza di metastatizzazione linfonodale regionale, questo comportamento appare prudente e cautelativo anche nei casi senza evidenza clinica di metastasi linfonodali considerando che la comparsa di una recidiva su N spesso è preludio ad una prognosi infausta.

Bibliografia

1. Ellis GL, Auclair PL. Tumors of the Salivary Glands. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1996. Atlas of Tumor Pathology.
2. Spiro RH. Salivary neoplasms: an overview of a 35-year experience with 2807 patients. *Head Neck* 1986;8:177-84.
3. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 54:1062-1069:1984.
4. [www.NCCN.org/guidelines/head and neck](http://www.NCCN.org/guidelines/head_and_neck), 2015.
5. Selcuk A, Dere H, Bahar S, Sarikaya Y, Ozcan M. Adenoid cystic carcinoma of the parotid gland presenting as temporal bone neoplasm: a case report. *B-ENT*. 2007;33:153-6.
6. Spriano G, Ruscito P, Pellini R. I tumori delle ghiandole salivari maggiori 2008; terapia chirurgica dei tumori maligni delle ghiandole salivari maggiori: 491-512.
7. Armstrong J, Harrison L, Spiro R, et al. The role of postoperative radiation therapy in malignant salivary gland tumors: a matched pair analysis using historic controls. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;15:176.
8. Molinari R, G.L.O.C.C., gruppo di lavoro per l'oncologia cervico cefalica, fattori prognostici e programmazione nei tumori epiteliali maligni della parotide. 1998.
9. Mercante G, Marchese C, Giannarelli D, Pellini R, Cristalli G, Manciocco V, et al. Oncological outcome and prognostic factors in malignant parotid tumors. *J Cranio-maxillofac Surg*. 2014 Jan;42(1):59-65. doi: 10.1016/j.jcms.2013.02.003. Epub 2013 Mar 29.
10. Jong-Lyel Roh, Seung-Ho Choi, Sang-Wook Lee: Carcinomas arising in the submandibular gland: High propensity for systemic failure. *Journal of Surgical Oncology* Published Online: 19 Feb 200839 Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM. Management of cancer of parotid gland. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;10:134-144.
11. Alphas HH, Eiseleb DW, Westra WH. The role of fine needle aspiration in the evaluation of parotid. *Masses Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 14:62-66. 2006.
12. Layfield LJ, Gopez E, Hirschowitz S. Cost Efficiency Analysis for Fine-Needle Aspiration in the Workup of Parotid and Submandibular Gland Nodules. *Diagn Cytopathol*. 2006;34:734-8.
13. Cermik TF, Mavi A, Acikgoz G, Houseni M, Dadparvar S, Alavi A, FDG PET in Detecting Primary and Recurrent Malignant Salivary Gland Tumors *Clin Nucl Med* 2007;32: 286-291.
14. Batsakis JG. Staging of salivary gland neoplasms: role of histopathologic and molecular factors. *Am J Surg* 1994; 168: 386-90.
15. Regis de Brito I Santos, Kowalski LP, Cavalcante de Araujo V, Flavia Logullo A, Magrin J. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;127:56-60.
16. Bhattacharyya N, Fried MP. Nodal metastasis in major salivary gland cancer: predictive factors and effects on survival. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:904-8.

17. Da Cruz Perez DE, de AbreuAlves F, Nishimoto IN, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma *Oral Oncology* 2006 42 139-146.
18. Fu KK Leibel SA, LevineML Carcinoma ofthe major and minor salivary glands: analysis oftreatment results and sites and causes offailures *Cancer* 1977 40 2882-2890.
19. Lewis JE, OlsenKD, SeboTJ carcinoma ex pleomorphic adenoma: pathologic analysi of73 cases *Hum Pathol*2001 32: 596-604.
20. Terhaard CH et al Salivary gland carcinoma: independent prognostic factors for locoregional control, distant metastases, and overall survival: results ofthe Dutch head and neck oncology cooperative group. *Head Neck*. 2004 Aug;26(8):681-92; discussion 692-3.
21. Eneroth CM. Facial nerve paralysis: a criterion of malignancy in parotid tumors *Arch otolaryngol* 1972; 95:300-4.
22. Koide C, Imai A, Nagaba A, Takahashi T. Pathological findings of the facial nerve in e case of facial nerve palsy associated with benign parotid turnor. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:410-2.
23. Frankenthaler RA, Luna MA, Lee SS, Ang KK, Byers RM, Guillamondegui OM, Wolf P, Goepfert H. Prognostic variables in parotid gland cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1991;117:1251-6.
24. Poulsen MG, Pratt GR, Kynaston B Prognosti variables in malignant epithelial tumous of the parotid *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:327-332.
25. Frankenthaler RA, el-Naggar AK, Ordonez NG. High correlation with survival of prolofer ating cell nuclear antigen expression in mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;111:460-6.
26. Zhao M, Zhao QX, Saitoh M et al. Proliferating patterns of salivary gland adenocarcinomas with the use of PCNA labeling. *Anticancer Research* 1996;16:2693-8.
27. Gallo O, Franchi A, Bianchi S, Boddi V, Giannelli E, Alajmo E. p53 oncoprotein expression in parotid gland carcinoma is associateci with clinical outcome. *Cancer* 1995;75(8):2037-44.
28. Alves FA, Pires FR, DeAlmeida OP, Lopes MA, Kowalski LP. PCNA, Ki-67 and p53 expressions in sub mandibular salivary gland tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Sep;33(6):593-7.
29. Skalova A, Leivo I, Von Boguslawsky K. Prognostic significance of cell proliferation in mu Kamio N. Coexpression ofp53 and c-erbB2 proteins associated with histological type, tumor stage, and celi proliferations in malignant salivary gland tumors. *Virchows Arch* 1996;428:75-83.
30. Xin W, Paulino AF. Prognostic factors in malignant mixed tumors of the salivary gland: correlation of immunoistochemical markers with histologic classification. *Ann Diagn Pathol*. 2002;6:205-10.
31. Lim Ji. Expression of vascular endothelial growth factor in salivary gland carcinomas and its relation to p53, Ki-67 and prognosis *J Oral Pathol Med* 2003;32:552-61.
32. Sakamoto K, Nakamura Y, Nakashirna T. Immunoistochemical distribution of CD9 in parotid gland tumors. *Auris Nasus Larynx* 2004 49-55.
33. Byers RM. The use of postoperative irradiation its goals and 1978 attainments. *Laryngoscope* 1979 Apr;89(4):567-72.

34. Molinari R, G.L.O.C.C. (Gruppo di Lavoro per l'Oncologia Cervico Cefalica) fattori prognostici e programmazione nei tumori epiteliali maligni della parotide. 1998; Thawley SE, Panje WR. Comprehensive management of head and neck tumors: tumors of the salivary gland. WB Saunders Company, 1987.
35. Armstrong JG, Harrison LB, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Fass DE, Zelefsky MJ, Shah JP, Strong EW, Spiro RH. The indications for elective treatment of the neck in cancer of the major salivary glands *Cancer* 1992 Feb 1; 69(3) 615-93.
36. Harrison L. Postoperative radiation therapy for major salivary gland malignancies. *J Surg Oncol*. 1990 Sep;45(1):52-5.
37. Lloyd S, Yu JB, Ross DA, Wilson LD, Decker RH. A prognostic index for predicting lymph node metastasis in minor salivary gland cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:169-175.
38. Kelley DJ, Spiro RH. Management of the neck in parotid carcinoma. *Am J Surg* 1996;1172: 695-7.
39. Vander Poorten VLM, Balm AJM, Hilgers FJM. Management of cancer of parotid gland. *Curr Op Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;10:134-144.
40. Mc Guirt WF. Management of occult metastatic disease from salivary gland neoplasms, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 115 (1989), pp. 322-325.
41. Medina JE. Neck dissection in the treatment of cancer of major salivary glands, *Otolaryngol Clin North Am* 31 (1998), pp. 815-822.
42. Chen AM. Patterns of nodal relapse after surgery and postoperative radiation therapy for carcinomas of the major and minor salivary glands: what is the role of elective neck irradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 15;67(4):988-94.
43. Zbiiren P, Nuyens M, Caversaccio M, Greiner R, Stauffer E. Postoperative radiation therapy for T1 and T2 primary parotid carcinoma: Is it useful? *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* (2006) 135, 140-143.
44. Min R, Siyi L, Wenjun Y, et al. Salivary gland adenoid cystic carcinoma with cervical lymph node metastasis: a preliminary study of 62 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:952-957.
45. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K, Ramer N, Ramer I, Agbetoba A, et al. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study. *Head Neck* 2015;37:1032-7. doi: 10.1002/hed.23711. Epub 2014 Jul 24.
46. Cantù G, et al. Lymph node metastases in malignant tumors of the paranasal sinuses: prognostic value and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008 Feb;134(2):170-7.
47. Lupinetti AD et al. Sinonasal adenoid cystic carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2726-31.
48. Rhee CS, Won TB, Lee CH, Min YG, Sung MW, Kim KH, Shim WS, Kim YM, Kim JW. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: treatment results. *Laryngoscope*. 2006 Jun;116(6):982-6.
49. Lesler DR. Thompson et al. Sinonasal tract and nasopharyngeal adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 86 cases *Head and Neck Pathol* 8:88 2014.

**IL RUOLO DELLA CHIRURGIA
NELLE METASTASI POLMONARI**
M. Casiraghi, F. Petrella, L. Spaggiari

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) ha tipicamente una velocità di crescita lenta ma inesorabile con una percentuale di mancata risposta ai trattamenti, di recidiva loco-regionale, e di metastasi a distanza del 62%, 51% e 38% rispettivamente¹.

Le recidive di malattia si presentano generalmente dopo diversi anni e sono associate ad una sopravvivenza specifica di malattia dell'89% a 5 anni e del 40% a 15 anni. Le metastasi a distanza sono rare alla diagnosi ma si verificano in oltre il 50% dei pazienti nel corso della malattia²; più frequentemente l'ACC metastatizza ai linfonodi loco-regionali mentre le metastasi a distanza sono più frequenti nel polmone e nelle ossa.

Numerosi studi hanno cercato di determinare quali fossero i fattori prognostici clinico-patologici correlati alla sopravvivenza dell'ACC. La morfologia istologica solida^{3,4}, la presenza di tumore in corrispondenza del margine di resezione⁵ oltre che un grading elevato^{3,6} sono risultati essere tutti fattori prognostici negativi.

La sopravvivenza dei pazienti che sviluppano metastasi da ACC è inoltre significativamente correlata alla sede di metastatizzazione della malattia ed è generalmente migliore in caso di coinvolgimento polmonare rispetto alla diffusione ossea⁷; inoltre, la dimensione del tumore (maggiore di 3 cm), la recidiva loco-regionale ed il coinvolgimento dei linfonodi cervicali sono tutti stati identificati come fattori altamente prognostici di metastasi a distanza¹.

Nonostante le modalità di trattamento varino a seconda dello stadio del tumore, del tipo di chirurgia e della radioterapia post-operatoria, al fine di prevenire le recidive locali, molti pazienti affetti da ACC sviluppano comunque metastasi a distanza anche molto tempo dopo il loro trattamento iniziale ed nonostante il controllo loco-regionale della malattia.

Van der Wal e colleghi hanno dimostrato nel 2002 che il tempo medio tra la diagnosi del tumore primitivo e la comparsa di metastasi polmonari è inferiore rispetto al tempo di comparsa delle metastasi in altri organi⁸; tuttavia, i pazienti con metastasi polmonari muoiono circa un anno più tardi rispetto ai pazienti con metastasi in altre sedi e con un tempo medio tra la diagnosi di metastasi polmonari e la morte di circa 32 mesi ($p = .001$)⁸.

Considerando che la radioterapia e la chemioterapia non sono (ancora) in grado di curare le metastasi a distanza, sia nei polmoni che altrove, la resezione polmonare è ad oggi considerata il trattamento di scelta per le metastasi polmonari, associata ad una bassa morbilità e mortalità oltre che ad un sopravvivenza a lungo termine accettabile, in caso di resezione completa^{9,10}.

Il tasso di sopravvivenza dopo l'intervento chirurgico per metastasi polmonari da tumori del distretto testa-collo varia generalmente dal 29% al 59%¹¹⁻¹⁴. Tuttavia, la prognosi dopo chirurgia per metastasi polmonari da ACC è difficilmente estrapolabile dalla letteratura considerando la rarità della malattia. Pochi studi in letteratura hanno riportato i risultati della metastasectomia polmonare per ACC. Spiro ha mostrato, nel suo studio pubblicato nel 1997, una sopravvivenza correlata alla malattia del 94% a 10 anni dopo trattamento chirurgico per i pazienti con malattia in stadio I¹; purtroppo, considerando che di solito i sintomi in questo tipo di tumore sono minimi e che la maggior parte dei pazienti arrivano alla diagnosi con tumori in fase avanzata, la sopravvivenza di questi tumori è generalmente nettamente inferiore.

Il più grande studio condotto su carcinomi adenoido-cistici è quello del Memorial Sloan Kettering di New York, pubblicato nel 1999 da Lieu: l'autore ha dimostrato che nessun paziente tra i 14 pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare era sopravvissuto dopo 14 anni di follow-up¹⁵. Locati e colleghi hanno pubblicato nel 2005 un'altra serie di 20 pazienti, affetti da ACC e sottoposti a metastasectomia polmonare, mostrando una sopravvivenza mediana di 78 mesi e un intervallo libero da progressione di 30 mesi per tutti i pazienti che avevano avuto una resezione completa (R0), ma purtroppo simile alla sopravvivenza dei pazienti la cui chirurgia non era stata radicale¹⁶. Tuttavia, Locati ha poi dimostrato che un risultato migliore era stato ottenuto per i pazienti con un intervallo libero da malattia (DFI) \geq 36 mesi e meno di 6 lesioni polmonari. Un altro report è stato pubblicato da Bobbio nel 2008, dimostrando che, anche se la metastasectomia polmonare poteva essere prevista nell'iter terapeutico del paziente, la chirurgia per le metastasi polmonari da ACC non sembrava modificarne la sopravvivenza¹⁷.

