



**SAPIENZA**  
UNIVERSITÀ DI ROMA

**FACOLTA' DI MEDICINA E ODONTOIATRIA**

*Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo Facciali*

*Dottorato di Ricerca in*

“Tecnologie Innovative nelle Malattie dello Scheletro, della Cute e

del Distretto Oro-Cranio-Facciale”

Ciclo XXXIV

**TESI DI DOTTORATO**

**TRATTAMENTO DEI TUMORI MALIGNI DEL NASO E  
DEI SENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO**

TUTOR

*Prof. Valentino Valentini*

DOTTORANDA

*Dott.ssa Ingrid Raponi*

CORRELATORE

Prof. Filippo Giovannetti

Anno Accademico 2021/2022



# INDICE

## **PREFAZIONE**

## **INTRODUZIONE**

### **CAPITOLO I**

#### **ANATOMIA DELLE FOSSE NASALI, DEI SENI PARANASALI E DEL BASICRANIO**

<b>1</b> Fosse nasali .....	7
<b>2</b> Osso etmoidale .....	12
<b>3</b> Seni paranasali.....	15
<b>4</b> Base cranica .....	18
<b>5</b> Fossa infratemporale .....	20
<b>6</b> Fossa pterigopalatina.....	21
<b>7</b> Cavità orbitarie.....	22

### **CAPITOLO II**

#### **DIAGNOSI ISTOLOGICA DEI TUMORI MALIGNI RINOSINUSALI.....25**

<b>1</b> Introduzione .....	25
<b>2</b> Classificazione .....	27
<b>3</b> Tumori epiteliali .....	28
<b>4</b> 4. Tumori non epiteliali .....	39
<b>5</b> Tumori linfoepiteliali .....	40
<b>6</b> Tumore metastatico .....	40

### **CAPITOLO III**

#### **MODALITA' DI DIFFUSIONE DEI TUMORI MALIGNI DEI SENI PARANASALI.....44**

### **CAPITOLO IV**

#### **STADIAZIONE DEI TUMORI DEI SENI PARANASALI.....46**

### **CAPITOLO V**

#### **PRESENTAZIONE CLINICA DEI TUMORI MALIGNI**

#### **RINO-SINUSALI COINVOLGENTI IL BASICRANIO.....56**

### **CAPITOLO VI**

#### **DIAGNOSI RADIOLOGICA DEI TUMORI DEI SENI PARANASALI**

#### **COINVOLGENTI IL BASICRANIO.....60**

### **CAPITOLO VII**

#### **PROTOCOLLI CHEMIO-RADIOTERAPICI DEI TUMORI MALIGNI DEI SENI**

#### **PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO.....67**

<b>CAPITOLO VIII</b>	
<b>TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI MALIGNI DEL NASO E DEI SENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO.....</b>	<b>77</b>
1 Tecniche chirurgiche open: approcci trans-facciali .....	81
1.1 <i>Mid-face degloving</i> .....	81
1.2 <i>Rinotomia laterale</i> .....	83
2 Tecniche chirurgiche open: approcci trans-cranio-facciali.....	86
2.1 <i>Resezione cranio-facciale anteriore</i> .....	87
2.3 <i>Approccio sub-cranico anteriore secondo Raveh</i> .....	88
3 Tecnica chirurgica endoscopica.....	91
3.1 <i>Approccio endoscopico esclusivo (EEA)</i> .....	91
3.2 <i>Approccio Cranioendoscopico (CEA)</i> .....	97
<b>CAPITOLO IX</b>	
<b>CENNI DI RICOSTRUZIONE DELLA BASE CRANICA.....</b>	<b>100</b>
<b>CAPITOLO X</b>	
<b>ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI.....</b>	<b>110</b>
<b>CAPITOLO XI</b>	
<b>FOLLOW UP POST TRATTAMENTO DEI TUMORI MALIGNI DEI SENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO.....</b>	<b>112</b>
<b>CAPITOLO XII</b>	
<b>MATERIALI E METODI.....</b>	<b>121</b>
<b>CAPITOLO XIII</b>	
<b>RISULTATI.....</b>	<b>124</b>
<b>CAPITOLO XIV DISCUSSIONI .....</b>	<b>130</b>
<b>CONCLUSIONI.....</b>	<b>142</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>144</b>

## **PREFAZIONE**

Il management dei tumori naso-sinusali si pone come un continuum nella storia della mia formazione specialistica maxillo-facciale. Con questo lavoro ho voluto dar seguito, con una revisione della letteratura e una casistica aggiornata, alla mia tesi di laurea “Tumori maligni del naso e dei seni paranasali con estensione al basicranio”, discussa nel 2012. Sono passati esattamente 10 anni da quando, per la prima volta, mi sono dovuta e voluta confrontare con un argomento tanto complesso e insidioso quanto affascinante e entusiasmante. In quel periodo il trattamento dei tumori del naso e dei seni paranasali con estensione al basicranio era al centro di vivaci nonché agguerriti dibattiti internazionali che sono esitati in una trasformazione radicale di questa chirurgia.

Oso dire che abbiamo vissuto una delle più importanti rivoluzioni degli ultimi 30 anni nell’ambito della chirurgia del distretto testa collo.

All’inizio la comprensione delle complesse peculiarità anatomiche e strutturali, che rendono la chirurgia dei seni paranasali e del basicranio la “terra di mezzo” tra varie branche quali Otorinolaringoiatria, Neurochirurgia e Chirurgia Maxillo Facciale, non fu semplice per me, che ero una studentessa universitaria di appena 26 anni e che con difficoltà riuscivo a concretizzare una rappresentazione immaginativa delle strutture anatomiche coinvolte. La comprensione consapevole vera e propria è stato il risultato di un impegnativo percorso formativo, che mi ha visto dapprima intenta ad approfondire le varie tecniche chirurgiche classiche per poi approcciare alla nuova tecnica emergente, quella endoscopica, caratterizzata da ben altri parametri, strumentazione e reperi anatomici.

La mia formazione ,nell’ambito di una delle migliori Scuole di Specializzazione in Chirurgia Maxillo facciale per la sua completezza e per il suo sempre vivo sguardo alle innovazioni, è stata assolutamente coerente con la scelta della mia tesi di laurea: la partecipazione attiva a corsi e convegni sull’argomento ha reso possibile un continuo aggiornamento sugli sviluppi incalzanti della chirurgia endoscopica del basicranio fino ad interessarmi ai recentissimi approcci endoscopici all’orbita e approcci cerebrali transorbitari argomento questi ultimi della mia tesi di specializzazione.

Di pari passo all’approfondimento teorico, ho potuto a piccoli passi, acquisire dapprima i rudimenti e poi la padronanza della tecnica endoscopica al punto da poter eseguire,

come primo operatore, procedure di ricostruzione della base cranica anteriore e media negli interventi combinati con i colleghi neurochirurghi.

Colgo l'occasione di questa tesi per ringraziare con gratitudine il Professor Valentini che è per me, e sempre sarà, un solido punto di riferimento per le sue straordinarie capacità chirurgiche e la sua umanità. È grazie alle numerose opportunità di crescita che il prof Valentini mi ha offerto, quali la partecipazione a programmi formativi ambiziosi, congressi internazionali e soprattutto complessi interventi chirurgici che solo pochi centri in Italia effettuano, che la mia conoscenza della Chirurgia Maxillo Facciale è diventata sempre più completa e ampia possibile. Un ringraziamento a colui che è stato il mio mentore nella chirurgia endoscopica, il Professor Filippo Giovannetti che ha saputo, con tenacia e pazienza, guidarmi attraverso difficoltà tecniche considerevoli fino all'acquisizione di competenze chirurgiche ultraspecialistiche.

Infine, sento la necessità di ringraziare anche il Professor Giorgio Iannetti, che ha segnato il mio primo anno di formazione specialistica iniziandomi al rigore e spronandomi ad andare oltre i miei limiti.

Nel riprendere in mano la mia vecchia tesi è stato suggestivo ed emozionante accorgermi che molte cose erano cambiate e che era necessaria una revisione profonda del testo in quanto vi erano assunti, un tempo considerati inconfutabili, che nel frattempo sono stati contraddetti se non stravolti.

## INTRODUZIONE

Il complesso naso-etmoidale è una struttura anatomicamente complessa, in contiguità con regioni anatomiche d'interesse critico come l'orbita, l'apparato olfattorio, le ghiandole neuroendocrine, il basicranio e l'encefalo. È sede di una varietà di tumori con peculiarità cliniche, eziologiche, patologiche e genetiche che li distinguono dai tumori di altri siti del tratto aerodigestivo superiore. Né il fumo, né l'alcol, né il papilloma virus (HPV) sono definitivamente associati ai tumori sinonasali. A causa della loro insidiosa sintomatologia nelle fasi iniziali, i pazienti vengono spesso diagnosticati con una malattia localmente avanzata. I tumori maligni naso-etmoidali rappresentano solo il 3% dei tumori testa collo, e circa lo 0,5% di tutti i tumori maligni. La chirurgia seguita dalla radioterapia con o senza chemioterapia concomitante, rappresenta la principale modalità terapeutica per queste tipologie tumorali. La scelta terapeutica deve essere stabilita all'interno di una squadra multidisciplinare e adattata al singolo paziente in base a stadio del tumore, istologia, trattamenti precedenti, comorbidità e all'esperienza dell'equipe chirurgica.