All'Istituto Europeo di Oncologia, abbiamo retrospettivamente analizzato 1075 pazienti sottoposti a metastasectomie polmonari con intento curativo dal gennaio 1998 al dicembre 2014. Trentasei pazienti avevano metastasi polmonari da Carcinoma Adenoide Cistico. Le sospette metastasi polmonari sono state studiate mediante gli esami preoperatori e di stadiazione dei tumori o durante il regolare follow-up dopo la resezione del tumore primario. Tutti i pazienti sono stati studiati mediante tomografia computerizzata (TC), mentre la PET con fluorodeossiglucosio è stata eseguita in

tutti i pazienti solo dopo il 2004. Tutti i pazienti inclusi nell'analisi avevano il tumore primitivo controllato o controllabile e nessuna evidenza di metastasi extrapolmonari.

Le caratteristiche dei pazienti e la loro associazione con la sopravvivenza generale sono evidenziate nella tabella 1.

Trenta pazienti (92%) sono stati sottoposti a toracotomia e 3 pazienti a Video Assisted Thoracic Surgery (VATS) (8%); diciassette pazienti (47%) hanno avuto un intervento chirurgico monolaterale, dieci pazienti (28%) hanno avuto toracotomie bilaterali sequenziali (entro 40 giorni dalla prima toracotomia) e 9 pazienti (25%) metastasectomie reiterate (dallo stesso lato o contro-laterale ma oltre 40 giorni dalla prima toracotomia). La resezione polmonare atipica/tumorectomia di precisione è stata eseguita in 29 pazienti (80,6%), la lobectomia in 4 pazienti (11,1%) e la segmentectomia in 2 (5,6%). Solo un paziente (2,7%) è stato sottoposto a toracotomia esplorativa per irreseca-bilità del tumore. La resezione completa (R0) è stata ottenuta in 29 pazienti (80,6%), R1 ed R2 in 6 ed in 1 paziente, rispettivamente.

Metastasi linfonodali sono state riscontrate in 1 caso (2,7%), mentre in 25 pazienti (69,4%) i linfonodi sono risultati negativi. La linfadenectomia non è stata eseguita in 10 casi.

Variable	Patients N (%)	HR (95% CI)	p-value
DFI			
≥12 months	30 (83.3)	1.00	
<12 months	6 (16.7)	7.02 (1.54-31.9)	0.01
Sex			
Men	24 (66.7)	1.00	
Women	12 (33.3)	1.79 (0.40-8.04)	0.44
Age (years)			
<50	13 (36.1)	1.00	
50-59	10 (27.8)	1.18 (0.16-8.52)	0.87
60+	13 (36.1)	1.64 (0.27-9.91)	0.59
Metastases			
1-4	12 (33.3)	1.00	
5-9	9 (25.0)	0.20 (0.02-2.42)	0.20
10-14	8 (22.2)	0.30 (0.03-3.65)	0.35
15+	7 (19.4)	1.61 (0.25-10.5)	0.62
Hazards ratios (HR) and 95% intervallo di confidenza (CI) ottenuto da Cox proportional hazards regression model.			

Tab. 1: Caratteristiche del paziente e la loro associazione con la sopravvivenza generale.

Considerando la prima metastasectomia, le complicanze postoperatorie minori sono state osservate in solo 4 (11,1%) pazienti (1 fibrillazione atriale e 3 perdite aeree persistenti). Nessuna complicanza maggiore e/o morti peri-operatorie sono state osservate, mentre la degenza media post operatoria è stata di 5 giorni (intervallo 3-9).

Considerando la metastasectomia sequenziale o la metastasectomia reiterata, le complicanze postoperatorie minori sono state osservate in 8 procedure (22,2%) (5 perdite aeree persistenti, 3 anemie, 1 disfonia), mentre in 2 casi sono state riscontrate complicanze maggiori quali l'insufficienza respiratoria. La mortalità peri operatoria è stata del 3% (1 caso). La sopravvivenza a 5 anni in seguito alla prima metastasectomia polmonare e con un follow-up mediano di 42 mesi, è stata del 68% (intervallo di confidenza 95% 44-92%) (Fig. 1). Le caratteristiche dei pazienti e la loro associazione con la sopravvivenza generale sono state riportate nella tabella 1, mostrando una differenza significativa in termini di sopravvivenza in relazione al DFI. Infatti, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti che avevano ricevuto la prima metastasectomia entro 12 mesi dalla chirurgia del tumore primitivo era del 27% (95% intervallo di confidenza 0-72%) rispetto al 80% (intervallo di confidenza al 95% 57-100%) per i pazienti con DFI superiore a 12 mesi (Fig. 2).

In conclusione, anche se la letteratura ha dimostrato che non vi è un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi polmonari da Carcinoma Adenoide Cistico, nella nostra esperienza abbiamo dimostrato che in casi altamente selezionati, soprattutto con DFI superiore a 12 mesi, questi pazienti possono beneficiare della chirurgia ottenendo sopravvivenze a 5 anni fino al 80%.

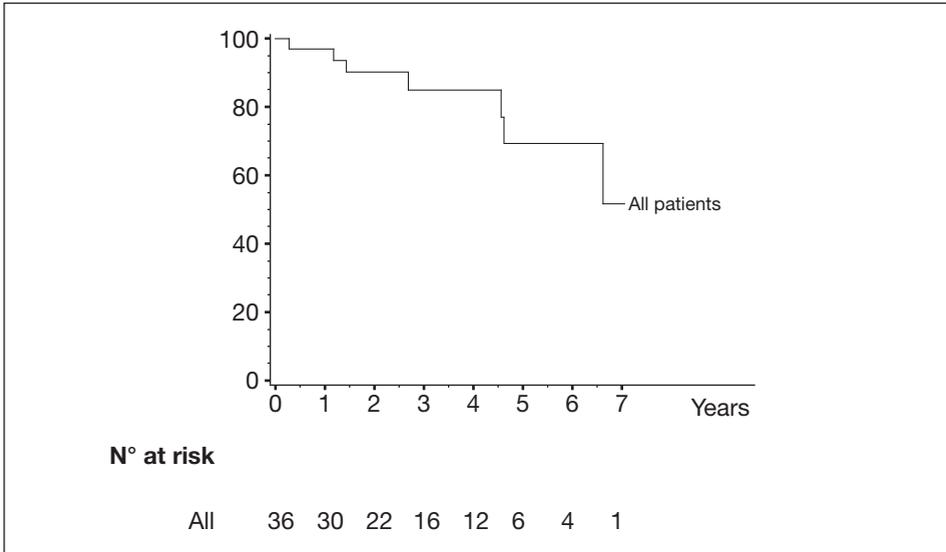


Fig. 1: Sopravvivenza generale dopo la prima metastasectomia nei 36 pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi da Carcinoma Adenoide Cistico dopo un follow up mediano di 42 mesi (5-anni di sopravvivenza globale=68%; 95% Confidence intervals 44-92%).

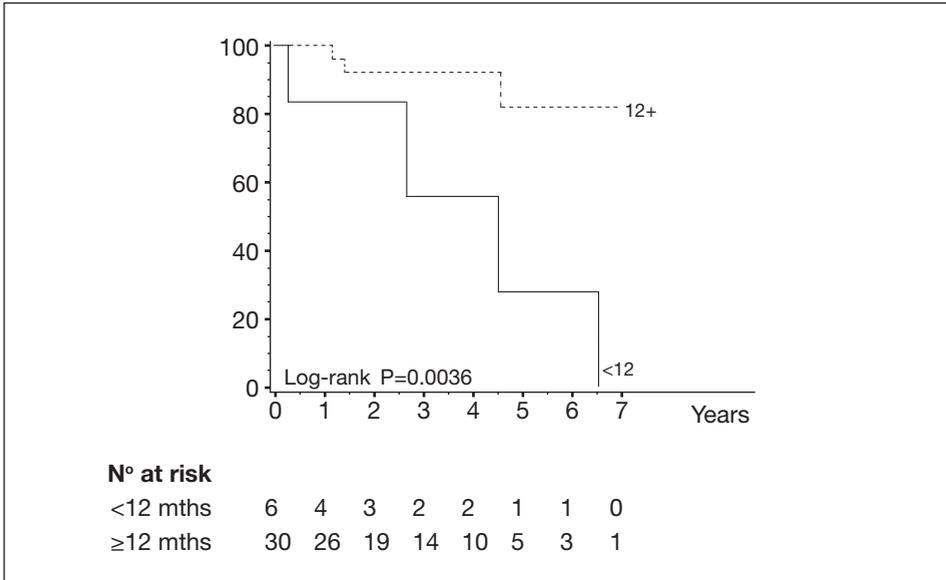


Fig. 2: Sopravvivenza generale in base al DFI (intervallo di tempo tra le date di chirurgia del cancro primitivo e la metastasectomia) dopo la prima metastasectomia nei 36 pazienti sottoposti a chirurgia per metastasi da Carcinoma Adenoide Cistico.

Bibliografia

1. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg* 1997;174:495e8.
2. Fordice J, Kershaw C, El-Naggar A, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: predictors of morbidity and mortality. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:149e52.
3. Nascimento AG, Amaral AL, Prado LA, Klingerman J, Silveira TR. Adenoid cystic carcinoma of salivary glands: a study of 61 cases with clinicopathologic correlation. *Cancer*.1986;57:312-319.
4. Kim KH, Sung MW, Chung PS, Rhee CS, Park CI, Kim WH. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*.1994;120:721-726.
5. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME, White RA. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer*.1984;54:1062-1069.
6. Spiro RH, Huvos AG, Strong EW. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. *Am J Surg*.1974;128:512-520.
7. Sung MW, Kim KH, Kim JW, et al. Clinicopathologic predictors and impact of distant metastasis from adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(11):1193-7.
8. Van der Wal JE, Becking AG, Snow GB, van der Waal I. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow up. *Head Neck* 2002;24(8):779-83.
9. Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term result of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113(1):37-49.
10. Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, et al. A 10-Year Single-Center Experience on 708 Lung Metastasectomies: The Evidence of the “International Registry of Lung Metastases”. *J Thorac Oncol*. 2011 Aug;6(8):1373-8.
11. McCormack P. Surgical resection of pulmonary metastases. *Semin Surg Oncol* 1990;6(5):297-302.
12. Cooper JD, Perelman M, Todd TR, Ginsberg RJ, Patterson FG, Pearson FG. Precision cautery excision of pulmonary lesions. *Ann Thorac Surg* 1986;41(1):51-3.
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
14. Mazer TM, Robbins KT, McMurtrey MJ, Byers RM. Resection of pulmonary metastases from squamous carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1988;156(4):238-42.
15. Liu D, Labow DM, Dang N, Martini N, Bains M, Murt M, Downey R, Rusch V, Shah J, Ginsberg RJ. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999;6:572-8.
16. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, Brega Massone PP, Conti B, Fumagalli E, Bareggi C, Cantù G, Licitra L. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma of salivary gland. *Oral Oncol* 2005;41:890-4.
17. Bobbio A, Copelli C, Ampollini L, Bianchi B, Carbognani P, Bettati S, Sesenna E, Rusca M. Lung metastasis resection of adenoid cystic carcinoma of salivary glands. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008 May;33(5):790-3.

TERAPIA NON CHIRURGICA

IL TRATTAMENTO NON CHIRURGICO: STATO DELL'ARTE

N. Denaro, M.C. Merlano

Riassunto

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è un tumore raro, costituisce circa il 10% dei tumori delle ghiandole salivari. Per la sua aggressività rappresenta un notevole problema clinico e pone importanti sfide diagnostiche e terapeutiche. Il trattamento dei pazienti con ACC è limitato principalmente alla chirurgia e/o radioterapia. La chirurgia è il trattamento principale a causa della relativa chemio e radioresistenza di questi tumori. La radioterapia postoperatoria è consigliata, in quanto prolunga la sopravvivenza e previene le recidive locali. La chemioterapia sistemica convenzionale ha limitata efficacia e i risultati sono scoraggianti. Vi è quindi una grande necessità di sviluppare nuovi biomarcatori molecolari per migliorare la diagnosi, la prognosi e le opzioni terapeutiche per questi pazienti. C'è molta attesa sui nuovi trattamenti molecolari.

Parole chiave: Carcinoma Adenoide Cistico, ghiandole salivari, chemioterapia, terapia target.

Introduzione

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è una neoplasia piuttosto rara che insorge in una varietà di siti anatomici tra cui le mammelle (0,1-1% di tutti i tumori maligni), la vulva (0,1-1% di tutti i tumori) e l'apparato respiratorio (1% di tutti i tumori)¹.

ACC è più frequente nelle ghiandole salivari della regione della testa e del collo. Sulla base di una vasta esperienza al Memorial Cancer Center (con 2.807 pazienti trattati) ACC rappresenta lo 0,6% di tutti i ricoveri per neoplasie della testa e del collo, il 10% di tumori delle ghiandole salivari, il 31% delle ghiandole salivari minori e il 2% delle ghiandole parotidi².

La fascia di età al momento della diagnosi è ampia, con un'incidenza quasi uguale in ogni decennio della vita adulta. Istologicamente, ACC è composto da piccole cellule tumorali epiteliali basaloidi, con piccolo

a moderata quantità di citoplasma. I nuclei tendono a non essere pleomorfi, e hanno nucleoli piccoli o non visibili. Il tumore è composto da cellule che presentano sia la differenziazione epiteliale luminale sia differenziazione mioepiteliale, con quest'ultima differenziazione predominante³.

Diversi modelli di crescita sono stati descritti per i tumori adenoideocistici. Il classico più comune, è il modello cribriforme caratterizzato da cellule tumorali disposte in nidi di variabili dimensioni con spazi distinti, punch-out o pseudocisti.

Un secondo modello di crescita, in genere miscelato con il cribriforme, è il modello tubolare in cui il tumore si infila in gruppi di ghiandole separate con lumen centrali singoli.

Un terzo modello è un modello di crescita solida, in cui le cellule tumorali crescono in fogli senza formazione di lumen. Questo terzo modello è stato riconosciuto in neoplasie meno differenziate (con grading 3-4). Szanto et al. hanno proposto uno schema di classificazione per ACC, sulla base del grado di modello di crescita solida. Sono stati stabiliti tre gradi istologici: grado I, i tumori con aree tubolari e cribriforme ma senza componente solida; grado II, tumori tipo cribriforme puri o con meno del 30% delle aree non cribriformi; e di grado III, tumori con un modello prevalentemente solido. I tassi di sopravvivenza cumulativa a 15 anni per gradi I, II, e III sono stati 39%, 26%, e il 5% rispettivamente⁴.

Il tumore adenoideocistico presenta caratteristiche maligne uniche, come la crescita lenta e un alto tasso di metastasi sistemiche. Inoltre le risposte cliniche correlano con il grado istologico, che, a sua volta, dipende dal grado di aneuploidia e dalle alterazioni genetiche presenti nel tumorale. Spiro et al. hanno dimostrato che lo stadio e non il grado della neoplasia correla con i risultati clinici. Hanno revisionato 184 ACC: cribriforme grado 1, (68%), cribriforme misto con caratteristiche solide grado 2 (26%), e solido grado 3 (5%). La sopravvivenza cumulativa a 10 anni è stata del 75%, 43%, e del 15% per lo stadio I, stadio II, e stadio III e IV, rispettivamente, e la sopravvivenza causa-specifica a 10 anni è stata alta con il 94% lungo-sopravvissuti con stadio I malattia. Solo lo stadio clinico ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza. Né la sopravvivenza, né le metastasi regionali (16 pazienti; 11%), e a distanza (64 pazienti; 43%) erano prevedibili sulla base del grado tumorale da solo. La prognosi in pazienti con lesioni in fase iniziale può essere migliore di quanto non sia stato in precedenza riportato⁹.

In caso di ACC in stadio avanzato poiché la risposta alla radioterapia e alla chemioterapia è scarsa, maggiore attenzione deve essere posta all'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali allo scopo di migliorare il risultato e i trattamenti offerti¹⁰.

Infatti studi prospettici randomizzati multicentrici sono necessari per definire il trattamento ottimale per ACC.

Lo scopo di questo articolo è quello di fornire un aggiornamento sui recenti studi nella gestione della patologia ricorrente o metastatica (R/M ACC).

Aspetti molecolari

Lo studio della patogenesi della ACC è stata ostacolata dalla mancanza di linee cellulari convalidate. Tuttavia negli ultimi anni indagini sui pathway di Notch1, PTEN / mTOR ed altri bersagli molecolari suggeriscono un ruolo di questi fattori nella crescita cellulare, nell'inibizione dell'apoptosi, e nella metastatizzazione di ACC, aprendo una nuova prospettiva nella ricerca di un trattamento target³.

Analisi genetiche recenti hanno evidenziato la presenza di alterazioni cromosomiche ricorrenti quali la traslocazione 6: 9 che genera un prodotto di fusione MYB:NFIB con conseguente sovraespressione dell'oncoproteina MYB.

Persson et al. hanno evidenziato che questo riarrangiamento cromosomico è specifico per ACC (che si trova in circa il 86% di questi tumori)¹¹. La mutazione di p53 sia quelle di RAS / PI3K sono rare (circa il 5% della ACC). La perdita di PTEN correla con l'attivazione di mTOR (con un aumento della proteina ribosomiale S6 fosforilata nel tumore adenoideistico scarsamente differenziato)¹².

Inoltre l'oncosoppressore associato al gene soppressore dei microtubuli (MTUS1) risulta down-regolato nel ACC salivare; MTUS1 è stato correlato con metastasi a distanza e associato a ridotta sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia⁴¹.

La proteina-reversone ricco cisteina con motivi Kazal (RECK), un nuovo oncosoppressore del tumore che regola negativamente le metalloproteinasi della matrice (MMP), si esprime in vari tessuti umani normali, ma risulta downregolata nel ACC salivare. L'effetto citotossico del 5Aza deossicitidina (5-aza-dC) in linee cellulari di Carcinoma Adenoide Cistico umano invertono lo stato di ipermetilazione del gene RECK ;5-aza-dC (Decitabina) sopprime la capacità invasiva delle cellule di ACC riducendo mRNA e trascritto. La Decitabina è un modificatore epigenetico che inibisce l'attività della DNA metiltransferasi che si traduce in demetilazione del DNA (ipometilazione) e attivazione del gene da "apertura/rimodellamento" della cromatina.

I geni soppressori sono sinergicamente riattivati quando demetilazione è combinato con istoni hyperacetylation¹².

Trattamento

ACC LOCALMENTE AVANZATO

La chirurgia è la pietra angolare della malattia localizzata. Il fattore prognostico più importante per l'outcome sono i margini chirurgici negativi. Nonostante una chirurgia ottimale i tassi di recidiva 5 anni vanno dal 30 al 75%⁵.

Anche dopo un intervento chirurgico aggressivo, la sopravvivenza a lungo termine è solo il 39,6% a 15 anni.

Circa il 50% dei pazienti con ACC sviluppa metastasi a distanza e il 33% dei pazienti muore entro 2 anni⁶.

Una recente analisi europea di più di 2600 pazienti con ACC metastatico ha confermato un'ampia variabilità nel decorso clinico con quasi due terzi di morti a cinque anni⁷.

I polmoni sono la sede più frequente di metastasi, e il tempo medio alla recidiva di malattia nei polmoni è stato segnalato tra i 28,7 e 45,0 mesi.

Localizzazioni secondarie intracraniche sono rare, di solito sono il risultato di una diretta estensione del tumore o di una invasione lungo i nervi cranici, piuttosto risultato di diffusione ematogena⁸.

I pazienti che sviluppano metastasi da ACC sono considerati incurabili, se non in rari casi in cui la malattia singola o oligo-metastatica è resecabile⁸. Tra le sedi di malattia disseminata, le metastasi limitate al polmone hanno una sopravvivenza più lunga rispetto a quelle localizzate all'osso o altre metastasi viscerali⁹.

La radioterapia postoperatoria è in gran parte utilizzata e considerata un trattamento standard (anche se i dati definitivi mancano). Studi retrospettivi confermano un beneficio con RT che va dal 30% a cinque anni al 50% a 10 anni^{13,14}.

Per i pazienti con ACC non metastatico che hanno R1-2 asportato o tumori non resecato, l'uso della radioterapia è una procedura standard^{15,14}.

Una chemioradioterapia concomitante (CRT) è un'opzione di trattamento proponibile nel postoperatorio e nella recidiva loco regionale e nel ACC non operabile, la terapia integrata aumenta il controllo della malattia. La chemioradioterapia produce un tasso di risposta di circa il 30% e l'applicazione di dosi di RT elevate è difficile a causa della vicinanza di strutture critiche e delle tossicità dei trattamenti integrati. I tassi di controllo della malattia locoregionale per la terapia standard chirurgia seguita da RT post-operatoria variano tra il 60% e il 94% con in media un controllo locale superiore del 85%¹⁶.

Uno studio retrospettivo su 16 pazienti ha confermato i dati precedenti sulla terapia integrata con una progressione del tumore nel 50% dei

pazienti dopo CRT a base di platino (intrarteriosa in 6 punti, settimanale in 7 pazienti e trisettimanale in 3 pazienti) la sopravvivenza (OS) a 5 anni è stata 87%, 39% e 61%, rispettivamente¹⁹.

I risultati con la radioterapia come singola modalità sono inferiori, con controllo locale che varia tra il 6,5% e il 56% a 5 anni, anche se è probabile un bias di selezione di pazienti candidati a RT esclusiva per malattia più avanzata o non resecabile.

L'uso di una maggiore dose di RT con l'uso dei protoni o neutroni ioni carbonio è promettente: il controllo loco-regionale raggiunge il 78% e 93%, rispettivamente, nei pazienti che hanno tumori non-resecabili, o un residuo macroscopico dopo resezione chirurgica subtotale^{17,18}. Il trattamento della recidiva locale ACC dopo RT nella malattia non resecabile rimane una sfida: il trattamento comprende la chemioterapia palliativa e la re-irradiazione.

ACC RICORRENTE METASTATICO

La chemioterapia è riservata per il trattamento palliativo della malattia ricorrente/metastatica (R/M ACC), ma i risultati con la terapia antitumorale sistemica sono deludenti²⁰. Un tasso di risposta globale tra l'1 e il 9% è stato riportato in una revisione di 11 studi che utilizzano sette monochemioterapie.

I migliori risultati si ottengono con i Sali del Platino e in particolare con il Cisplatino¹⁰. In uno studio Hill et al²¹, hanno valutato la combinazione di cisplatino con 5-fluorouracile in 11 pazienti metastatici evidenziando tre risposte parziali (27% di risposta obiettivo).

Uno studio di fase II del EORTC con la Gemcitabina (Gem 1250 mg/mq d1,8 ogni 3 settimane fino a 12 cicli), non ha riportato nessuna risposta obiettiva³⁹.

Recenti studi hanno indagato il ruolo delle terapie mirate nella patologia recidivata metastatica a scopo palliativo.

Tuttavia gli studi preclinici con agenti a bersaglio molecolare sono stati insoddisfacenti.

In considerazione della positività frequente del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) (74-91%), l'utilizzo dell'anticorpo anti-EGFR Cetuximab sembrava promettente^{22,23}.

Nonostante l'entusiasmo iniziale, nelle fasi cliniche più avanzate l'utilizzo di Cetuximab in ionoterapia ha ottenuto risultati scoraggianti²³.

La combinazione di Cetuximab in combinazione appare invece promettente. L'associazione con RT è stata ben tollerata e ha provocato elevati tassi di risposta e di controllo locale, ma le sopravvivenze sono state ostacolate dalla mancanza di controllo sulle localizzazioni a distanza²⁴.

La combinazione di cetuximab più chemioterapia è stata utilizzata molto raramente (solo due casi clinici pubblicati), nonostante la buona risposta obiettiva^{25,26}.

Hitre E et al. hanno riportato uno studio in aperto, a braccio singolo di fase II, per valutare l'efficacia e la tossicità di Cetuximab in associazione con la RT più Cisplatino o con la chemioterapia di prima linea. Per i pazienti con malattia localmente avanzata (follow-up mediano: 52 mesi), la PFS mediana è stata di 64 mesi e il tasso di OS a 2 anni è stata del 100%. Per i pazienti con metastasi (follow-up mediano: 72 mesi), la PFS mediana e OS sono stati 13 e 24 mesi, rispettivamente. In entrambi i gruppi il tasso di risposta obiettiva è stata > 40%²⁷.

Tra le altre terapie bersaglio è stato studiato Bortezomib, un inibitore proteosoma, che non ha ottenuto risposte obiettive in monoterapia ma ha assicurato il 14% di risposte parziali in combinazione con doxorubicina²⁸. Imatinib, un inibitore delle proteine tirosina chinasi di ABL, PDGFR e recettore c-kit, è stato usato come monoterapia non ottenendo risposte di malattia^{29,30,31}, ad eccezione di alcune risposte in una piccola serie di casi^{32,33}. Anche questo inibitore multi target in combinazione con il Cisplatino fornisce una risposta oggettiva nel 29% dei pazienti. Le mediane di PFS e OS sono state 15 e 35 mesi, rispettivamente³⁴.

Sunitinib, un inibitore multitarget della tirosin-chinasi, non ha mostrato risposte obiettive in uno studio di fase II⁶.

In un altro studio a singolo braccio di fase II, il trattamento con Sorafenib (400 mg bid di 23 punti) è stato associato ad deludente PFS mediana e OS (11,3 e 19,6 mesi, rispettivamente, con PFS a 6mesi di 69,3% e a 12 mesi di 46,2%)³⁵.

La combinazione di Sunitinib con la chemioterapia non è stata ancora studiata.

Altre terapie anti-EGFR (Gefitinib, Lapatinib) sono state anche utilizzate, ma non hanno fornito adeguate risposte oggettive^{36,22}. La combinazione di queste terapie mirate con chemioterapie classiche potrebbe meritare ulteriori studi per un miglior controllo di malattia evidenziato in fase pre-clinica.

Altre terapie mirate (Dasatinib, Dovitinib, Vorinostat, Axitinib, ecc.) sono state studiate in studi clinici in corso nel R/M ACC.

La terapia ormonale con Tamoxifene è stata studiata nei tumori adenoideocistici delle ghiandole di Bartolini, ma anche nei tumori delle ghiandole salivari. I pochi Case-report pubblicati dimostrano buone risposte. Tamoxifene, un antagonista del recettore dell'estrogeno induce un lungo controllo della malattia (18 mesi). In questi pazienti la terapia con antiestrogeni permette una buona qualità della vita con una stabilizzazione della malattia (4 anni di controllo di malattia in 1 su 2 pazienti)³⁷.

STUDY	STATUS/PHASE	DRUGS	RESULTS
Kim 2014 ³⁸	Completed/II	Everolimus	20% SD
Hotte 2005 ²⁹	Completed/II	Imatinib	56% SD
Ghosal 2011 ³⁴	Completed/II	Imatinib+CDDP	68% SD
Locati 2009 ²³	Completed/II	Cetuximab	87% SD
Chau 2012 ⁶	Completed/II	Sunitinib	85%SD
Argiris 2011 ²⁸	Completed/II	Bortezomib+Doxo	71% SD
Van Herpen 2012 ³⁹	Completed/II	Gemcitabine	52% SD
Agulnik 2007 ²²	Completed/II	Lapatinib	15% SD
Hitre 2013 ²⁷	Completed/II	Cetuximab+CDDP±RT	PFS 13m OS 24 m
Thomson 2015 ³⁵	Completed/II	Sorafenib	PFS 11.3m OS 19.6 m
Keam B 2015 ⁴⁰	Completed/II	Dovitinib	PFS 6.0 m
NCT01218555	Ongoing/I	Everolimus + Lenalidomide	NR
NCT02098538	Ongoing/II	Regorafenib	NR
NCT01192087	Ongoing/I-II	Cetuximab+IMRT+C(12)boost	NR
NCT00581360	Completed/II	Doxorubicin+bortezomib	NR

Tab. 1: Novel antitumoural strategies in ACC.

Abbreviations: CDDP = Cisplatin; SD = Stable disease; PFS = progression free survival; OS = overall survival; NR = not reported.