Le lesioni insorte in sede naso-etmoidale, che interessano la lamina cribrosa, tradizionalmente sono trattate con la resezione cranio-facciale che ad oggi può essere effettuata mediante procedure open o, in casi selezionati, per via endoscopica.

Nel 1954 Smith riportava un caso in cui venivano applicati per la prima volta i concetti della resezione cranio facciale. In quell'occasione, infatti, un neurochirurgo e un chirurgo testa-collo, insieme asportarono un tumore etmoido-orbitario, assieme alla lamina cribrosa e alla parete anteriore del seno sfenoidale. Tuttavia, Smith e colleghi non ricevettero un'accoglienza molto calorosa.

Solamente nel 1963, quando Ketcham pubblicò il suo lavoro, nel quale riportava 17 casi di resezioni cranio-facciali anteriori, questa tecnica chirurgica divenne la pietra miliare per la terapia chirurgica dei tumori maligni interessanti la lamina cribrosa.

Dal 1966 al 1973 Ketcham e i suoi colleghi pubblicarono altri quattro lavori con una serie maggiore di pazienti.

Dall'opera di Ketcham in poi un'innumerabile serie di lavori è stata pubblicata sulle resezioni cranio-facciali anteriori, e oggi, la resezione craniofacciale è ampiamente riconosciuta il gold standard per il trattamento dei tumori maligni che interessano la laminacribrosa. Numerose nozioni tecniche aggiuntive sono state introdotte e descritte nel corso degli ultimi quarant'anni.

Fino a cinquanta anni fa i tumori coinvolgenti le strutture della base cranica venivano

considerati inoperabili. Oggigiorno, miglioramenti negli approcci chirurgici e nelle tecniche microchirurgiche ricostruttive hanno dato l'opportunità di asportare in pratica tutti i tipi di tumori maligni della base cranica.

La chirurgia del basicranio è una chirurgia di confine tale da richiedere la collaborazione di un'equipe composta da un neurochirurgo, un chirurgo testa collo, un microchirurgo ricostruttore.

Oggi, il trattamento dei tumori maligni naso-etmoidali, con eventuale estrinsecazione al basicranio ha conosciuto un'ulteriore evoluzione, con le tecniche endoscopiche, inizialmente applicate alla sola patologia infiammatoria dei sei seni paranasali.

In questa tesi presentiamo le principali forme tumorali maligne che hanno origine in sede naso-etmoidale, le loro modalità di presentazione clinica, le modalità di diffusione di queste neoplasie in sede basicranica.

Verranno discusse e confrontate le principali modalità chirurgiche descritte in letteratura, rappresentate da una parte dai tradizionali approcci a cielo aperto, e dall'altra dalle attuali tecniche di approccio endoscopico.

Infine, sarà illustrata l'esperienza degli ultimi venti anni maturata nel reparto di Chirurgia Maxillo Facciale del Policlinico Umberto I.



# CAPITOLO I

## ANATOMIA DELLE FOSSE NASALI, DEI SENI PARANASALI E DEL BASICRANIO

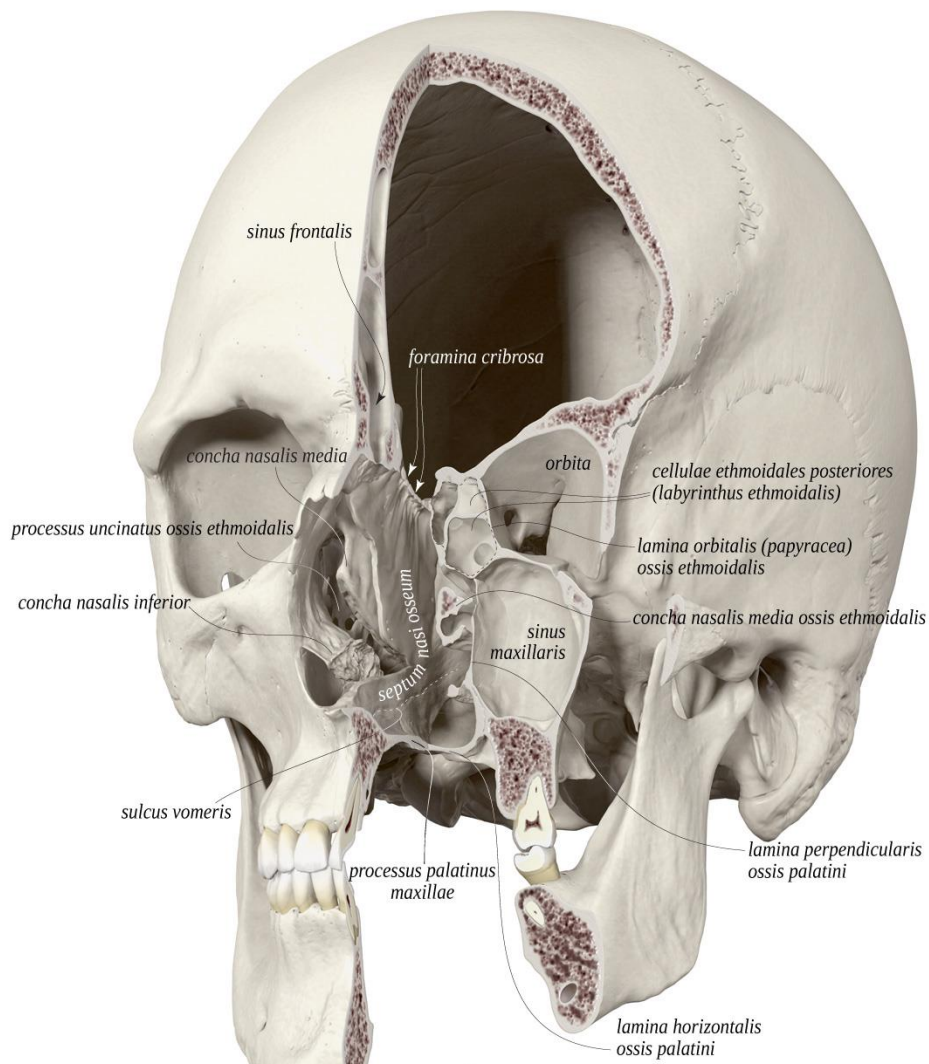
### *1. Fosse nasali*

Le fosse nasali si presentano sotto l'aspetto di due lunghi corridoi a direzione antero-posteriore, situati uno per ciascun lato della linea mediana, nello scheletro della faccia. Viste in sezione frontale, esse appaiono appiattite trasversalmente, cioè sono più alte che larghe; inoltre sono più larghe in basso che in alto. È possibile distinguervi: un'apertura anteriore o narice; un'apertura posteriore o coana; una parete mediale, quasi liscia, denominata setto, perché separa la fossa nasale destra dalla sinistra; una parete laterale, molto irregolare, con i suoi cornetti e i suoi meati; una parete inferiore, detta anche base o pavimento, una parete superiore, molto stretta, costituente la volta. Le fosse nasali si aprono all'esterno per mezzo delle narici, altrimenti detti vestiboli. Le narici si distinguono dalle fosse nasali propriamente dette per il loro rivestimento interno, il quale è costituito dalla cute, mentre le fosse nasali propriamente dette sono tappezzate da mucosa. Lo scheletro del vestibolo nasale è costituito dalla cartilagine dell'ala del naso, che mantiene la cavità beante e impedisce alle pareti di collassare nell'inspirazione. La cartilagine alare è tappezzata dalla cute, la quale penetra da fuori in dentro, modificandosi gradatamente e continuandosi nella mucosa nasale. La cute del vestibolo contiene numerose ghiandole sebacee e dà impianto alle vibrisse, che formano un feltro che contribuisce a filtrare l'aria inspirata e ad arrestare il pulviscolo e i corpi estranei. Il setto delle fosse nasali è una lamina osteo-cartilaginea sagittale, rivestita sulle due superfici dalla mucosa nasale. Essa discende dalla volta del naso e in basso è inserita al pavimento. La forma è di un rettangolo irregolare.