Conclusioni

Il trattamento medico del tumore adenoideocistico è una sfida per gli oncologi. L'alto grado e il coinvolgimento linfonodale sembrano essere i fattori predittivi negativi per recidiva e scarsa sopravvivenza globale. Nonostante il trattamento aggressivo, il rischio di metastasi a distanza è molto alto. La prognosi per la malattia metastatica recidivata rimane infausta.

Ulteriori miglioramenti nel controllo locale-regionale (con RT ad alte energie con neutroni o protoni) non sembrano influenzare la sopravvivenza. È necessario utilizzare cure sistemiche più efficaci per prevenire e/o curare metastasi a distanza al fine di migliorare la sopravvivenza. In futuro l'impiego di nuove terapie mirate e la selezione di biomarcatori tumorali pre-

dittivi di una risposta al trattamento saranno necessari per garantire il miglioramento delle cure. Purtroppo ad oggi nessuna terapia bersaglio è disponibile nella pratica clinica.

Pertanto, i pazienti devono essere incoraggiati a partecipare a studi clinici per identificare i biomarcatori molecolari che predicono l'outcome clinico e per valutare terapie più efficaci, ottimizzando le risorse per i pazienti affetti da questo raro tumore.

Bibliografia

1. Dubergé T, Bénézery K, Resbeut M et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a retrospective series of 169 cases. *Cancer Radiother.* 2012 Jul-Aug;16(4):247-56.
2. Elkin AD, Spiro RH, Huvos AG et al. Adenoid cystic carcinoma of salivary origin. A clinicopathologic study of 242 cases. *Am J Surg* 1974;128:512-520.
3. Dillon PM, Chakraborty S, Moskaluk CA, Joshi PJ, Thomas CY. Adenoid Cystic Carcinoma: a review of recent advances, molecular targets and clinical trials. *Head Neck.* 2014 Dec 8. [Epub ahead of print].
4. Szanto PA, Luna MA, Tortoledo ME et al. Histologic grading of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *Cancer.* 1984 Sep 15;54(6):1062-9.
5. Chen AM, Bucci MK, Weinberg V et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck treated by surgery with or without postoperative radiation therapy: prognostic features of recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:152-159.
6. Chau NG, Hotte SJ, Chen EX et al. A phase II study of sunitinib in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC) of the salivary glands: current progress and challenges in evaluating molecularly targeted agents in ACC. *Ann Oncol* 2012;23:1562-1570.
7. Ciccolallo L, Licitra L, Cantú G, et al. Survival from salivary glands adenoid cystic carcinoma in European populations. *Oral Oncol.* 2009 Aug;45(8):669-74.
8. Hammoud MA, Hassenbusch SJ, Fuller GNet al. Multiple brain metastases: a rare manifestation of adenoid cystic carcinoma of the parotid gland. *J Neurooncol.* 1996 Jan;27(1):61-4.
9. Spiro RH, Huvos AG. Stage means more than grade in adenoid cystic carcinoma. *Am J Surg* 1992;164:623-628.
10. Pappaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A et al. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review. *Head Neck* 2011;33:905-911.
11. Persson M, Andrén Y, Moskaluk CA et al. Clinically significant copy number alterations and complex rearrangements of MYB and NFIB in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012 Aug;51(8):805-17.
12. Zhou XQ, Huang SY, Zhang DS et al. Effects of 5-aza-2'-deoxycytidine on RECK gene expression and tumor invasion in salivary adenoid cystic carcinoma. *Braz J Med Biol Res.* 2015 Mar;48(3):254-60.
13. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2012;33:510-518.
14. Gomez DR, Hoppe BS, Wolden SL, Zhung JE, Patel SG, Kraus DH et al. Outcomes and prognostic variables in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a recent experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1365-1372.
15. Ko YH, Lee MA, Hong YS et al. Prognostic factors affecting the clinical outcome of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol.* 2007 Nov;37(11):805-11.

16. Shen C, Xu T, Huang C, Hu C, He S. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol*. 2012 May;48(5):445-9.
17. Pommier P, Liebsch NJ, Deschler DG, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:1242–1249.
18. Krull A, Schwarz R, Brackrock S, et al. Neutron therapy in malignant salivary gland tumors: results at European centers. *Recent Results Cancer Res* 1998;150:88–99.
19. Samant S, van den Brekel MW, Kies MS et al. Concurrent chemoradiation for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2012 Sep;34(9):1263-8.
20. Laurie SA, Ho AL, Fury MG et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:815-824.
21. Hill ME, Constenla DO, A'Hern RP et al. Cisplatin and 5-fluorouracil for symptom control in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol*. 1997 Jul;33(4):275-8. Vered et al, 2002.
22. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol* 2007;25:3978-3984.
23. Locati LD, Bossi P, Perrone F, Potepan P, Crippa F, Mariani L et al. Cetuximab in recurrent and/or metastatic salivary gland carcinomas: A phase II study. *Oral Oncol* 2009;45:574-578.
24. Jensen AD, Nikoghosyan A, Hinke A et al. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux® and particle therapy]. *BMC Cancer*. 2011 Feb 15;11:70.
25. De Dosso S, Mazzucchelli L, Ghielmini M, Saletti P. Response to oxaliplatin with cetuximab in minor salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Tumori*. 2009 May-Jun;95(3):378-81.
26. Caballero M, E Sosa A, Tagliapietra A, Grau JJ. Metastatic adenoid cystic carcinoma of the salivary gland responding to cetuximab plus weekly paclitaxel after no response to weekly paclitaxel alone. *Head Neck*. 2013 Feb;35(2):E52-4.
27. Hitre E, Budai B, Takacsi-Nagy Z et al. Cetuximab and platinum-based chemoradio- or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2013;109:1117-1122.
28. Argiris A, Ghebremichael M, Burtness B et al. A phase 2 trial of bortezomib followed by the addition of doxorubicin at progression in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group (E1303). *Cancer*. 2011 Aug 1;117(15):3374-82.
29. Hotte SJ, Winkquist EW, Lamont E et al. Imatinib mesylate in patients with adenoid cystic cancers of the salivary glands expressing c-kit: a Princess Margaret Hospital phase II consortium study. *J Clin Oncol* 2005;23:585-590.
30. Guigay JM, Bidault F, Temam S. Antitumor activity of imatinib in progressive, highly expressing KIT adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: A phase II study. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 25, No 18S (June 20 Supplement), 2007:6086.

31. Pfeffer MR, Talmi Y, Catane R et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol.* 2007 Jan;43(1):33-6.
32. Alcedo JC, Fábrega JM, Arosemena JR et al. Imatinib mesylate as treatment for adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: report of two successfully treated cases. *Head Neck.* 2004 Sep;26(9):829-31.
33. Faivre S, Raymond E, Casiraghi O et al. Imatinib mesylate can induce objective response in progressing, highly expressing KIT adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. *J Clin Oncol.* 2005 Sep 1;23(25):6271-3.
34. Ghosal N, Mais K, Shenjere P et al. Phase II study of cisplatin and imatinib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Oct;49(7):510-5.
35. Thomson DJ, Silva P, Denton K et al. Phase II trial of sorafenib in advanced salivary adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2015 Feb;37(2):182-7.
36. Glisson B, Colevas AD, Haddad R et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res.* 2004 Feb 1;10(3):944-6.
37. Hsu ST, Wang RC, Lu CH et al. Report of two cases of adenoid cystic carcinoma of Bartholin's gland and review of literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013 Mar;52(1):113-6.
38. Kim DW, Oh DY, Shin SH et al. A multicenter phase II study of everolimus in patients with progressive unresectable adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer.* 2014 Nov 3;14:795.
39. van Herpen CM, Locati LD, Buter J et al. Phase II study on gemcitabine in recurrent and/or metastatic adenoid cystic carcinoma of the head and neck (EORTC 24982). *Eur J Cancer.* 2008 Nov;44(17):2542-5.
40. Keam B, Kim SB, Shin SH, Cho BC, Lee KW, Kim MK, Yun HJ, Lee SH, Yoon DH, Bang YJ. Phase 2 study of dovitinib in patients with metastatic or unresectable adenoid cystic carcinoma. *Cancer* 2015;121:2612-7. Epub 2015 Apr 22.
41. Zhao T, Ding X, Chang B, Zhou X, Wang A MTUS1/ATIP3a down-regulation is associated with enhanced migration, invasion and poor prognosis in salivary adenoid cystic carcinoma. *BMC Cancer.* 2015 Mar 31;15:203.

IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA: TERAPEUTICO, ADIUVANTE, DI RECUPERO

G. Sanguineti, D. Alterio

Indicazioni alla radioterapia

Il trattamento standard del Carcinoma Adenoide Cistico è rappresentato dalla chirurgia seguita da una radioterapia (RT) in pazienti con fattori prognostici negativi. La RT post-operatoria è indicata in caso di tumori in stadio T2-T4, margini chirurgici stretti o positivi, invasione perineurale, istologia di alto grado, tumori recidivati e metastasi linfonodali^{1,2}. Secondo alcuni Autori la RT è sempre indicata dopo un intervento chirurgico a causa dell'elevata aggressività locale del Carcinoma Adenoide Cistico^{1,3-5}. Il tasso di controllo locale con il trattamento combinato (chirurgia seguita da RT post-operatoria) raggiunge l'85-90% a 10 anni¹. La RT adiuvante ha dimostrato di aver migliorato il controllo locale di malattia ma non ha nessun impatto sulla sopravvivenza globale o causa-specifica⁶.

Sebbene il ruolo della RT post-operatoria sia basata su studi retrospettivi ed analisi matched-paired e non sia stato effettuato nessuno studio prospettico randomizzato, questa è fortemente raccomandata nei pazienti con fattori prognostici sfavorevoli. La RT post-operatoria potrebbe essere omessa solo nei rari casi di tumori di piccole dimensioni (pT1), asportati chirurgicamente in maniera adeguata e senza caratteristiche di aggressività biologica.

Relativamente alle metastasi linfonodali lo standard di trattamento è rappresentato dall'escissione chirurgica seguita da RT post-operatoria. La gestione dei linfonodi clinicamente negativi è invece ancora controversa in quanto l'incidenza di localizzazioni linfonodali alla diagnosi varia dal 4 al 29% e il tasso di metastasi occulte è stato riportato essere di circa 15%^{5,7,8}. Quindi, mentre alcuni autori raccomandano di non irradiare mai i linfonodi clinicamente negativi, altri suggeriscono di irradiare i pazienti ad alto rischio. In particolare, un maggior rischio di metastasi occulte è stato riscontrato in tumori localizzati nelle ghiandole salivari minori della cavità orale (22%) e dei seni paranasali (16%) ed in presenza di invasione peritumorale/linfovascolare^{4,8}.

L'intervallo tra la chirurgia e l'inizio del trattamento radiante dovrebbe essere \leq a 6 settimane².

Per i tumori non suscettibili di chirurgia radicale (tecnicamente non reseca-bili, inoperabili per controindicazioni mediche o rifiuto del paziente) si può

proporre un trattamento radiante ad intento curativo. Per tutte le ghiandole salivari, il tasso di controllo loco-regionale con un trattamento radiante eseguito con tecnica 3D convenzionale di fotoni ed elettroni è di circa il 25%¹. In considerazione dell'alta dose necessaria per ottenere un controllo locale, i tumori delle ghiandole salivari potrebbero probabilmente beneficiare dell'uso di Adroterapia. Risultati preliminari incoraggianti per il Carcinoma Adenoide Cistico sono già stati pubblicati (vedi capitolo relativo). In caso di metastasi a distanza, la RT può avere un ruolo quale trattamento sintomatico sia per metastasi ossee (sedi dolenti o a rischio di frattura) che parenchimali (in pazienti oligometastatici). Per il trattamento sintomatico in genere si utilizzano frazionamenti ipofrazionati con o senza tecniche altamente conformate.

Tecnica radioterapica

Possono essere utilizzate sia la tecnica 3D conformazionale che quella ad Intensità Modulata (IMRT). Rispetto alla tecnica 3D conformazionale la IMRT consente un'eccellente copertura del letto chirurgico con un miglior risparmio delle strutture sane vicine (mandibola, coclea, midollo spinale, encefalo, orofaringe ecc..) ⁹. Sono stati anche pubblicati dati preliminari promettenti sull'utilizzo di una tecnica che combina fotoni ed adroterapia; in particolare i risultati di una tecnica a fasci misti (IMRT e ioni carbonio) ha mostrato un buon tasso di controllo locale di malattia con effetti collaterali accettabili¹⁰.

CAMPI DI TRATTAMENTO

La definizione dei volumi di trattamento è un processo personalizzato. Per un tumore localizzato nel lobo profondo della parotide, lo spazio parafaringeo e la fossa infratemporale devono essere coperte adeguatamente. In considerazione del fatto che il Carcinoma Adenoide Cistico infiltra spesso i nervi cranici, la via nervosa deve essere irradiata in maniera profilattica fino al basicranio. Solo in caso di tumori della ghiandola sottomandibolare, in assenza o con minima infiltrazione perineurale, l'irradiazione della via nervosa fino al basicranio può essere omessa in considerazione dell'alta probabilità di effetti collaterali ed la bassa incidenza di recidive in tale sede.

Al contrario, per tumori del palato e dei seni paranasali, il basicranio deve essere sempre incluso nel volume di trattamento in considerazione della sua vicinanza al letto chirurgico.

In caso di trattamento profilattico dei linfonodi del collo, dovrebbero essere irradiati almeno i linfonodi intraparotidici (per tumori della parotide)

ed i livelli II e III. In presenza di linfonodi patologici, dopo la chirurgia bisognerebbe irradiare volumi più ampi (livelli I-V).

DOSI DI RT

Sul letto tumorale, dopo la chirurgia, si raccomandano dosi da 60 Gy ad almeno 66 Gy per pazienti rispettivamente a basso ed alto rischio (margini < 1mm). La dose di RT post-operatoria raccomandata per l'irradiazione linfonodale varia da 46 Gy a 50 Gy per l'irradiazione profilattica e da 60 a 66 G per i linfonodi patologici rispettivamente senza e con estensione extracapsulare^{1,2}. In presenza di infiltrazione perineurale, la RT post-operatoria alla dose di 50 Gy, con l'inclusione del basicranio nel volume di trattamento, ha dimostrato aver ridotto l'incidenza di recidiva locale dal 15% ottenuto con la sola chirurgia al 5% ottenuto con chirurgia e RT^{1,3}.

Nei pazienti ad alto rischio sono stati inoltre pubblicati dati preliminari sulla fattibilità di una escalation di dose ottenuta con una tecnica combinata di IMRT seguita da una RT stereotassica (sistema Cyberknife)¹¹.

I dettagli generali sulla tecnica di radioterapia possono essere trovati in recenti pubblicazioni¹².

Re-irradiazione

In presenza di tumori recidivati non suscettibili di ulteriore chirurgia, si può proporre una re-irradiazione in pazienti selezionati, allo scopo di migliorare il controllo locale di malattia. Nessuno studio randomizzato ha fornito dati conclusivi per cui le evidenze di letteratura per l'indicazione ad una re-irradiazione a scopo curativo derivano soprattutto da studi retrospettivi o di fase II¹³. Per quantificare il rapporto costo-beneficio di una re-irradiazione, dovrebbero essere considerati diversi fattori: le caratteristiche del paziente (condizioni generali, comorbidità, tolleranza al pregresso trattamento), le caratteristiche del tumore (istologia e sede della recidiva), le caratteristiche dei trattamenti (dose e tecnica della pregressa RT, intervallo temporale tra i due trattamenti). È necessario pertanto selezionare i pazienti in maniera accurata in quanto nell'area ad alta dose si potrebbero verificare effetti collaterali severi. La rottura improvvisa della carotide (carotid blowout syndrome CBOS) rappresenta la complicanza più severa in quanto fatale nella maggior parte dei pazienti. I dati di letteratura mostrano un'incidenza fino al 15% di CBOS in pazienti trattati con re-irradiazione stereotassica ipofrazionata. In considerazione di questo dato, attualmente si vengono messe in atto diverse strategie (attenta selezione dei pazienti, basse dosi/frazioni, tecniche con risparmio della carotide) allo scopo di ridurre l'incidenza di questo temibile effetto collaterale¹⁴⁻¹⁶. Considerando tutte queste criticità

la re-irradiazione dovrebbe essere sempre eseguita utilizzando tecniche che consentano un'alta conformazione della dose (RT stereotassica, IMRT, Cyberknife)^{13,17}. Recentemente, sono stati pubblicati risultati promettenti sulla re-irradiazione con Adroterapia¹⁰.

Effetti collaterali

La RT per i tumori delle ghiandole salivari è un trattamento generalmente ben tollerato. La tossicità acuta è legata ai processi infiammatori che si verificano in corso di terapia. Possono pertanto essere presenti eritema della cute, mucosite, otite media, dolore, disfagia e disfonia. Questi effetti collaterali sono transitori nella maggior parte dei casi e diminuiscono progressivamente nel periodo post-trattamento.

Al contrario, gli effetti collaterali cronici sono legati al processo di fibrosi e sono, nella maggior parte dei casi, permanenti. Si possono verificare xerostomia moderata e trisma. Può inoltre insorgere un'alterazione della funzione uditiva con perdita neurosensoriale dell'udito. La latenza per l'insorgenza della perdita di udito è di circa 1.5-2 anni; dopo questo periodo i deficit uditivi si stabilizzano. La maggior parte della perdita di udito si apprezza comunque a valori > 4000 Hz mentre le normali frequenze della vita quotidiana sono a 1000-3000 Hz. Il grado di deficit uditivo, inoltre, non dipende solo dalla tecnica radioterapica ma anche dall'età e dalla funzione uditiva basale. Nei risultati pubblicati sul deficit uditivo neurosensoriale, la dose soglia media per la coclea e la tuba di Eustachio varia da 40 a 50 Gy¹⁸. Per il danno vestibolare non sono stati invece pubblicati dati di relazione dose-risposta.

Otiti medie croniche sono state documentate nel 35-40% dei casi e sono dovute al danno dei muscoli della tuba di Eustachio. Questo danno può determinare una perdita uditiva di tipo conduttivo per cui può essere indicata l'esecuzione di ripetute miringotomie.

Complicanze agli occhi (congiuntiva, cornea) oppure alle vie ottiche (retina, nervi ottici, chiasma) sono comuni in pazienti con tumori localizzati nei seni paranasali. In rari casi è stata anche descritta l'insorgenza di osteoradionecrosi.

Il trattamento radioterapico post-operatorio ha dimostrato non avere un impatto negativo sulla funzione del nervo facciale^{1,19}.

La tecnica IMRT può essere utilizzata allo scopo di ridurre l'incidenza e la severità degli effetti collaterali cronici. Per i tumori parotidei uno studio dosimetrico ha infatti dimostrato una significativa riduzione dell'irradiazione dei tessuti sani quando il trattamento radiante veniva effettuato con IMRT invece che con tecnica 3D conformazionale con un teorico vantaggio, in particolare, sulla perdita di udito⁹.

Bibliografia

1. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. Sixth Edition. Wolters Kluwer - Lippincot Williams & Wilkins, 2013, Chapter 43 pag 778-795.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines_nojava.asp#site
3. Chen AM, Granchi PJ, Garcia J et al. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Mar 15;67(4):982-7.
4. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update *Oral Oncology* 2015; 51:652-661.
5. Subramaniam T, Lennon P, O'Neil JP. Ongoing challenges in the treatment of adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Ir J Med Sci* 2015;184:583-90. doi: 10.1007/s11845-015-1298-1. Epub 2015 Apr 17.
6. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, Decker RH. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including an analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol.* 2011 Feb;34(1):76-81. doi: 10.1097/COC.0b013e3181d26d45.
7. Lee SY, Kim BH, Choi EC. Nineteen-year oncologic outcomes and the benefit of elective neck dissection in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 2014; 36:1796-801.
8. Amit M, Binenbaum Y, Sharma K et al. Incidence of cervical lymph node metastasis and its association with outcomes in patients with adenoid cystic carcinoma. An international collaborative study *Head Neck.* 2015 Jul;37(7):1032-7. doi: 10.1002/hed.23711. Epub 2014 Jul 24.
9. Lamers-Kuijper E, Schwarz M, Rasch C, Mijnheer B. Intensity-modulated vs. conformal radiotherapy of parotid gland tumors: potential impact on hearing loss. *Med Dosim.* 2007 Winter;32(4):237-45.
10. Jensen AD, Nikoghowyan AV, Poulakis M et al. Combined intensity-modulated radiotherapy plus raster-scanned carbon ion boost for advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck results in superior locoregional control and survival *Cancer* 2015 Jun 4. doi: 10.1002/cncr.29443.
11. Karam SD, Rashid A, Snider JW et al. IMRT with stereotactic body radiotherapy boost for high risk malignant salivary gland malignancies: a case series. *Frontiers in Oncology* 2014; 4:268.
12. Merlotti A, Alterio D, Vigna-Taglianti R, Muraglia A, Lastrucci L, Manzo R, Gambaro G, Caspiani O, Miccichè F, Deodato F, Pergolizzi S, Franco P, Corvò R, Russi EG, Sanguineti G. Technical guidelines for head and neck cancer IMRT on behalf of the Italian association of radiation oncology - head and neck working group. *Radiat Oncol.* 2014 Dec 29;9:264. doi: 10.1186/s13014-014-0264-9.
13. Cacicedo J, Navarro A, Alongi F et al. The role of re-irradiation of secondary and recurrent head and neck carcinomas. Is it a potentially curative treatment? A practical approach. *Cancer Treat Rev.* 2014 Feb;40(1):178-89. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.08.002. Epub 2013 Aug 8.

14. Yamazaki H, Kodani N, Ogita M et al. Reirradiation of head and neck cancer focusing on hypofractionated stereotactic body radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2011 Aug 21;6:98. doi: 10.1186/1748-717X-6-98. Review.
15. Yamazaki H, Ogita M, Himei K. Carotid blowout syndrome in pharyngeal cancer patients treated by hypofractionated stereotactic re-irradiation using CyberKnife: A multi-institutional matched-cohort analysis. *Radiother Oncol.* 2015 Apr;115(1):67-71. doi: 10.1016/j.radonc.2015.02.021. Epub 2015 Mar 28.
16. Yazici G, Sanlı TY, Cengiz M, Yuce D et al. A simple strategy to decrease fatal carotid blowout syndrome after stereotactic body reirradiation for recurrent head and neck cancers. *Radiat Oncol.* 2013 Oct 18;8:242. doi: 10.1186/1748-717X-8-242.
17. Xu KM, Quan K, Clump DA. Stereotactic ablative radiosurgery for locally advanced or recurrent skull base malignancies with prior external beam radiation therapy. *Ferris RL, Heron DE. Int J Radiat Oncol.* 2015 Mar 17;5:65. doi: 10.3389/fonc.2015.00065
18. Bhandare N, Jackson A, Eisbruch A et al. Radiation therapy and hearing *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S50–S57, 2010.
19. Hontanill B, Qiu SS, Marrè D. Effect of postoperative brachytherapy and external beam radiotherapy on functional outcomes of immediate facial nerve repair after radical parotidectomy. *Head and Neck* 2014; 36:113-119.

RUOLO DELL'ADROTERAPIA

P. Fossati, M. Bonora

L'adroterapia è una forma di radioterapia a fasci esterni che utilizza fasci di particelle elettricamente cariche chiamate adroni. Attualmente vengono impiegate due particelle cariche: protoni e ioni carbonio. In passato sono stati utilizzati anche i neutroni il cui impiego prosegue tuttora solo in poche strutture. Le caratteristiche fisiche e, in alcuni casi, radiobiologiche favorevoli delle particelle ne hanno favorito sin dall'inizio lo studio in vista dell'utilizzo nel Carcinoma Adenoide Cistico (ACC), neoplasia che spesso si sviluppa in prossimità di strutture critiche del distretto cervico-facciale ed è relativamente resistente alla radioterapia convenzionale.

La radioresistenza del Carcinoma Adenoide Cistico è un concetto clinico più che radiobiologico ed è supportata dalle scarse percentuali di controllo locale ottenibili in caso di malattia inoperabile trattata con radioterapia con fotoni. Queste caratteristiche hanno portato all'utilizzo, negli anni '80 e '90 dei neutroni in ragione delle loro proprietà radiobiologiche potenzialmente più indicate per questo tipo di tumore. In seguito sono stati utilizzati sia i protoni che gli ioni carbonio.

A causa della rarità di questo tipo di tumore maligno, della scarsità di centri di adroterapia disponibili, e in conseguenza del numero limitato di pazienti trattati con questa modalità terapeutica, la maggior parte dei dati sugli ACC è pubblicata all'interno di casistiche eterogenee. Studi randomizzati che abbiano comparato l'adroterapia con altre forme di radioterapia negli ACC non sono ancora stati condotti.

Nel caso del Carcinoma Adenoide Cistico la prognosi è spesso condizionata dal controllo locale, anche in presenza di lesioni a distanza, e quindi, per questo tipo istologico, è legittimo ipotizzare che un incremento nel controllo locale si possa tradurre, almeno in parte, in un aumento della sopravvivenza.

Caratteristiche fisiche delle particelle pesanti

I protoni vengono impiegati essenzialmente per le loro caratteristiche fisiche e dosimetriche favorevoli. I fasci di protoni hanno infatti un range

finito e dipendente dall'energia; inoltre la deposizione di dose dei protoni in funzione della profondità presenta una forma caratteristica detta picco di Bragg con un plateau di dose nel corridoio di ingresso ed un notevole incremento della dose ceduta negli ultimi millimetri del percorso. Gli ioni carbonio hanno caratteristiche fisiche molto simili a quelle dei protoni ma la dose che depositano non si annulla dopo il picco di Bragg. Questa coda di dose è dovuta ai fenomeni di frammentazione degli ioni carbonio con produzione di particelle più leggere che hanno un range maggiore. Come si può osservare nella figura 1 le particelle cariche hanno caratteristiche che meglio si adattano all'irradiazione dei tumori profondi. Dal punto di vista clinico ciò si traduce nella possibilità di risparmiare integralmente i tessuti situati distalmente rispetto alla direzione di incidenza di ogni fascio e di risparmiare relativamente i tessuti prossimali. Nonostante le caratteristiche intrinseche non favorevoli dei fotoni la radioterapia convenzionale ha sviluppato tecniche di irradiazione sofisticate basate sull'uso di fasci multipli, anche disomogenei (come nella

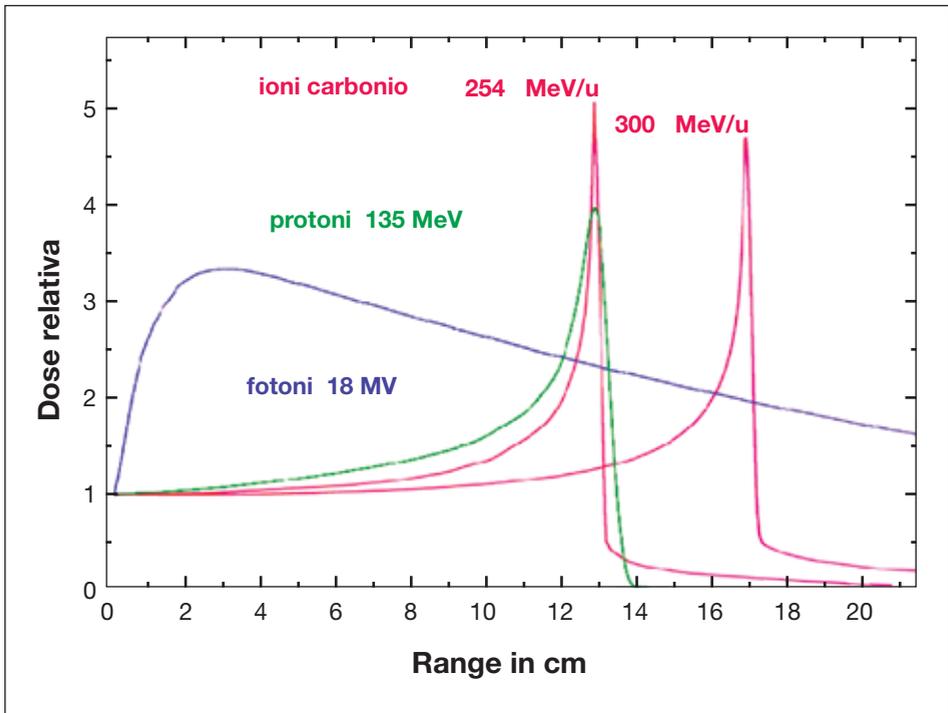


Fig. 1: Profili dose-profondità dei protoni (in verde) dei fotoni (in viola) e degli ioni carbonio (in rosa). Un singolo fascio di fotoni deposita la dose con andamento esponenziale mentre i fasci di particelle permettono una deposizione più localizzata della dose.