Il margine superiore è saldato alla lamina cribrosa dell'etmoide, cioè alla base del cranio; il margine inferiore è unito alla volta del palato; il margine anteriore corrisponde al dorso del naso; il margine posteriore, infine, è saldato in alto al corpo dello sfenoide, in basso è libero e limita medialmente le coane. La parete laterale delle fosse nasali ha, come il setto, la forma di un quadrilatero orientato secondo un piano sagittale. In addietro, questa parete è separata dalla parete laterale della faringe da un solco verticale, chiamata doccia naso-faringea, delimitata, da una parte, dalla sporgenza delle code dei

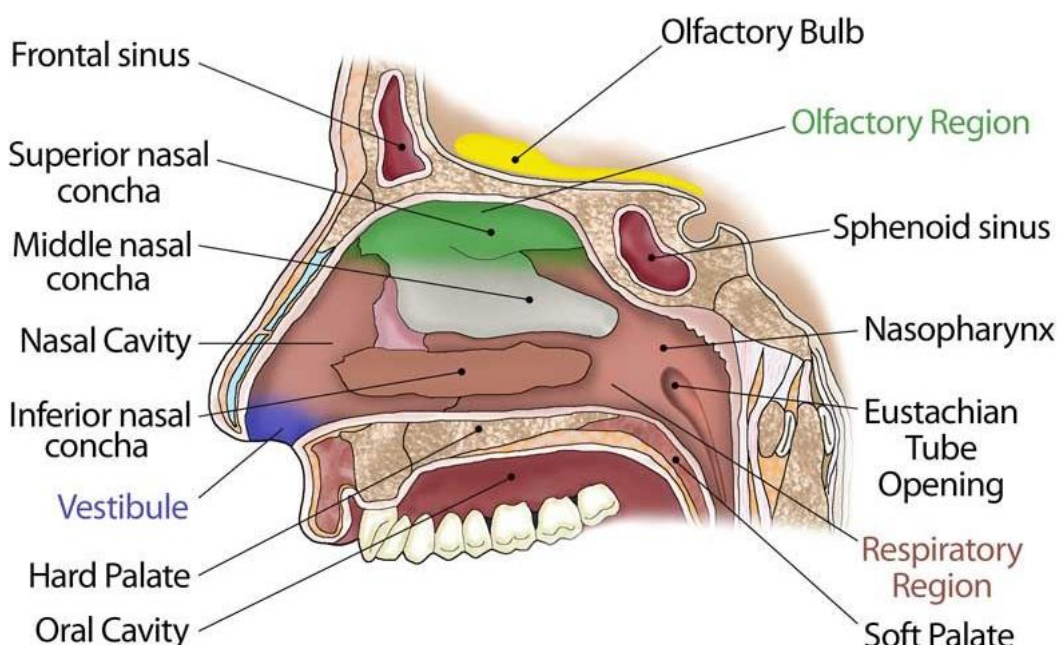
cornetti e, dall'altra parte, dalla sporgenza del margine anteriore del padiglione della tuba uditiva. Nella parete laterale delle fosse nasali si può distinguere una porzione anteriore, liscia e uniforme, e una porzione posteriore accidentata, occupata dai cornetti e dai meati. I cornetti sono quattro, raramente se ne trovano tre, più di rado ancora cinque. Procedendo dal basso verso l'alto troviamo: il cornetto inferiore, il cornetto medio, il cornetto superiore e il cornetto supremo. Tanto più i cornetti sono alti, tanto più sono ridotti sia nel diametro verticale sia nel diametro sagittale. I cornetti hanno la loro estremità maggiore, o testa, volta in avanti, la loro estremità minore, o coda, volta in addietro.

I meati, limitati dai cornetti, sono pure quattro e si distinguono come questi in: meato inferiore, meato medio, meato superiore e meato supremo.



La parete superiore o volta delle fosse nasali separa le fosse nasali dalla cavità cranica. La volta delle fosse nasali, in avanti, si estende fino alle narici; in addietro, si continua senza linea limite con la volta faringea. Topograficamente si può distinguere in tre porzioni: una porzione anteriore o nasale, una porzione superiore o fronto-etmoidale e una porzione posteriore o sfenoidale. La porzione nasale è obliqua dal basso in alto e dall'avanti al dietro. Corrisponde al dorso del naso, o meglio alle ossa nasali.

La porzione fronto-etmoidale forma la parte più elevata della volta nasale. E' costituita in avanti dalla spina frontale e per il resto della sua estensione dalla lamina cribrosa dell'etmoide. In corrispondenza della lamina cribrosa, la cavità nasale è divisa dalla cavità cranica solo da una sottile parete ossea, fragilissima per essere provvista di numerosi fori che servono al passaggio dei filetti olfattori. La porzione sfenoidale è costituita dalla faccia anteriore del corpo dell'osso sfenoide, cioè dalla parete anteriore del seno sfenoidale. Qui troviamo a circa 5 mm in media sotto il suo angolo di unione con la porzione etmoidale, l'orifizio del seno sfenoidale. In corrispondenza dell'orifizio, la volta presenta una piccola escavazione, posta immediatamente sopra il cornetto supremo che prende il nome di recesso sfenoidale. In questo recesso si trova l'orifizio del seno.

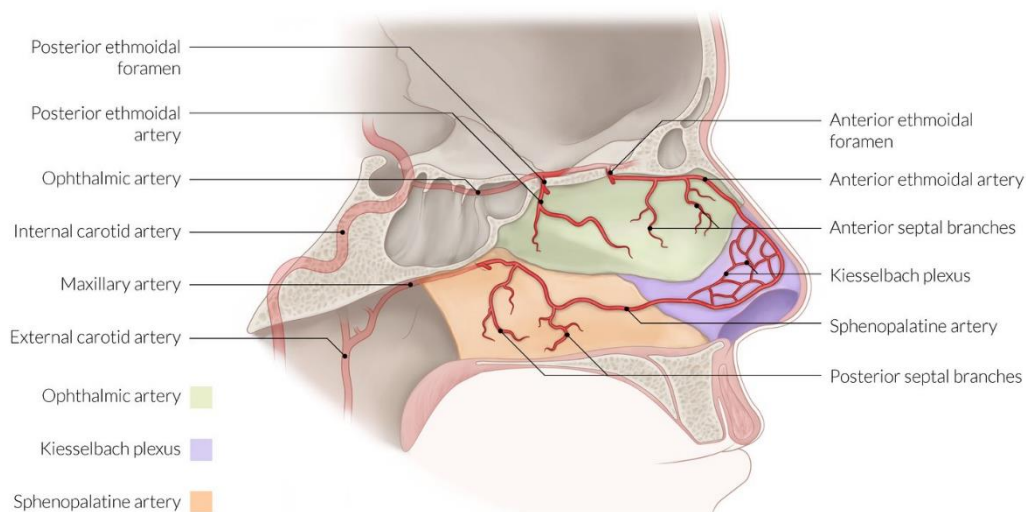


Il pavimento delle fosse nasali corrisponde al setto orizzontale che separa la cavità orale dalla cavità nasale. Esso è costituito dalle lamine orizzontali del mascellare e del palatino. Il pavimento nasale, in dietro, è in rapporto con il palato molle che lo continua. Anteriormente è in rapporto con il margine alveolare del mascellare e con i denti che vi sono impiantati, mentre lateralmente, esso corrisponde al seno mascellare.

Le coane sono due larghi orifici per i quali le fosse nasali si aprono nella faringe. Di forma ovalare ad asse maggiore verticale e ad asse minore trasversale, le coane, nell'adulto misurano in media 20 mm nel diametro verticale, 12 mm nel diametro trasversale. In alto sono in rapporto con la parete inferiore dei seni sfenoidali; in avanti, con la coda del cornetto inferiore e del cornetto medio; posteriormente con il rinofaringe.

Le arterie delle fosse nasali provengono specialmente dalle arterie etmoidali anteriori e posteriori, dell'arteria oftalmica, e dall'arteria sfenopalatina, ramo terminale dell'arteria mascellare interna. L'arteria palatina discendente, infraorbitale e facciale (per l'arteria del sottosetto) inviano rami accessori.

Le vene delle fosse nasali seguono tre vie diverse e formano così tre gruppi: un gruppo di vene anteriori, che lasciano le fosse nasali per la via delle narici e si gettano nella vena facciale; un gruppo di vene posteriori, formato dalle vene sfenopalatine, che vengono a gettarsi nel plesso venoso pterigoideo; un gruppo di vene superiori, formato dalle vene etmoidali, che vanno ad aprirsi nella vena oftalmica.



I nervi per la secrezione e la sensibilità generale della mucosa provengono dai due primi rami del trigemino attraverso il nervo nasale interno, ramo del nervo nasociliare dell'oftalmico, e i nervi nasali posteriori provenienti dal ganglio sfenopalatino.

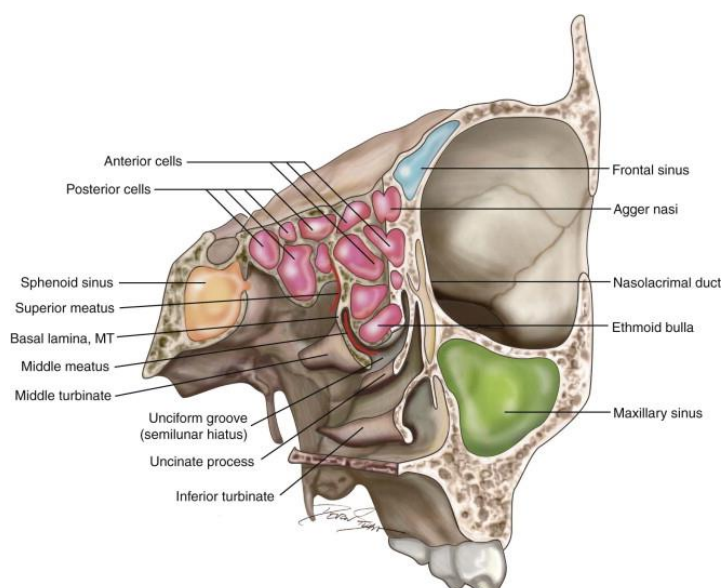
I nervi olfattivi sono costituiti da filamenti che derivano dalle cellule neuro-epiteliali della mucosa olfattiva, si riuniscono a formare dei fascetti olfattivi che, attraverso i fori della lamina cribra, terminano nel bulbo olfattivo.