IMRT radioterapia ad intensità modulata), che permettono di ottenere eccellenti distribuzioni di dose anche a bersagli di forma complessa; tali tecniche comportano però l'esposizione di ampi volumi di tessuti sani a dosi medio basse. Come dimostrato da numerosi studi *in silico* le distribuzioni di dose ottenibili con la radioterapia con particelle sono più favorevoli di quelle ottenibili con le più sofisticate tecniche di radioterapia con fotoni¹⁻⁴.

Caratteristiche radiobiologiche delle particelle pesanti

Tutti i tipi di radioterapia si basano sull'uso di radiazioni ionizzanti. Le radiazioni ionizzanti cedono la loro energia al tessuto attraversato in singoli eventi di ionizzazione. Ogni ionizzazione ha la potenzialità di causare la rottura di un legame chimico e quindi un effetto biologico. L'effetto biologico può essere diretto per la perdita della funzione della molecola danneggiata (sostanzialmente ciò si verifica solo per danni fatti dalla radiazione al DNA e non riparati), oppure indiretto e mediato dalla formazione di radicali liberi. L'effetto biologico finale dipende dalla quantità di ionizzazioni (funzione della dose) ma anche dalla modalità di cessione microscopica della dose. In particolare la distanza media tra due eventi di ionizzazione riveste un ruolo fondamentale nel determinare l'effetto biologico.

I fotoni ed i protoni sono radiazioni sparsamente ionizzanti. La distanza media tra due eventi di ionizzazione prodotti da un singolo protone o da un singolo fotone è molto maggior del diametro della doppia elica del DNA. La densità di ionizzazione è un parametro difficilmente misurabile; dal punto di vista fisico si descrive la qualità delle radiazioni ionizzanti in termini di trasferimento lineare di energia o LET (Linear Energy Transfer). Protoni e fotoni sono radiazioni a basso LET.

In generale per ottenere l'uccisione di una cellula per effetto diretto non è sufficiente una sola ionizzazione della doppia elica del DNA ma ne sono necessarie almeno due, le radiazioni a basso LET producono un danno multiplo al DNA solo quando due diverse particelle danneggiano in maniera indipendente e casuale la stessa porzione della doppia elica. Come conseguenza di tale fatto le radiazioni a basso LET producono danni soprattutto per via indiretta con la mediazione dei radicali liberi. I danni delle radiazioni a basso LET possono venir riparati dai normali meccanismi di riparazione del DNA con relativa facilità.

I neutroni si differenziano dai fotoni e dai protoni per il loro elevato trasferimento lineare di energia (particelle ad alto LET) e per la conseguente elevata densità di ionizzazione.

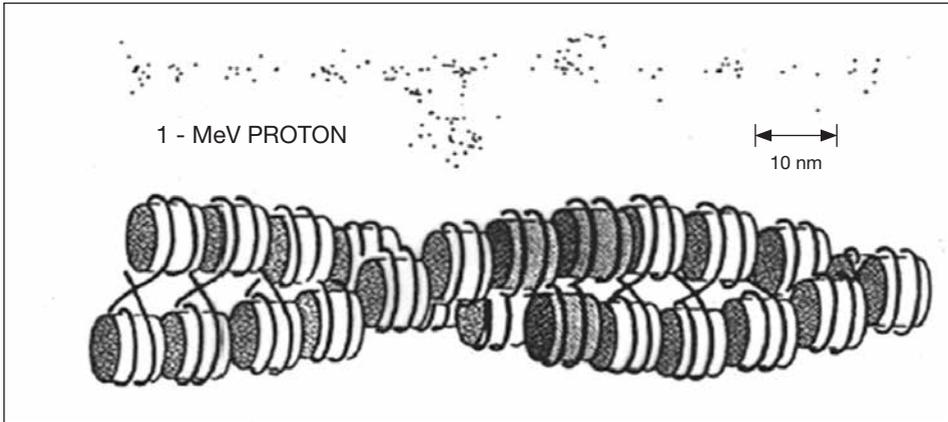


Fig. 2: I punti (nella parte superiore) rappresentano gli eventi di ionizzazione di un singolo protone rispetto alla scala di grandezza della cromatina (nella parte inferiore). Come si può osservare la distanza media tra due ionizzazioni è molto maggiore del diametro della doppia elica.

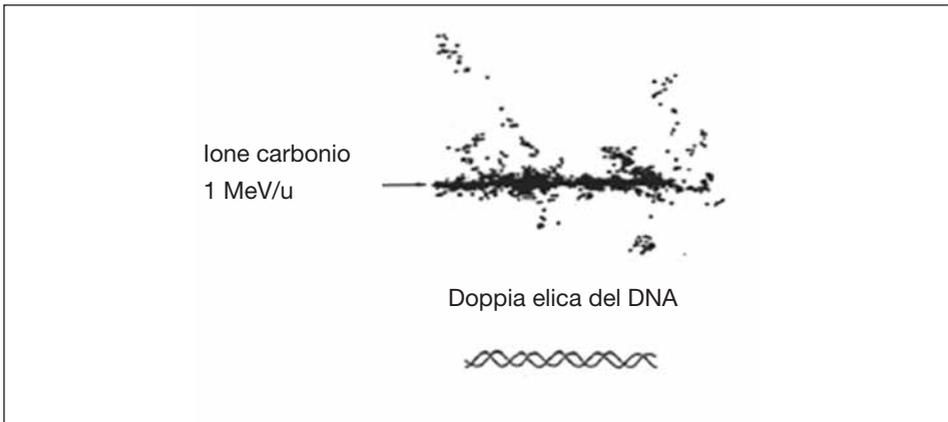


Fig. 3: I punti (nella parte superiore) rappresentano gli eventi di ionizzazione di un singolo ione carbonio di bassa energia rispetto alla scala di grandezza del DNA (nella parte inferiore). Come si può osservare la distanza media tra due ionizzazioni è molto minore del diametro della doppia elica.

Una singola particella ad alto LET produce danni multipli al DNA nello spazio di poche coppie di basi.

L'effetto biologico delle particelle ad alto LET è quindi prevalentemente di tipo diretto. Le multiple ionizzazioni alterano la struttura tridimensionale della molecola di DNA e ne rendono difficile il riconoscimento da parte dei meccanismi di riparazione del danno. L'effetto delle radiazioni ad alto

LET è molto poco dipendente dalla fase del ciclo cellulare, dall'efficienza dei meccanismi di riparazione del danno, dalla presenza di ossigeno (fondamentale per amplificare il danno da radicali ma ininfluente per il danno diretto), dalla presenza di meccanismi di apoptosi ed in generale da tutti i fattori che determinano le variazioni di radiosensibilità delle cellule alle radiazioni a basso LET. Le particelle ad alto LET risultano quindi ugualmente efficaci anche contro le neoplasie radioresistenti o contro le componenti più radioresistenti di una neoplasia.

I neutroni hanno però una deposizione della dose di tipo esponenziale, simile quindi a quella dei fotoni, e non permettono distribuzioni di dose particolarmente conformate. Inoltre il loro LET rimane in prima approssimazione costante durante tutto il loro tragitto e pertanto anche i tessuti sani vengono danneggiati con ionizzazioni ravvicinate e possono riparare tale danno solo con difficoltà.

Le particelle cariche hanno un LET variabile lungo il loro percorso. La cessione di energia di una particella carica avviene in multipli eventi. La probabilità che una particella ha di interagire con i tessuti attraversati dipende dalla sua energia: man mano che la particella cede energia diventa più probabile che ne possa cedere ancora. Questo fenomeno è descritto da una relazione matematica complessa (la formula di Bethe Block) e risulta nella caratteristica forma del picco di Bragg. La probabilità di interazione non determina solo la forma della curva dose profondità ma anche la densità di ionizzazione lungo il percorso della particella. Per tutte le particelle cariche la densità di ionizzazione aumenta lungo il loro percorso ed è massima nel picco di Bragg. Per le particelle leggere come i protoni anche nel picco la distanza media tra due ionizzazioni non diviene mai inferiore al diametro del DNA, Per particelle pesanti, come ad esempio i nuclei di ferro, la distanza media tra due ionizzazioni diviene comparabile con il diametro della doppia elica già nel plateau di ingresso.

Gli ioni carbonio presentano le caratteristiche più favorevoli dato che la distanza media tra due ionizzazioni diviene comparabile col diametro del DNA esattamente nella porzione ascendente del picco di Bragg, mentre resta maggiore di esso per tutto il plateau. Con gli ioni carbonio è quindi possibile depositare una dose elevata nel volume bersaglio risparmiando i tessuti circostanti. Inoltre la bassa dose ceduta ai tessuti sani sarà anche sparsamente ionizzante e farà quindi un danno simile a quello dei protoni e dei fotoni e perciò potenzialmente riparabile; mentre la alta dose depositata nel bersaglio sarà anche densamente ionizzante e avrà quindi un'efficacia maggiore, simile a quella dei neutroni, anche contro le componenti tumorali ipossiche, quiescenti e comunque radioresistenti.

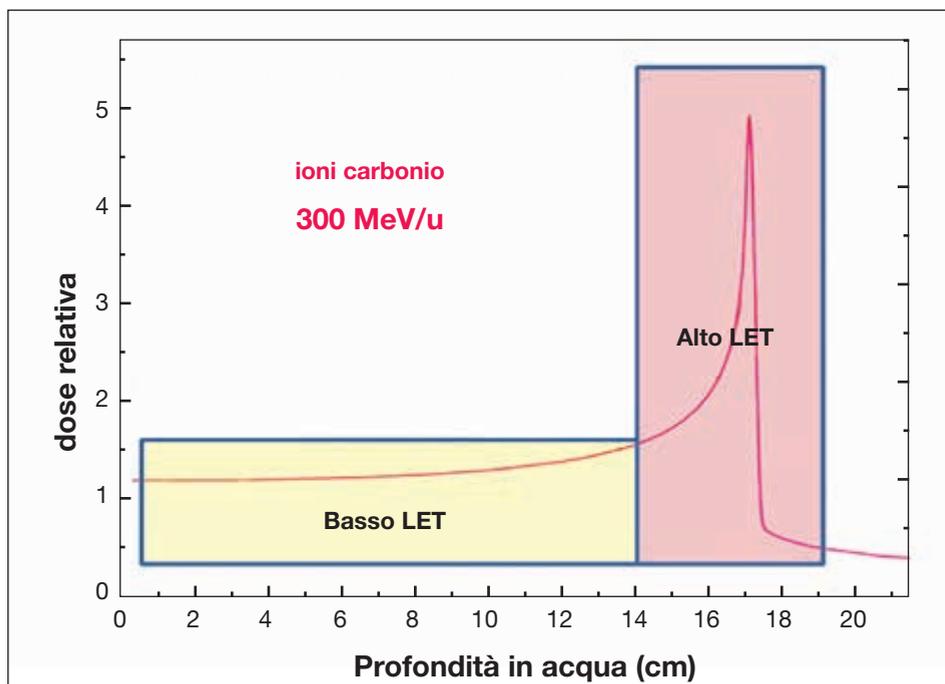


Fig. 4: rappresentazione schematica delle proprietà radiobiologiche degli ioni carbonio.

Risultati clinici: neutroni

Numerosi studi hanno validato l'utilizzo dei neutroni nei tumori delle ghiandole salivari, in cui la chirurgia, seguita o meno da radioterapia con fotoni, mostrava tassi di recidiva elevati. I dati iniziali hanno dimostrato che l'utilizzo dei neutroni poteva migliorare il controllo locale rispetto ai fotoni (dal 17% al 56%); la neutronterapia è però gravata da una notevole tossicità tardiva⁵. Lo studio randomizzato condotto dal RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) e MRC (Medical Research Council), ha comparato neutroni e fotoni in 32 pazienti con tumore delle ghiandole salivari inoperabili o recidivati. Il tasso di controllo locale e linfonodale era dell'85% e 86% nel gruppo dei neutroni e del 33% e 25% nel gruppo dei fotoni. I tassi di controllo loco regionale e di sopravvivenza globale a 2 anni erano rispettivamente 67% e 62% per il gruppo dei neutroni e 17% e 25% per il gruppo dei fotoni. Lo studio è stato chiuso anticipatamente per un netto vantaggio del braccio trattato con neutroni⁶. Il report finale pubblicato successivamente ha riportato che i tassi di controllo locale e sopravvivenza globale a 10 anni erano rispettivamente del 56% e 15% e 17% e 25%⁷. I risultati dello studio, sebbene datato e con pochi

pazienti, hanno permesso di concludere definitivamente sull'utilità della neutronterapia in questo tipo di patologia.

Una serie di carcinomi adenoideo cistici, trattati esclusivamente con neutroni, ha riportato tassi di controllo locale tra il 50% e il 75% a 5 anni^{5,8,9,10}. L'analisi retrospettiva di 75 pazienti con ACC di Huber et al. ha mostrato un tasso di controllo locale dopo irradiazione esclusiva con neutroni, significativamente superiore (75% a 5 anni) all'irradiazione con fotoni (32% a 5 anni) o associazione fotoni/neutroni (42% a 5 anni); i pazienti trattati con neutronterapia esclusiva hanno però sviluppato una maggiore tossicità tardiva con 19% di G3-G4⁸.

Dei 335 pazienti con tumori maligni delle ghiandole salivari trattati con neutroni presso iThemba LABS, 108 pazienti erano affetti da Carcinoma Adenoide Cistico: in questo gruppo si è mostrato un tasso di controllo locale di circa il 55% a 5 anni. Nel 8.9% dei pazienti si è avuta una tossicità tardiva a 5 anni di grado G3 o maggiore; tale percentuale è salita al 11.1% a 6 anni¹⁰. Simile tossicità tardiva è risultata nello studio di Douglas et al, con tassi di G3-G4 nel 10% dei pazienti a 6 anni; il controllo locale a 5 anni è risultato del 57% con sopravvivenza globale del 72%^{9,11}. In conclusione i dati retrospettivi, ed i dati prospettici ottenuti in trial randomizzati, indicano un controllo locale migliore con i neutroni rispetto a quello ottenibile con i fotoni. Tuttavia il miglior controllo locale dei neutroni si paga con una tossicità maggiore.

Risultati clinici: protoni

Poche pubblicazioni riguardano il trattamento degli ACC con protoni, ma nel confronto con i fotoni risultano avere tassi di controllo locale più elevati. Dei 25 pazienti con ACC trattati con protoni o con ioni carbonio dello studio retrospettivo di Morimoto et al. si è avuto un tasso di controllo locale a 3 anni del 63%¹². Pommier et al. hanno pubblicato uno studio retrospettivo che riguardava il trattamento di 23 pazienti trattati con radioterapia combinata di protoni e fotoni. Il tasso di controllo locale è stato ottimo (93% a 5 anni), tuttavia si è osservata una tossicità tardiva con necrosi encefalica G3 in 10 pazienti (43%). Un paziente ha sviluppato tossicità G5 per necrosi del lobo temporale a 61 mesi dal trattamento¹³.

Risultati clinici: ioni carbonio

In confronto ai neutroni i dati di controllo locale e sopravvivenza globale possono essere compatibili, ma gli ioni carbonio hanno mostrato un

profilo di tossicità, sia acuta che tardiva, accettabile: nessuna reazione tardiva G3-G4 e poche reazioni acute G3.

Una recente analisi condotta al NIRS (National Institute of Radiological Science, presso Chiba) attraverso uno studio clinico di fase II su 236 pazienti con tumore del distretto cervico-facciale, di cui 69 pazienti con ACC trattati con ioni carbonio, ha riportato risultati sovrapponibili in termini di controllo locale e sopravvivenza a quelli dei neutroni (LC e di OS a 5 anni rispettivamente del 73% e 68%), senza però manifestazioni di tossicità tardiva di grado G3-G4^{14,15,16}.

Presso il centro di adroterapia di Heidelberg (Heidelberg Ion-beam Therapy Center – HIT) si utilizzano trattamenti combinati fotoni-CIRT per i trattamenti degli ACC. I dati pubblicati mostrano buoni risultati (LC e di OS a 4 anni rispettivamente del 77.5% e 75.8%), senza gravi effetti collaterali tardivi^{17,18}. I risultati, riportati con ioni carbonio si comparano favorevolmente con quelli delle serie di fotoni^{19,20} in cui il range di LC e di OS a 5 anni è compreso rispettivamente tra 44-66% e 50-79%. La comparazione di serie retrospettive non è metodologicamente corretta, bisogna però considerare che la tipologia di pazienti trattati con ioni carbonio comprende una ampia quota di tumori localmente avanzati con stadi T4 per estesa invasione del basicranio o comunque con malattie giudicate non candidabili al trattamento con fotoni. I risultati riportati in letteratura sono quindi stati ottenuti nonostante un bias di selezione negativo.

Studi in corso

Presso il centro di Heidelberg è attualmente in corso un trial clinico prospettico di fase II, il COSMIC trial, che valuta l'utilizzo di IMRT con boost CIRT nei tumori maligni delle ghiandole salivari del testa/collo e un trial clinico prospettico di fase I/II, l'ACCEPT trial, che valuta l'utilizzo del Cetuximab con il trattamento di IMRT con boost CIRT negli ACC^{21,2,23,24}.

Presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia i pazienti con ACC del distretto cervico-facciale sono trattati con radioterapia con ioni carbonio nell'ambito di un protocollo (S9/2012/C) scaturito dall'esperienza clinica del NIRS. I trattamenti sono iniziati nel 2013 ed il follow up è ancora inadeguato per trarre conclusioni. Presso il CNAO è in via di attivazione uno studio randomizzato di fase III in collaborazione con il gruppo Francese ETOILE per confermare il vantaggio di controllo locale degli ioni carbonio rispetto ai fotoni negli ACC con malattia macroscopica in sede.

Indicazioni

Considerata la scarsità dei dati ed il numero limitato di centri di adroterapia con ioni carbonio (2 in Europa, 2 in Cina e 4 in Giappone, cfr. il sito web del ptcog URL: <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>) è difficile trarre conclusioni definitive sulle reali indicazioni. Si può però osservare che i dati di letteratura fanno tutti riferimento al trattamento di pazienti con malattia macroscopica ossia con tumori non tecnicamente resecabili o non operabili per motivi medici o per rifiuto del paziente o con residuo macroscopico dopo chirurgia o recidivati dopo chirurgia ed in tali casi l'impiego degli ioni carbonio può essere considerato indicato.

Il ruolo dell'adroterapia come trattamento adiuvante dopo una resezione R1 è ancora controverso. Più in generale esiste la necessità di meglio stratificare il concetto di R1 anche considerando il particolare neurotropismo di queste malattie.

Nel caso di chirurgia R0 gli ioni carbonio non vengono usati mentre i protoni possono essere usati come in ogni altra neoplasia del distretto cervico cefalico per ridurre la tossicità del trattamento.

Le sedi più frequentemente trattate nelle serie pubblicate sono state i seni mascellari ed il palato, la parotide, la sottomandibolare, gli altri seni paranasali e la base della lingua ma sono stati trattati anche tumori in sedi atipiche come il fornice gengivale o il condotto uditivo.

Il trattamento con ioni carbonio di ACC della laringe e della trachea non è considerato indicato per il rischio di fistole.

Dosi e volumi

Presso il CNAO ed il NIRS per la definizione del target si utilizza la RM e la PET-CT con C¹¹-metionina²⁵. Presso HIT la PET non è utilizzata come standard. Presso il CNAO ed il NIRS viene applicata una tecnica Shrinking fields tenendo conto delle vie di diffusione perineurale, mucosa ed ossea della malattia, non viene effettuata un'irradiazione profilattica dei linfonodi a meno di positività linfonodale conclamata. Presso HIT viene routinariamente praticata l'irradiazione profilattica dei linfonodi. Presso il CNAO ed il NIRS si applica un regime ipofrazionato con 16 frazioni da 3.6 – 4.5 Gy [RBE] per un totale di 57.6 – 72 Gy [RBE] tutto il trattamento viene erogato con ioni carbonio. Presso HIT il trattamento è combinato: 50-54 Gy di IMRT con fotoni includendo i linfonodi laterocervicali ed un boost di ioni carbonio con 8 frazioni da 3 Gy [RBE] per un totale di 24 Gy [RBE].

Reirradiazioni

La radioterapia con ioni carbonio è stata recentemente utilizzata per la reirradiazione con finalità radicale di recidive locali di ACC con minima tossicità e buon controllo locale a breve termine (LC ad 1 anno 70.3%)^{26,27}. Per la reirradiazione ancor più che per la terapia di prima linea le dosi e le indicazioni restano ancora controverse.

Bibliografia

1. Ruggieri R, Dionisi F, Mazzola R, Fellin F, Fiorentino A, Schwarz M, Ricchetti F, Amichetti M, Alongi F. Nasal cavity reirradiation: a challenging case for comparison between proton therapy and volumetric modulated arc therapy. *Tumori*. 2015 Jul 2;0(0):0. doi: 10.5301/tj.5000375. [Epub ahead of print].
2. Matthiesen C, Herman Tde L, Singh H, Mascia A, Confer M, Simpson H, Higby C, Arain A, Keole S, Herman T, Bogardus C, Zhao YD, Ahmad S. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3D conformal, IMRT, VMAT and proton therapy for the treatment of early-stage glottic cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2015 Apr;59(2):221-8.
3. Simone CB 2nd, Ly D, Dan TD, Ondos J, Ning H, Belard A, O'Connell J, Miller RW, Simone NL. Comparison of intensity-modulated radiotherapy, adaptive radiotherapy, proton radiotherapy, and adaptive proton radiotherapy for treatment of locally advanced head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Dec;101(3):376-82.
4. Liu SW, Li JM, Chang JY, Yu JM, Chen Q, Jiang QA, Mu XK, Zhao MH, Tian Y, Wei QL. A treatment planning comparison between proton beam therapy and intensity-modulated x-ray therapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *J Xray Sci Technol*. 2010;18(4):443-50.
5. Laramore GE et al. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:235-240.
6. Griffin TW, Pajak TF, Laramore GE, Duncan W, Richter MP, Hendrickson FR, et al. Neutron vs. photon irradiation of inoperable salivary gland tumours: results of an RTOG-MRC Cooperative Randomized Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1988,15: 1085-90.
7. Laramore GE, Krall JM, Griffin TW, Duncan W, Richter MP, Saroja KR, Maor MH, Davis LW. Neutron versus photon irradiation for unresectable salivary gland tumors: final report of an RTOG-MRC randomized clinical trial. Radiation Therapy Oncology Group. Medical Research Council. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Sep 30;27(2):235-40.
8. Huber PE, et al. Radiotherapy for advanced adenoid cystic carcinoma: neutrons, photons or mixed beam? *Radiother Oncol* 2001;59(2):161-7.
9. Douglas JG, et al. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(9):944-8.
10. Stannard C et al. Malignant salivary gland tumours: can fast neutron therapy results point the way to carbon ion therapy? *Radiother Oncol* 2013;109:262-268.
11. Douglas JG, Laramore GE, Austin-Seymour M, et al. Treatment of locally advanced adenoid cystic carcinoma of the head and neck with neutron radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 551-7.
12. Morimoto et al. Particle radiotherapy using protons or carbon ions for unresectable locally advanced head and neck cancer with skull base invasion. *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:428-434.
13. Pommier P, et al. Proton beam radiation therapy for skull base adenoid cystic carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(11):1242-9.

14. Mizoe JE, et al. Dose escalation study of carbon ion radiotherapy for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60(2):358-64.
15. Tsujii H, et al. Clinical Results of carbon ion radiotherapy at NIRS. *J Radiat Res* 2007; 48 Suppl A: A1-A13.
16. Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessyo H, Morikawa T, Tonoki M, Tsuji H, Kamada T, Tsujii H, Okamoto Y. Organizing Committee for the Working Group for Head Neck Cancer: Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*; 2012 Apr, 103(1): 32-7.
17. Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Didinger B, et al. Therapy strategies for locally advanced adenoid cystic carcinomas using modern radiation therapy techniques. *Cancer* 2005;104:338-44.
18. Schulz-Ertner D, Tsujii H. Particle radiation therapy using proton and heavier ion beams. *J Clin Oncol* 2007;25:953-64.
19. Miglianico L, Eschwege F, Marandas P, et al. Cervico-facial adenoid cystic carcinoma: study of 102 cases. Influence of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:673-8.
20. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy alone or combined with surgery for adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2004;26:154-62.
21. Jensen AD, Nikoghosyan AV, Lossner K, Herfarth KK, Debus J, Mütter MW. IMRT and carbon ion boost for malignant salivary gland tumors: interim analysis of the COSMIC trial. *BMC Cancer*; 2012 May 2;12:163.
22. Jensen AD, Nikoghosyan A, Windemuth-Kieselbach C, Debus J, Mütter MW. Combined treatment of malignant salivary gland tumours with intensity-modulated radiation therapy (IMRT) and carbon ions: COSMIC. *BMC Cancer*; 2010 Oct,11,10:546.
23. Jensen AD, Nikoghosyan A, Hinke A, Debus J, Mütter MW. Combined treatment of adenoid cystic carcinoma with cetuximab and IMRT plus C12 heavy ion boost: ACCEPT [ACC, Erbitux® and particle therapy]. *BMC Cancer*; 2011 Feb,15,11:70.
24. Jensen AD, Krauss J, Weichert W, Debus J, Mütter MW. Radiolmmunotherapy for adenoid cystic carcinoma: a single-institution series of combined treatment with cetuximab. *Radiat Oncol*; 2010 Nov, 3,5:102.
25. Fossati P, Mizoe JE, Vitolo V, Iannalfi I, Hasegawa A, Kamada T, Tsujii H. Imaging and contouring procedures for head and neck adenoid cystic carcinoma at national institute of radiological sciences (NIRS). ULICE; Project co-founded by the European Commission within the FP7 (2007-2013).
26. Jensen AD, Poulakis M, Nikoghosyan AV, Chaudhri N, Uhl M, Mütter MW, Herfarth KK, Debus J. Re-irradiation of adenoid cystic carcinoma: analysis and evaluation of outcome in 52 consecutive patients treated with raster-scanned carbon iontherapy. *Radiother Oncol*. 2015 Feb;114(2):182-8.
27. Combs SE, Kalbe A, Nikoghosyan A, Ackermann B, Jäkel O, Haberer T, Debus J. Carbon ion radiotherapy performed as re-irradiation using active beam delivery in patients with tumors of the brain, skull base and sacral region. *Radiother Oncol*.2011 Jan;98(1):63-7.

**MONITORAGGIO
DOPO LA TERAPIA**

IL FOLLOW-UP CLINICO E STRUMENTALE

C. Miani, M.G. Ruggi

Con il termine di follow-up in campo oncologico si fa riferimento al periodo di tempo successivo alla fine del trattamento durante il quale il soggetto è sottoposto a controlli periodici, attraverso visite mediche e esami strumentali, al fine di diagnosticare precocemente la presenza di recidiva di malattia loco-regionale, di metastasi a distanza o di secondo tumore. Oltre a questo obiettivo primario, il follow-up presenta degli obiettivi secondari rappresentati dalla valutazione e presa in carico delle sequele/tossicità tardive dei trattamenti, dal supporto emozionale e psicologico al paziente, dal counseling e educazione a stili di vita corretti (abolizione di fumo e alcool, adeguata nutrizione, ecc.) e non ultimo dalla raccolta dei dati per la valutazione dell'efficacia dei protocolli terapeutici utilizzati¹. Prendendo in considerazione solo l'obiettivo primario, l'efficacia del follow-up si concretizza nel caso in cui innanzitutto sia presente un rischio rilevante che la malattia in questione si ripresenti localmente o con metastasi a distanza, ed in secondo luogo sia disponibile un trattamento più efficace e meno tossico per trattare la ripresa della malattia nel caso essa venga diagnosticata precocemente a paziente asintomatico, con comprovati vantaggi in questo caso in termini di morbilità e di mortalità².