I meati sono spazi compresi tra la parete esterna delle fosse nasali e il corrispondente cornetto.

Il **meato superiore** è piccolo e ha la forma di una doccia aperta in basso che sormonta la metà posteriore del cornetto medio. In questo meato si aprono le cellule etmoidali posteriori e il seno sferoidale.

Il **meato medio** presenta sulla sua parete esterna, due sporgenze dietro alle quali sono delimitati due solchi. In avanti la sporgenza dell'apofisi unciforme dell'etmoide delimita la doccia *uncino-bullare* o *semilunare* o *hiatus etmoidalis* nella quale si apre in alto il seno frontale, attraverso l'infundibolo, e due o tre cellule etmoidali anteriori e in basso il seno mascellare, attraverso un piccolo orifizio (l'ostio mascellare). Indietro la bolla etmoidale delimita la *doccia retrobullare* nella quale si aprono una o due cellule etmoidali.

Il **meato inferiore** ha la forma di una doccia sagittale, aperta verso la cavità nasale, situata in prossimità del pavimento delle fosse nasali. Sulla parte anteriore della sua parete esterna si apre l'orifizio del dotto naso-lacrimale.



## 2. Osso etmoidale

L'osso etmoidale è posto davanti allo sfenoide, al di sotto e dietro l'osso frontale, esso entra a far parte in piccola parte nella costituzione della fossa cranica anteriore, mentre più ampiamente delimita le cavità orbitali e quelle nasali.

È formata da una lamina sagittale mediana, incrociata perpendicolarmente, in vicinanza della sua estremità superiore, da una lamina orizzontale e inoltre da due masse laterali che appaiono come appese alle estremità laterali della lamina orizzontale.

La **lamina orizzontale** è denominata cribrosa perché è attraversata da numerosi forellini per i quali passano i filamenti del nervo olfattivo. Si trova incastrata nell'incisura etmoidale dell'osso frontale e presenta una faccia superiore e un'inferiore. La prima fa parte della fossa cranica anteriore ed è depressa nelle due docce olfattive che accolgono i bulbi olfattivi; la seconda forma il tetto delle cavità nasali. La lamina cribrosa è sormontata sagittalmente da un'apofisi denominata crista galli, che rappresenta la parte superiore della lamina sagittale dell'etmoide.

La **crista galli** dà attacco all'apice della grande falce encefalica, anteriormente si mette in rapporto con l'osso frontale mediante due espansioni, i processi alari che completano il foro cieco dell'osso frontale stesso.

La parte della **lamina sagittale** che si trova di sotto la lamina cribrosa prende il nome di lamina perpendicolare ed entra nella costituzione del setto che divide le due cavità nasali di cui forma la parte superiore, essendo la parte inferiore costituita dal vomere. Queste due parti, il vomere e la lamina perpendicolare, si congiungono indietro mentre, in avanti, delimitano un'incisura triangolare in cui si pone la cartilagine del setto. La lamina perpendicolare ha forma pentagonale. Dei suoi cinque margini, quello superiore rappresenta la linea di distacco dalla lamina cribrosa, quello anterosuperiore si unisce alla spina nasale dell'osso frontale e alla linea d'incontro delle due ossa nasali; quello anteroinferiore è connesso alla cartilagine del setto, quello inferiore è articolato al vomere, mentre quello posteriore si articola con la cresta che si trova sulla faccia inferiore del corpodello sfenoide.

Le **masse laterali** sono denominate anche labirinti etmoidali e sono interposte fra le cavità nasali e le cavità orbitali. Hanno la forma di due parallelepipedi con il maggiore asse sagittale. Si trovano davanti allo sfenoide, dietro al processo frontale dell'osso mascellare e all'osso lacrimale, al di sotto della parte nasale dell'osso frontale e al di sopra del

corpo dell'osso mascellare e della parte perpendicolare dell'osso palatino. Hanno una costituzione alquanto fragile in quanto sono formate da lamine sottili che circoscrivono complessi sistemi di piccole cavità, le cellule etmoidali, che comunicano con le cavità nasali. Data la forma, si distinguono in ciascun labirinto etmoidale sei facce: superiore, inferiore, laterale, mediale, posteriore e anteriore.

La *faccia superiore*, prolungamento laterale della lamina cribrosa, si articola con la faccia nasale dell'osso frontale che ne completa le semicellette. Essa presenta due docce a direzione trasversale che, per l'articolazione con l'osso frontale, vengono trasformate nei canali etmoidali anteriore e posteriore, che lateralmente sboccano nelle cavità orbitarie mentre medialmente si aprono nella fossa cranica anteriore, a lato della lamina cribrosa.

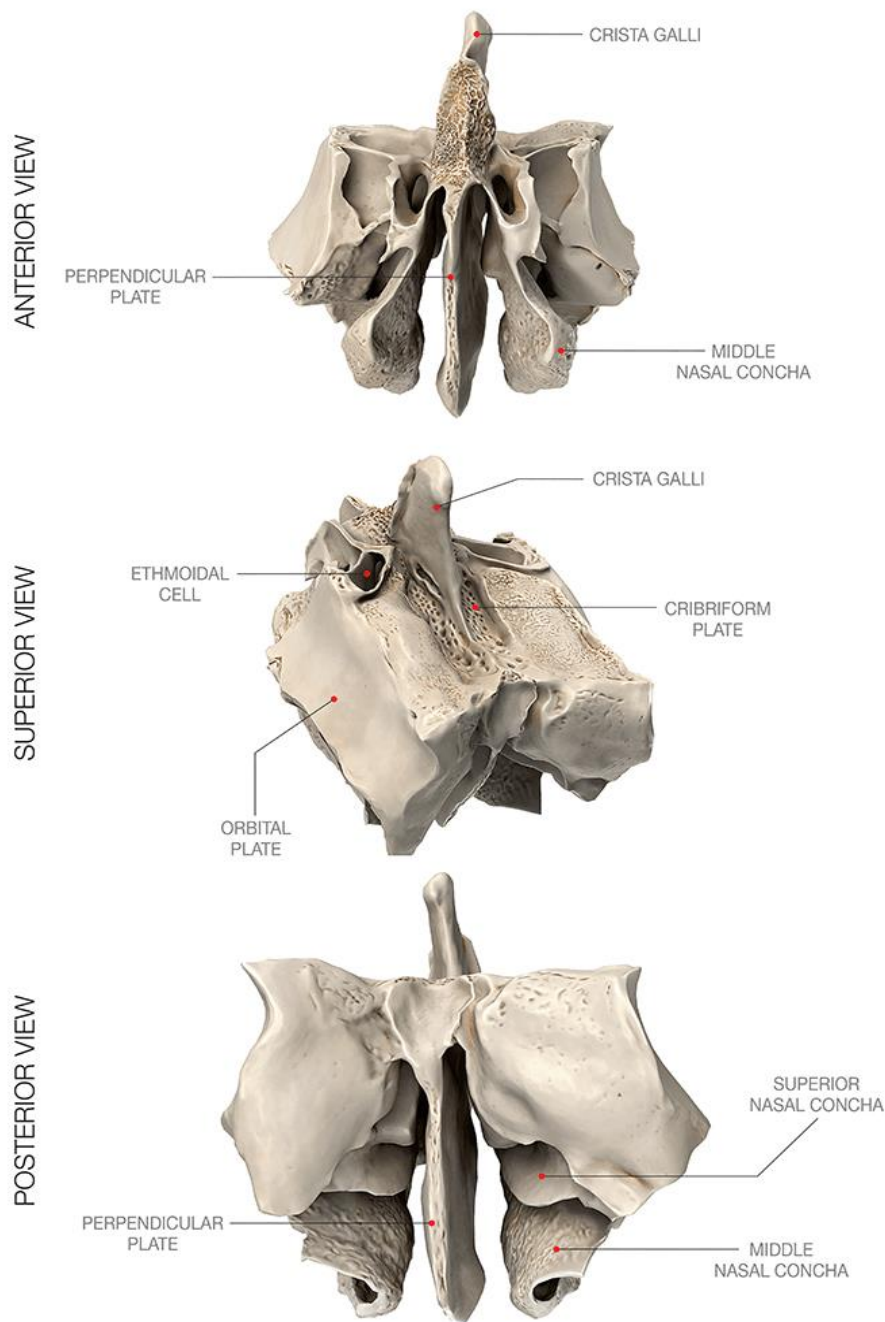
La *faccia inferiore* si articola con la superficie nasale dell'osso mascellare, che contribuisce a formare la parete laterale delle cavità nasali, di sotto all'etmoide.

La *faccia laterale* è quadrangolare e liscia, forma la maggior parte della parete mediale dell'orbita e si presenta come una lamina assottigliata che, per la trasparenza, lascia vedere le cellule etmoidali. Prende perciò il nome di lamina papiracea. La faccia laterale del labirinto etmoidale che delimita la parete mediale della cavità orbitaria si trova al di dietro dell'osso lacrimale, al davanti dello sfenoide, sopra l'osso mascellare e del processo orbitario dell'osso palatino e al di sotto dell'osso frontale. In corrispondenza della sutura con il frontale si trovano i fori etmoidali anteriore e posteriore che rappresentano lo degli omonimi canali.

La *faccia mediale* del labirinto forma gran parte della parete laterale delle cavità nasali. Da essa si staccano due lamine ossee che si ripiegano su se stesse dirigendosi medialmente ein basso; sono i cornetti (o conche) superiori e medi che, insieme con la parete mediale del labirinto da cui si dipartono, delimitano i meati superiore e, rispettivamente, medio. Il cornetto superiore è piccolo e occupa la parte posterosuperiore della faccia mediale del labirinto. Il cornetto medio è più sviluppato e sporge maggiormente entro le cavità nasali, la sua estremità posteriore si porta più in dietro rispetto al cornetto superiore e si articola con la parte perpendicolare dell'osso palatino. Il meato superiore è assai ridotto e riceve lo sbocco delle cellule etmoidali posteriori e dei seni sfenoidali.

Il meato medio è ben più ampio e risulta evidente dopo l'asportazione del cornetto medio. In tal modo si può osservare nel fondo del meato medio il processo uncinato che

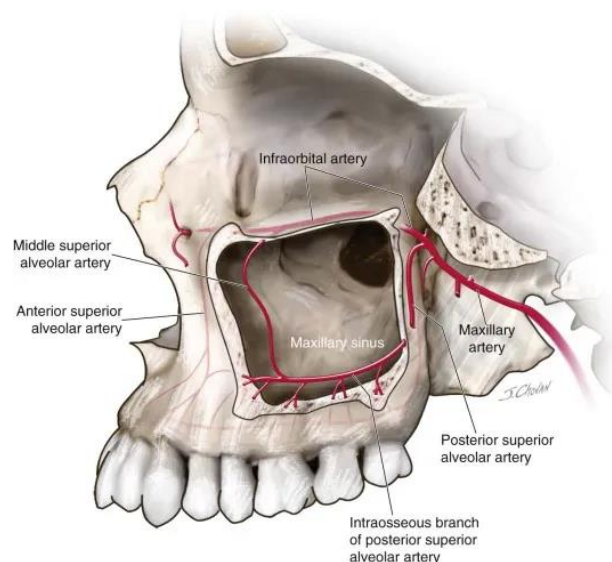
si distaccadall'estremità anteriore del labirinto e si porta in dietro e in basso articolandosi con il processo etmoidale del cornetto inferiore e restringendo l'ampio sbocco del seno mascellare nel meato medio. Dietro il processo uncinato si trova un rilievo a parete assottigliata, la bulla etmoidale. Tra queste due formazioni si trova la doccia semilunare che, risalendo lungo il margine posteriore del processo uncinato, continua nell'infundibolo etmoidale, un tragitto che prosegue all'interno della parte anteriore del labirinto fino al seno frontale. Oltre al seno frontale (tramite l'infundibolo) sboccano nel meato medio anche le cellule etmoidali anteriori.





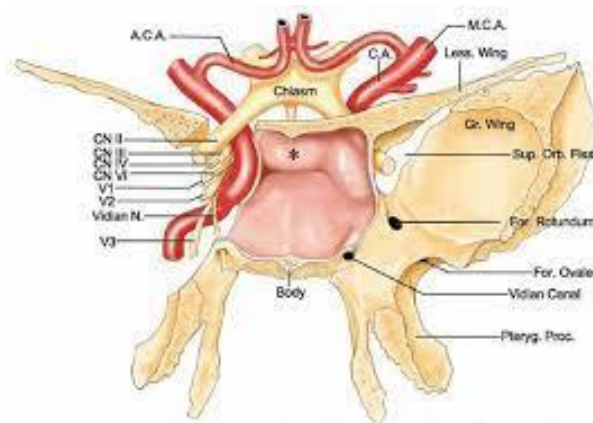
### 3. I seni paranasali

I seni paranasali sono delle cavità che derivano embriologicamente da diverticoli delle fosse nasali. A esse si attribuisce la funzione di riscaldare e umidificare l'aria inspirata. Il **seno mascellare** è pari e simmetrico, scavato nel corpo dell'osso mascellare e comunica con il meato medioattraverso lo iato mascellare. Ha la forma di una piramide triangolare con apice laterale. La sua parete anteriore è in rapporto con la guancia e corrisponde alla fossa canina. Si stende dal margine inferiore della cavità orbitaria al margine alveolare superiore. La sua parete posteriore è convessa e forma la parete anteriore della fossa infratemporale. La sua parete superiore o orbitaria, è costituita dal sottile pavimento della cavità orbitaria: in questa parete decorre, in una doccia osteo-fibrosa, il nervo infraorbitale. La sua parete nasale o base è costituita da una parte della parete laterale della cavità nasale. L'inserzione del cornetto inferiore la divide in una porzione antero-inferiore, che corrisponde al meato inferiore, e una postero-superiore che corrisponde al meato medio. Nella porzione postero-superiore la parete è in parte ossea e in parte mucosa e presenta alcuni orifizi, tra i quali quello principale del seno. La porzione antero-inferiore è costituita da dietro in avanti, dalla parete averle del canale nasolacrimale, dal processo auricolare del cornetto inferiore e dalla lamina verticale dell'osso palatino. È questa la parete che si sfonda per esplorare e drenare il seno, l'apice del seno corrisponde alla metà mediale dell'osso zigomatico. L'orifizio principale del seno si apre nel solco del processo uncinato dietro alla sporgenza del canale naso-lacrimale, per mezzo di un canale che ha un decorso perpendicolare a quello del solco uncinato. Lo sbocco è situato nel fondo del solco uncinato a 45 mm alla narice.

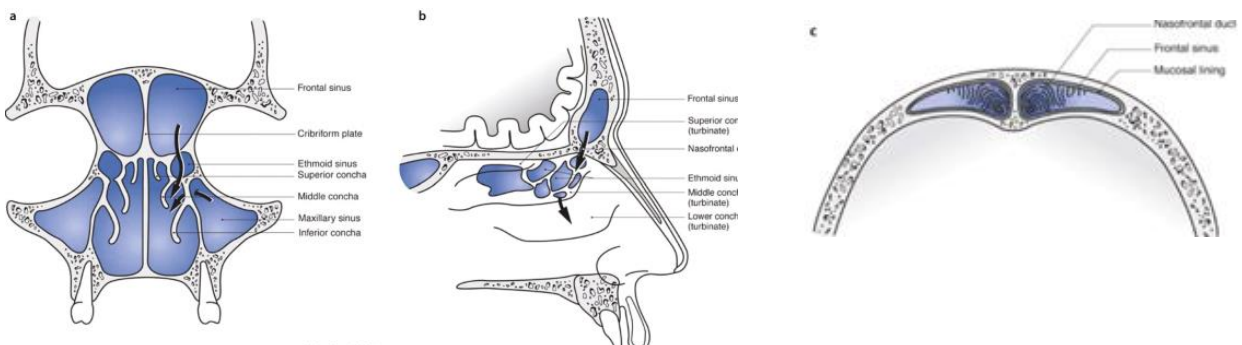


Il **seno sfenoidale** è pari e simmetrico, scavato nel corpo dell'osso sfenoide. I seni sono separati da un setto sagittale. Ciascun seno si apre, con ampio orifizio, nella corrispondente fossa nasale. La parete laterale è in rapporto con il seno cavernoso indietro, e con il forame ottico in avanti. Questo rapporto spiega la relativa frequenza della trombosi del seno cavernoso che complica il decorso dei processi morbosi a carico del seno sfenoidale.

La parete inferiore corrisponde alle coane e alla parte anteriore della volta del faringe ed è molto spessa. La parete posteriore corrisponde al processo basilare dell'osso occipitale. La parete anteriore corrisponde lateralmente al labirinto etmoidale e medialmente alla volta della cavità nasale. Questa parete è molto sottile e presenta l'apertura del seno, piccolo e difficile da reperire.



I **seni frontali** sono due cavità scavate nello spessore della squama dell'osso frontale. Corrispondono esternamente ai due sopraccigli e alla gabella. Sono separati da un setto che spesso è spostato a destra o a sinistra dalla linea mediana. Hanno dimensioni variabili spesso nello stesso individuo, generalmente sono più ampi quelli dell'uomo rispetto a quelli della donna. I seni grandi possono estendersi lateralmente fino al processo zigomatico dell'osso frontale e in alto fino alla bozza frontale. I seni piccoli possono non avere rapporto con la zona sopraccigliare e corrispondono all'angolo supero mediale della cavità orbitaria.



La cavità del seno è irregolare e spesso suddivisa da setti in recessi minori. È rivestita da una mucosa che aderisce al periostio.

Distinguiamo quattro pareti: la parete mediale è il setto, la parete anteriore è ricoperta dallacute, quella posteriore è in rapporto con le meningi e il seno sagittale superiore (questo rapporto spiega le complicazioni intracraniche delle sinusiti frontali). Il pavimento è in rapporto medialmente con la cavità nasale e lateralmente con la cavità orbitaria. Nella porzione mediale del pavimento si apre il canale naso-frontale che lo mette in comunicazione con il meato medio delle fosse nasali.