Il Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) è un tumore tendenzialmente raro, che rappresenta circa l'1% di tutti i tumori maligni testa e collo. Sebbene la sede più frequente di localizzazione dell'ACC sia rappresentata dalle ghiandole salivari, sia maggiori che minori, di cui rappresenta il 10% dei tumori maligni³, una sua localizzazione è possibile in varie altre sedi della testa e del collo: ghiandole ceruminose e lacrimali, naso e seni paranasali, trachea e laringe⁴. Gli ACC a sede primitiva localizzata nelle ghiandole salivari maggiori hanno una prognosi migliore rispetto a quelli insorti nelle ghiandole salivari minori (localizzazione caratterizzata da una frequenza particolarmente elevata di metastasi a distanza) e nelle altre sedi della testa e del collo⁵. Il tipo istologico più aggressivo di ACC è rappresentato dal sottotipo solido, caratterizzato da una prognosi peggiore rispetto agli altri due sottotipi (cribriforme e tubolare)^{6,7}.

In generale la prognosi dell'ACC della testa e del collo non è favorevole, i dati riportati in letteratura a questo proposito sono spesso discordanti,

a causa della varietà di durata e qualità del follow up riportata nei diversi studi. In generale la sopravvivenza tende a ridursi progressivamente dai 5 ai 10 anni, continuando a diminuire fino ai 30 anni. A titolo esemplificativo, Lloyd et al. riportano valori di *overall survival* a 5, 10, 15, 20, 25 e 30 anni di 77,3, 59,3, 44,9, 35,0, 25,5 e 20,5% rispettivamente. Per quanto riguarda la *cause-specific survival* i dati riportati sono rispettivamente i seguenti: 83,5, 71,9, 62,4, 55,6, 52,7 and 47,1%⁷.

La programmazione del follow-up dell'ACC non può prescindere dal prendere in considerazione le principali caratteristiche della sua storia naturale che, indipendentemente dalla sede di partenza dell'ACC, possono essere così riassunte:

- comportamento indolente, caratterizzato da crescita lenta;
- elevata frequenza di invasione perineurale, descritta come presente nel 22-46% dei casi⁹, compresi pazienti peraltro completamente asintomatici. L'invasione perineurale può talvolta essere associata con lesioni a salto lungo il nervo, che determinano un aumento significativo del rischio di recidiva, anche quando il tumore è stato completamente e radicalmente asportato;
- incidenza relativamente bassa di metastasi linfonodali regionali, con un tasso di coinvolgimento dei linfonodi nel corso della malattia che varia dal 4 al 15%¹⁰. Tuttavia Lee et al. hanno riscontrato la presenza di metastasi linfonodali nel 15,38% dei pazienti affetti da ACC sottoposti a svuotamento latero-cervicale (Slc) elettivo profilattico e sulla base di questa osservazione essi raccomandano l'esecuzione di Slc anche nei pazienti con collo N0¹¹;
- frequente sviluppo di metastasi a distanza, sino al 50% dei casi, con possibile sviluppo tardivo anche fino a 10-20 anni dopo il trattamento definitivo (media: 59 mesi secondo quanto riportato da Optalek et al.)¹². La sede più comune di metastasi a distanza è il polmone (80%), seguito da osso (15%), fegato, tiroide, encefalo e milza (5% per le rimanenti sedi)¹³. Le metastasi sono caratterizzate da una progressione lenta, che può restare asintomatica per un lungo periodo di tempo, e il paziente può sopravvivere per molti anni dopo la diagnosi di localizzazioni secondarie. Il tempo che mediamente trascorre tra la diagnosi di metastasi polmonari e il decesso è di 32,3 mesi¹⁴.

Il trattamento elettivo dell'ACC è rappresentato dalla resezione chirurgica, che viene quasi sempre seguita da radioterapia indicata per la presenza di invasione perineurale o di margini di resezione positivi. Fino ad oggi non si è dimostrata una superiore efficacia a scopo adiuvante della chemioradioterapia rispetto alla sola radioterapia¹⁵.

La chirurgia di salvataggio rappresenta l'opzione di scelta per le recidive loco-regionali di ACC resecabili, così come per le metastasi polmonari, ma limitatamente a casi selezionati. Infatti la metastasectomia polmonare è consigliabile ed eseguibile esclusivamente in caso di basso carico di malattia polmonare, quantificato in meno di sei metastasi, e con conseguente relativamente alta probabilità di eseguire una resezione con margini negativi. L'esecuzione di metastasectomia polmonare sembra possa prolungare il periodo libero da progressione, ma se questo possa in realtà essere tradotto in un beneficio per la sopravvivenza è ancora una questione molto dibattuta¹⁶.

Al momento molti dubbi riguardano la responsività dell'ACC alla chemioterapia e alla *targeted therapy*, tant'è che attualmente la chemioterapia è generalmente riservata al trattamento palliativo della malattia metastatica o recidivante nei pazienti sintomatici, qualora le altre opzioni di trattamento (chirurgia, radioterapia) non siano più utilizzabili.

Lo scopo del follow-up nei pazienti trattati per un ACC è quello di individuare l'insorgenza di recidive loco-regionali, al fine di rendere possibile un trattamento di salvataggio, e di riconoscere precocemente la presenza di metastasi a distanza.

La periodicità delle visite di controllo è programmata come per gli altri tumori testa e collo sulla base delle indicazioni fornite dalle linee-guida attualmente disponibili (AIOCC-AIRO-AIOM, NCCN...). La pianificazione del follow-up prevede, con minime variazioni a seconda della sede primitiva dell'ACC, un frequenza di visite di controllo elevata nei primi due anni dal termine del trattamento (visita ogni 1-4 mesi), e successiva progressiva deintensificazione della frequenza delle visite dal terzo al quinto anno (visita ogni 4-6 mesi). In genere nei tumori testa e collo il follow-up programmato può essere ragionevolmente concluso allo scadere del quinto anno dal termine del trattamento, ma nel caso dell'ACC, a causa dell'alta incidenza di metastasi ad insorgenza tardiva, è indicato il proseguimento del follow-up per almeno 20 anni¹⁹.

Sebbene non esista uno standard per l'utilizzo dell'imaging nel follow-up dell'ACC, razionalmente è indicata l'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) o, preferibilmente nei casi a primitiva insorgenza dalle ghiandole salivari, di una risonanza magnetica (RM) a 3-6 mesi dal termine del trattamento. Questo esame rappresenta il dato basale di riferimento per il confronto con le successive valutazioni di imaging, la cui esecuzione è indicata a cadenza annuale nel corso dei successivi quattro anni, dato che la maggior parte delle recidive loco-regionali si verifica nei primi cinque anni. Qualora si evidenzi un sospetto di recidiva, può essere indicato, per conferma diagnostica, far seguire alla TC/RM un esame citologico su agobiopsia ecoguidata dell'area sospetta²⁰.

Dato che dopo 5 anni dal termine del trattamento il rischio maggiore rimane quello di metastatizzazione a distanza in particolare a livello polmonare, si suggerisce che il paziente venga seguito con esecuzione annuale di Rx o TC del torace; quest'ultimo esame è considerato a tutt'oggi il miglior mezzo diagnostico per l'evidenziazione e la valutazione della diffusione metastatica polmonare²¹. La TC del torace deve essere effettuata sempre, anche nei casi in cui vi sia un sospetto di recidiva loco-regionale, prima di programmare un trattamento di salvataggio.

La tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸Fluorodesossiglucosio (FDG PET), preferibilmente affiancata dalla TC (PET TC), è universalmente utilizzata nel follow-up delle neoplasie testa e collo. Tuttavia attualmente il suo utilizzo nella pianificazione del trattamento e nel follow-up dei tumori maligni delle ghiandole salivari è limitato, a causa della sua bassa specificità conseguente all'alto numero di falsi positivi (captazione falsamente positiva da parte di flogosi ghiandolare o di tumori benigni)²². Per quanto riguarda specificatamente l'ACC, al momento non vi sono dati significativi a supporto dell'utilizzo di questo esame nel follow-up, in quanto la sua frequente bassa componente cellulare e realtivo basso tasso metabolico possono far sì che l'ACC sfugga alla PET, con risultati falsamente negativi¹⁵. Tuttavia la PET TC può trovare una sua indicazione in casi selezionati nella programmazione chirurgica del trattamento loco-regionale dell'ACC, in quanto permette sia di identificare l'estensione di malattia da trattare che di escludere la presenza di metastasi a distanza.

Come per tutte le altre malattie tumorali della testa e del collo, è imperativo pianificare un follow-up regolare e a lungo termine nei pazienti trattati per ACC, al fine di diagnosticare tempestivamente recidive loco-regionali e metastasi a distanza, pur sapendo che le opzioni terapeutiche in questi casi sono purtroppo al momento ancora limitate. Infatti in caso di recidiva loco regionale, il trattamento chirurgico di salvataggio viene preso in considerazione, ma solo dopo aver valutato accuratamente la storia del paziente, l'età, le condizioni generali e l'entità della sintomatologia. L'ACC, infatti, spesso si sviluppa in modo lento e indolente, in assenza di sintomi significativi per lunghi periodi di tempo. L'equilibrio tra il rischio di complicanze, la morbidità correlata al trattamento chirurgico e la bassa probabilità di ottenere un trattamento radicale senza ulteriori recidive, può suggerire in alternativa al trattamento chirurgico un atteggiamento di "wait and see". Il riscontro di metastasi a distanza limita ulteriormente le opzioni terapeutiche, essendo il trattamento chirurgico di metastasectomia polmonare eseguibile esclusivamente in casi molto selezionati. Lo stesso vale per la chemioterapia, che sembra essere di aiuto limitato nel prolungare la sopravvivenza con malattia con l'esclusione dei casi di

tumori *high-grade* e in ogni caso di ACC con un comportamento inusuale di sviluppo particolarmente aggressivo, e presenta quindi esclusivamente un intento palliativo. In ogni caso è necessario prestare particolare attenzione con le informazioni che si forniscono al paziente, dato che, persino in presenza di malattia sistemica avanzata, non può essere escluso nel caso dell'ACC un decorso caratterizzato da una sopravvivenza prolungata nel tempo.

Bibliografia

1. Digonnet A, Hamoir M, Andry G, et al. Post-therapeutic surveillance strategies in head and neck squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1569-80.
2. Manikantan K, Khode S, Dwivedi RC, et al. Making sense of post-treatment surveillance in head and neck cancer: when and what of follow-up. *Cancer Treat Rev* 2009;35:744-53.
3. Bhayani MK, Yener M, El-Naggar A, et al. Prognosis and risk factors for early-stage adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands. *Cancer* 2012;118:2872-8.
4. van Weert S, Bloemena E, van der Waal I, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. A single-center analysis of 105 consecutive cases over a 30-year period. *Oral Oncol* 2013;49:824-9.
5. Ellington CL, Goodman M, Kono SA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. Incidence and survival trends based on 1973-2007 surveillance, epidemiology and end-results data. *Cancer* 2012;118:4444-51.
6. Khan AJ, DiGiovanna MP, Ross DA, et al. Adenoid cystic carcinoma: a retrospective clinical review. *Int J Cancer* 2001;96:149-58.
7. Zhang CY, Xia RH, Han J, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck: clinicopathological analysis of 218 cases in a chinese population. *Oral Maxillofac Path* 2013;115:368-75.
8. Lloyd S, Yu JB, Wilson LD, et al. Determinants and patterns of survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck, including analysis of adjuvant radiation therapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34:76-81.
9. Barrett AW, Speight PM. Perineural invasion in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands. A valid prognostic indicator? *Oral Oncol* 2009;45:936-40.
10. Marcinow A, Ozer E, Teknos T, et al. Clinicopathological predictors of recurrence and overall survival in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a single institutional experience at a tertiary care center. *Head Neck* 2014;36:1705-11.
11. Lee SY, Kim BH, Choi EC. Nineteen-year oncologic outcomes and the benefit of elective neck dissection in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Head Neck* 2014;36:1796-801.
12. Oplatek A, Ozer E, Agraval A, et al. Patterns of recurrence and survival of head and neck adenoid cystic carcinoma after definitive resection. *Laryngoscope* 2010;120:65-9.
13. Dantas AN, de Moraes EF, Macedo RA, et al. Clinicopathological characteristics and perineural invasion on adenoid cystic carcinoma: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81:329-35.
14. van der Wall JE, Becking AG, Snow GB, et al. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow up. *Head Neck* 2002;24:779-83.
15. Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck – An update. *Oral Oncol* 2015;51:652-61.

16. Locati LD, Guzzo M, Bossi P, et al. Lung metastasectomy in adenoid cystic carcinoma (ACC) of salivary gland. *Oral Oncol* 2005;41:890-4.
17. Linee Guida Multidisciplinari AIOCC AIRO AIOM. Tumori della testa e del collo. Algoritmi diagnostico-terapeutici. Versione 2.2012. www.aiom.it
18. National Comprehensive Cancer Network NCCN; NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Head and Neck Tumors. – Version 2.2015 – www.nccn.org
19. Dignonnet A, Hamoir M, Andry G, et al. Follow-up strategies in head and neck cancer other than upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1981-9.
20. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;74:134-48.
21. Hsu YB, Chu PY, Liu JC, et al. Role of chest computed tomography in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:1050-4.
22. Roh JI, Ryu CH, Choi SH, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET for patients with salivary gland malignancies. *J Nucl Med* 2007;48:240-6.

torgraf ■

Finito di stampare nel mese di Settembre 2015
presso lo stabilimento tipografico 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