#### **4. La Base cranica**

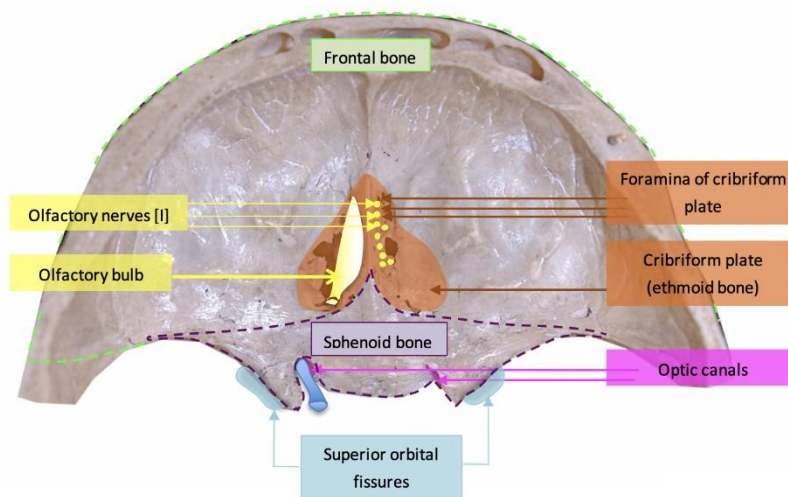
La base cranica è una superficie molto irregolare e si presenta come un piano inclinato dall'avanti in dietro. Vi si osservano numerose impronte encefaliche, fori e canali vascolari nervosi, che le conferiscono un aspetto accidentato. La base cranica viene divisa in tre regioni denominate, rispettivamente, fossa cranica anteriore, fossa cranica media e fossa cranica posteriore.

La **fossa cranica anteriore** è limitata in avanti dalla linea di divisione tra volta e base, in dietro dal solco del chiasma ottico sulla linea mediana e dal margine posteriore delle piccole ali dello sfenoide sui lati. È formata, sulla linea mediana, dalla faccia posteriore del frontale, dalla lamina cribrosa dell'etmoide e da una parte della faccia superiore del corpo dell'osso sfenoide; sui lati, dalle bozze orbitarie del frontale e dalle piccole ali dello sfenoide. Nella parte media della fossa cranica anteriore si osservano il tratto inferiore della cresta frontale, il foro cieco, la crista galli e il solco del chiasma ottico alle estremità del quale si trova il foro ottico. A latodi queste zone si trovano le docce olfattive, la sutura fronto-etmoidale e le bozze orbitarie; i fori etmoidali anteriori e posteriori si aprono lungo la sutura sfeno-frontale che mette in giunzione la parte orbitaria del frontale con le piccole ali dello sfenoide.

La dura madre della fossa cranica anteriore è costituita da un sistema di fibre collagene orientate in diverse direzioni. Nell'area sopra il planum sfenoidale e dietro la piccola ala dello sfenoide lo spessore della dura madre è di circa 2 mm (range 1,5-3 mm). Nell'area della fossa olfattoria troviamo invece una dura madre relativamente sottile. La dura madre e il pavimento della base cranica anteriore sono irrorati dalle arterie etmoidali, dal ramo frontale dell'arteria meningea media e dall'arteria carotide interna. Piccoli rami delle arterieetmoidali passano attraverso la lamina cribra per raggiungere le pareti laterali e mediali della cavità nasale. Il ramo frontale dell'arteria meningea media irror

l'area laterale del pavimento della fossa cranica anteriore e in alcuni casi penetra nell'orbita attraverso il foro meningo-orbitale.

La porzione orbitale del lobo frontale ha un disegno variabile delle circonvoluzioni e dei solchi, ma una caratteristica che rimane costante è rappresentata dal solcoolfattorio. Il tratto olfattorio è localizzato vicino alla porzione posteriore del solcoolfattorio. La parte mediale della superficie orbitaria e il bulbo e il tratto olfattorio sono irrorati dall'arteria mediale fronto-basale, che è un piccolo ramo dell'arteria cerebrale anteriore, e in alcuni casi anche da rami dell'arteria ricorrente di Heubner. La parte laterale dell'encefalo è irrorata in quest'area all'arteria laterale fronto-basale, che è un piccolo ramo dell'arteria cerebrale media. Le aree irrorate dall'arteria cerebrale anteriore e dall'arteria cerebrale media hanno un'ampiezza variabile. Il drenaggio venoso dell'area postero-mediale della superficie orbitaria avviene attraverso la vena orbitale media, la vena del giro olfattorio e la vena cerebrale anteriore. Queste vene drenano il sangue nella vena basale di Rosenthal. Dalla parte anteriore della superficie orbitaria alcune vene drenano nel seno sagittalesuperiore e in quello inferiore.

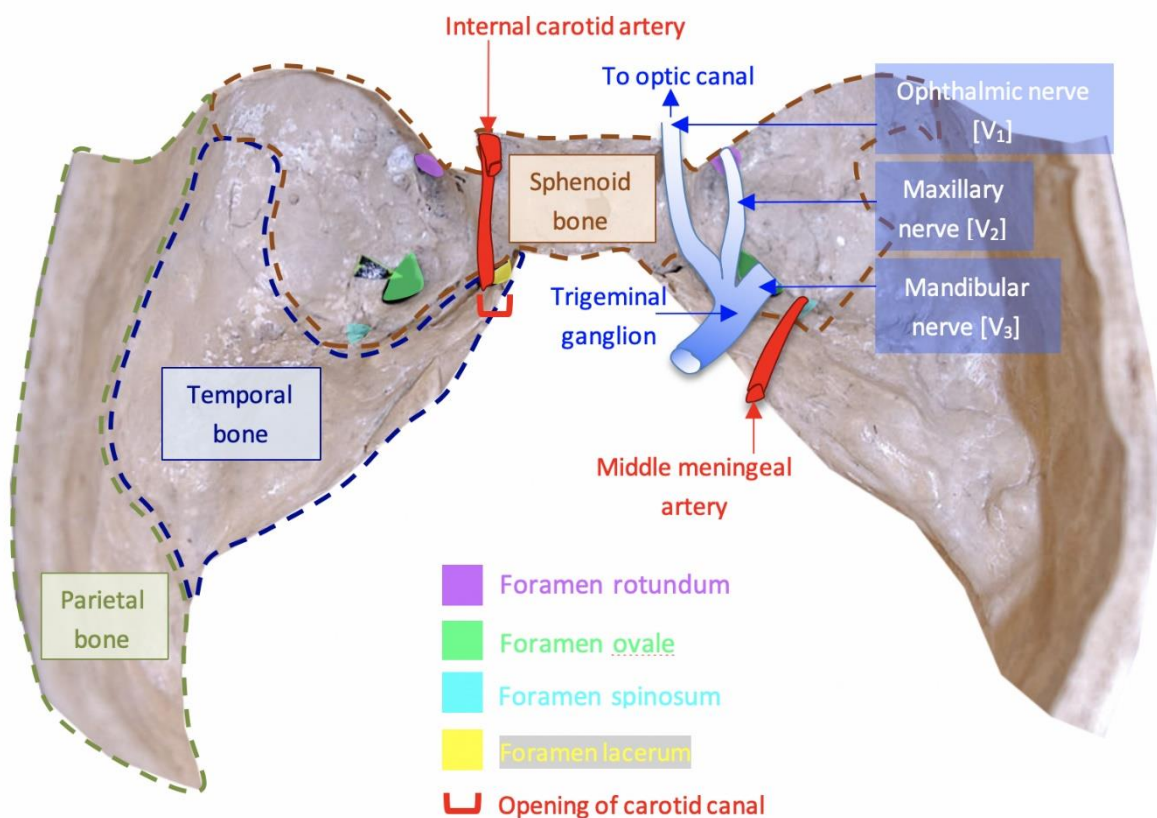


Il limite anteriore della **fossa cranica media** corrisponde al limite posteriore della fossa cranica anteriore. Posteriormente la fossa cranica media termina con una linea passante per il margine superiore della lamina quadrilatera dello sfenoide e per il margine superiore delle piramidi delle ossa temporali. È formata dal corpo e dalle grandi ali dello sfenoide, dalla squama dalla faccia antero-superiore della piramide dell'osso temporale. Sulla linea mediana si trova la sella turcica con la fossetta ipofisaria. Ai lati della sella, due profonde escavazioni, le fosse sfenotemporali, accolgono le estremità anteriori dei lobi temporali; le fosse sfenotemporali sono ricche di impressioni digitiformi e di

eminenze lasciate impressedalle circonvoluzioni e dai solchi encefalici: una depressione particolarmente accentuata è l'impronta del ganglio semilunare di Gasser (del trigemino) che è situata nella parte più mediale della faccia anteriore della rocca petrosa.

Nella fossa cranica media si trovano numerosi orifizi:

- i. la *fessura orbitaria superiore* mette in comunicazione la cavità orbitaria con la fossa cranica media e da passaggio ai nervi oculomotore, trocleare, abducente, al ramo oftalmico del trigemino, alla vena oftalmica e a rami dell'arteria meningea media;



- ii. il foro rotondo fa capo alla fossa pterigopalatina e da passaggio al ramo mascellare del trigemino;
- iii. il foro ovale è attraversato dal ramo mandibolare del trigemino e dall'arteria piccolameningea;
- iv. il foro spinoso è attraversato dall'arteria meningea media e dal nervo spinoso del trigemino;
- v. lo hiatus del canale facciale, sulla faccia anteriore della piramide temporale, da passaggio ai nervi petrosi superficiali (del nervo facciale) e profondi (del glossofaringeo);
- vi. il foro lacero, situato medialmente al foro ovale, è attraversato dal nervo vidiano;
- vii. l'orifizio interno del canale carotico si apre all'apice della piramide del temporale ed a passaggio all'arteria carotide interna.

## 5. Fossa infratemporale

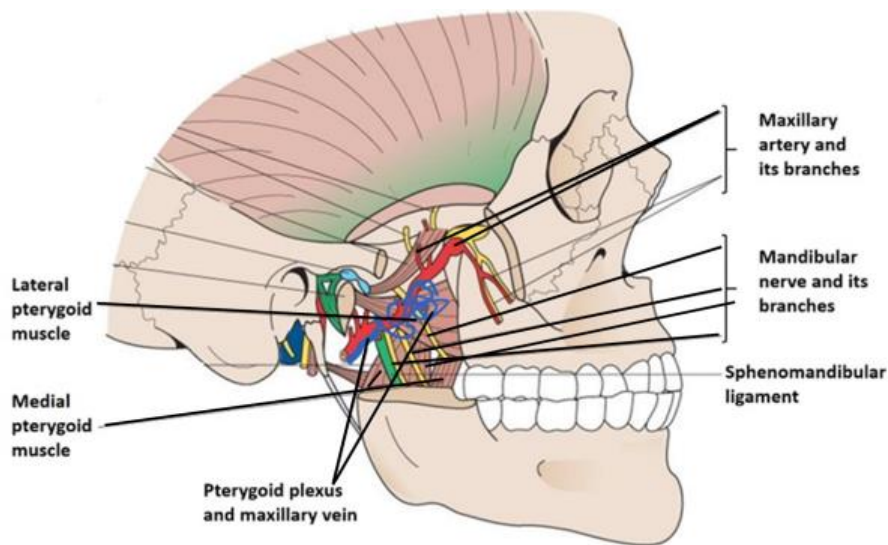
È uno spazio irregolare situato dietro all'osso mascellare all'interno del ramo della mandibola, comunica superiormente con la fossa temporale. Medialmente e in alto, il tetto della fossa infratemporale, è formato da quella parte della grande ala dello sfenoide che si trova sotto la cresta infratemporale; questa superficie è attraversata dai fori ovale e spinoso. Il foro ovale da passaggio al nervo mandibolare all'arteria piccola meningea mentre attraverso il foro spinoso passa l'arteria meningea media e il nervo spinoso del trigemino. La faccia infratemporale della grande ala forma anche la parete mediale della fossa e continua inferiormente sulla superficie laterale del processo piramidale dell'osso palatino. La parete anteriore della fossa è formata dalla tuberosità mascellare. La parete laterale è data dalla faccia temporale dello zigomatico, dall'arcata zigomatica e dalla faccia mediale del ramo della mandibola. Posteriormente e inferiormente la fossa è aperta. Tra le pareti anteriore e mediale si trova la fessura pterigomascellare che pone in comunicazione la fossa infratemporale con la fossa pterigopalatina. L'estremità superiore della fessura pterigomascellare continua con l'estremità posteriore della fessura orbitaria inferiore situata tra la parte alta della faccia posteriore del mascellare e la grande ala dello sfenoide: tramite questa fessura si stabilisce una comunicazione tra la fossa infratemporale e la cavità orbitaria.

## 6. Fossa pterigopalatina

È un angusto spazio osseo situato all'apice della cavità orbitaria ed è limitata medialmente dalla parte perpendicolare dell'osso palatino, in avanti dalla tuberosità del mascellare e

in dietro dalla faccia sfenomascellare del processo pterigoideo dello sfenoide.

La fossa pterigopalatina comunica con la fossa infratemporale attraverso la fessura pterigomascellare, con la cavità nasale attraverso il foro sfenopalatino e il canale faringeo e con la cavità orbitaria tramite l'estremità mediale della fessura orbitaria inferiore. Nella parte posteriore della fossa vi si aprono il canale pterigoideo o vidiano e il foro rotondo. Attraverso quest'ultimo fuoriesce dal cranio il nervo mascellare che è la più importante delle formazioni contenute nella fossa pterigopalatina.



## 7. Cavità orbitarie

Situate simmetricamente a ciascun lato della linea mediana, le cavità orbitarie si presentano come due profonde escavazioni a forma di piramide quadrangolare con l'asse maggiore diretto obliquamente dall'avanti all'indietro e dall'esterno all'interno. Vi si descrivono una base, un apice, quattro pareti e quattro margini.

La **base** è delimitata dall'orifizio d'ingresso all'orbita e ha la forma di un quadrilatero con i lati arrotondati. Il margine sovraorbitario è dato dal frontale, il lato interno e inferiore, che formano il margine infraorbitario, sono dati dal mascellare, il lato esterno è dato dall'osso zigomatico.

L'**apice** dell'orbita corrisponde al tratto mediale slargato della fessura orbitaria superiore. Le quattro pareti orbitarie si distinguono in superiore, inferiore, mediale e laterale.

La **parete superiore** o tetto è concava e risulta costituita dalla superficie orbitaria del frontale e dalla faccia inferiore della piccola ala dello sfenoide. Vi si osservano in dietro la sutura sfeno-frontale e in avanti e lateralmente la fossa lacrimale.

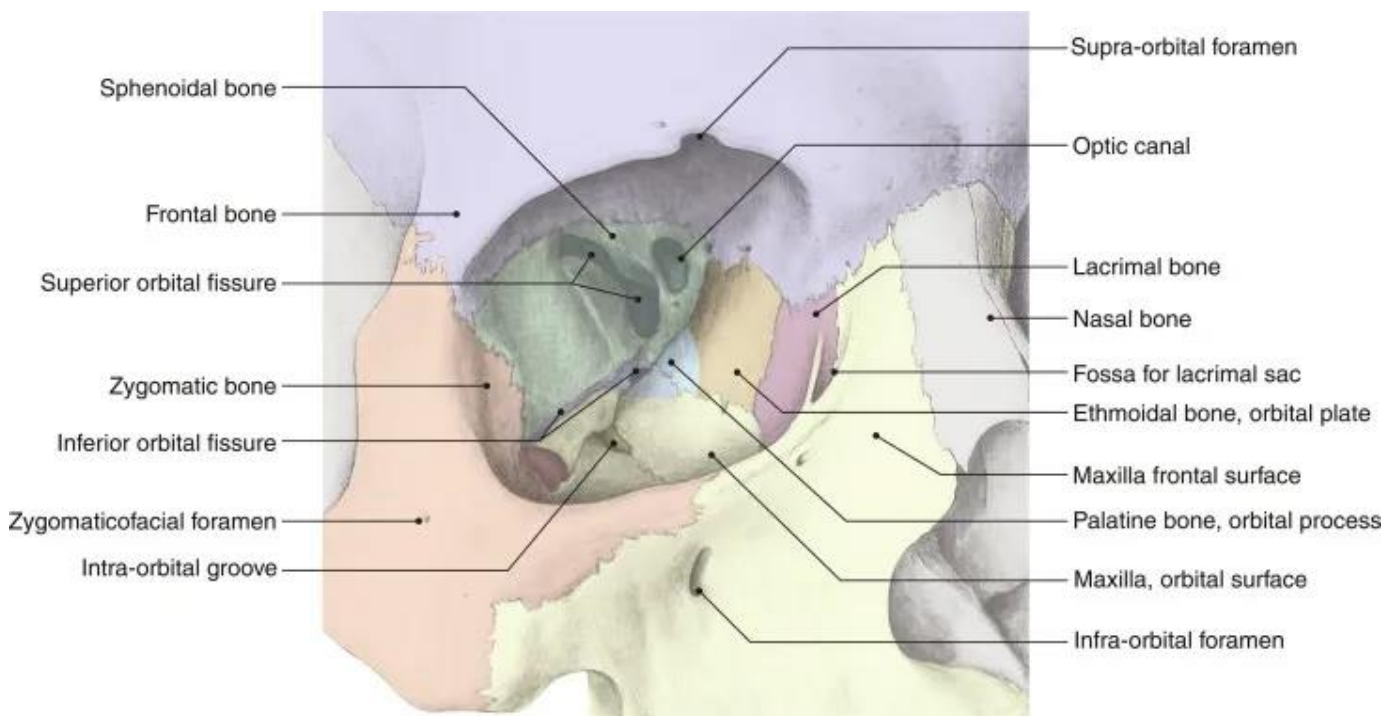


La **parete inferiore** o pavimento, anch'essa concava, rappresenta la volta del seno mascellare. È formata dalla faccia superiore del corpo dell'osso mascellare, dalla faccia superiore del processo orbitario dello zigomatico e dal processo orbitario dell'osso palatino. Ci si trova la doccia infraorbitaria che prosegue nel canale omonimo attraversato dal ramo infraorbitario del nervo trigemino.

La **parete mediale** è un piano osseo sagittate formato, dall'avanti in dietro, dal processo frontale del mascellare. Dall'osso lacrimale, dalla lamina papiracea dell'etmoide e dalla faccia laterale del corpo dello sfenoide. Fra le particolarità di questa parete è da rilevare la fossa del sacco lacrimale che si trova dietro il processo frontale del seno mascellare.

La **parete laterale** dell'orbita corrisponde alla fossa temporale ed è formata dalla parete orbitaria del frontale, dal processo orbitario dello zigomatico e dalla faccia anteriore della grande ala dello sfenoide. Vi sbocca il condotto zigomatico-orbitario

Il margine supero-laterale inizia in avanti al livello della fossa lacrimale e termina in dietro a livello dell'apice dell'orbita (fessura orbitaria superiore e foro ottico); su questo margine si aprono i canali etmoidali che, all'estremità opposta, comunicano con le docce olfattive. Il margine infero-mediale inizia in avanti a livello dell'imbocco del canale nasolacrimale e termina in dietro in corrispondenza della sutura tra il corpo dello sfenoide e il processo orbitario del palatino.



# CAPITOLO II

## ISTOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI RINOSINUSALI

### 1 Introduzione

La mucosa che riveste il naso e i seni paranasali è di tipo respiratorio, essa è costituita da un epitelio colonnare pseudostratificato identificato anche con il nome di epitelio schneideriano, costituito da cellule cilindriche, cigliate, cellule mucipare, goblet cells e cellule basali.

L'epitelio è sostenuto dalla lamina propria ricca di ghiandole a secrezione siero-mucosa, vasi linfatici, nervi periferici, tessuto fibroso e adiposo e un'articolata rete di vasi che, soprattutto a ridosso del setto nasale, va a costituire un vero e proprio tessuto cavernoso. Inoltre, sempre in questa sede, troviamo l'epitelio olfattorio specializzato che poggia sulla lamina cribrosa dell'etmoide e si estende fino alla faccia mediale del turbinato superiore e del terzo superiore del setto nasale.

L'epitelio olfattorio è composto da tre tipi di cellule: basali, di sostegno e nervose (neuroni olfattori).

In sede endocranica invece sono presenti meningi, ipofisi e tessuto cerebrale.

Presso le cavità nasali e paranasali, dunque, troviamo tessuti ghiandolari, epiteliali e mesenchimali: questa varietà rende ragione delle numerose forme tumorali che possiamo riscontrare in queste sedi.

I tumori maligni delle cavità nasali e dei seni paranasali rappresentano l'1% di tutte le neoplasie, il 3% dei tumori delle vie aeree superiori e il 3-5% di tutte le neoplasie del distretto testa-collo. In Italia l'incidenza annua è di un nuovo caso ogni 100.000 abitanti, mentre, nei paesi più colpiti come Africa settentrionale, Sud-Est asiatico e Giappone, l'incidenza è 2,5 volte superiore. Le fasce di età più colpite sono la sesta e la settima decade di vita anche se alcuni istotipi come l'estesioneurblastoma e il linfoma, sono più tipici dell'età giovanile e infantile.

Così come per i tumori benigni, i tumori maligni vengono distinti in tumori epiteliali, di cui fanno parte i carcinomi e gli adenocarcinomi, e i tumori maligni non epiteliali come il cordoma, i sarcomi, i linfomi.

Il carcinoma squamocellulare è l'istotipo più frequente e origina, nel 70% dei casi, dall'epitelio del seno mascellare, nel 30% dei casi dalla cavità nasale e nel 10-15% dei casi dall'etmoide. I carcinomi di origine ghiandolare sono i secondi per incidenza nel distretto testa-collo e, tra questi, il carcinoma adenoidocistico si localizza nel 10-25% dei casi, a livello del seno mascellare o delle cavità nasali. Caratteristica peculiare di quest'ultimo è la diffusione metastatica per via neurogena che può sfociare in un precoce coinvolgimento delle base cranica e delle strutture intracraniche.

Gli adenocarcinomi rappresentano circa l'8-15% dei tumori maligni naso-sinusali e sono divisi in:

- Adenocarcinomi di origine salivare (carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoidocistico, carcinoma a cellule acinari, carcinoma epiteliale-mioepiteliale, carcinoma a cellule chiare, adenocarcinoma polimorfo di basso grado)
- Adenocarcinomi non di origine salivare (adenocarcinoma intestinal-type ITAC, adenocarcinoma non intestinal type).

L'incidenza annuale è circa 1 nuovo caso ogni 100.000 abitanti e colpisce preferibilmente il sesso maschile nella sesta decade di vita. Tra gli adenocarcinomi, l'ITAC è una malattia professionale legata all'inspirazione delle polveri del legno ed origina prevalentemente a livello etmoidale, soprattutto in corrispondenza della doccia olfattoria. I lavoratori del legno hanno un rischio 900 volte superiore alla popolazione generale di svilupparlo. Nel 10% dei casi può avere origine nel seno mascellare e, in questo caso, sembra non essere legato all'esposizione alle polveri del legno.

Il carcinoma mucoepidermoide naso-sinusale ha una incidenza dello 0,6% rispetto a tutti i carcinomi di origine ghiandolare e più frequentemente insorge a livello dell'antro del seno mascellare. Il rhabdomyosarcoma è un tumore mesenchimale tipico dell'età pediatrica che solo eccezionalmente può originare a livello del naso e dei seni paranasali; il rhabdomyosarcoma dell'età adulta invece, nell'8% dei casi può localizzarsi a livello del tratto sino-nasale.

I linfomi sono, dopo i carcinomi di natura epiteliale, i tumori più frequenti del tratto naso-sinusale. Si tratta solitamente di linfomi non-Hodgkin a cellule B o T-NK ma le caratteristiche epidemiologiche variano notevolmente tra i vari continenti. Nei Paesi occidentali hanno una incidenza dello 0,2-2% rispetto a tutti i linfomi non-Hodgkin, sono principalmente a cellule B e tendono a manifestarsi in età avanzata. Nei paesi

asiatici o mediorientali invece, hanno una frequenza 3-4 volte maggiore; si tratta principalmente di linfomi a cellule T o NK, strettamente correlati all'infezione da Epstein-Barr virus e il coinvolgimento delle fosse nasali è tipico delle popolazioni giovanili.

I tumori neuroectodermici sono tumori epiteliali che derivano dalle cellule neuronali della mucosa olfattoria. Costituiscono un'ampia famiglia di neoplasie che presentano variabilmente una componente epiteliale e/o quella neuronale in cui rientrano il neuroblastoma olfattorio e i carcinomi neuroendocrini. Fanno parte dei carcinomi neuroendocrini: i carcinoidi, i carcinoidi atipici, i carcinomi neuroendocrini a piccole cellule, i carcinomi neuroendocrini a grandi cellule; questi ultimi a loro volta, a fronte di chiari markers immunoistochimici neuroendocrini, possono mostrare o meno le caratteristiche istologiche tipiche della differenziazione neuroendocrina come le trabecole intracellulari e le rosette di Homer-Wright. Il carcinoma indifferenziato sinonasale SNUC rientra, in base alle sue caratteristiche istopatologiche e secondo le classificazioni più recenti, nel gruppo dei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule prive delle rosette di Homer-Wright .

Il condrosarcoma rappresenta uno dei tumori primari dell'osso più frequenti e può colpire il distretto testa collo nel 10% dei casi potendosi localizzare a livello del seno mascellare o della giunzione petroclivare.

La diffusione metastatica dei tumori maligni avviene principalmente per via linfatica: il carcinoma squamoso, per esempio, ha un tasso di metastatizzazione del 25-30% nelle fasi iniziali che, nel caso di un coinvolgimento consensuale del cavo orale, può giungere al 40-45% dei casi. I pacchetti linfonodali più interessati sono i linfonodi giugulo-carotidei del II livello (52%) e sottomandibolari (38%). Solo nelle fasi terminali della malattia, ed in particolar modo nelle forme indifferenziate, si possono avere localizzazioni a distanza a livello del parenchima polmonare e dello scheletro (15-20%). Il distretto naso-sinusale può essere, seppur raramente, sede di metastasi a distanza: nel 50% dei casi si tratta di metastasi da carcinoma renale. Altre fonti di metastasi ematogene sono il polmone (12%), il tratto uro-genitale (12%), la mammella (9%) e il tratto gastrointestinale (8%). Le sedi di metastatizzazione più frequenti sono: il seno mascellare, il seno etmoidale e le cavità nasali.

## 2 Classificazione

Fermo restando che i tumori maligni più frequenti sono il carcinoma squamocellulare, l'adenocarcinoma e il carcinoma adenoidocistico, è necessario elencare brevemente tutte le forme anatomico-patologiche raggruppandole secondo la loro derivazione istologica.

### 2.1 Tumori Epiteliali

- Carcinoma squamocellulare cheratinizzante
- Carcinoma squamocellulare non cheratinizzante (a cellule transizionali)
- Adenocarcinomi di origine salivare
  - Carcinoma adenoidocistico
  - Carcinoma Mucoepidermoide
  - Carcinoma a cellule acinari
  - Carcinoma epiteliale-mioepiteliale
  - Carcinoma a cellule chiare
  - Adenocarcinoma polimorfo di basso grado
- Adenocarcinomi non di origine salivare
  - Adenocarcinoma intestinal-type ITAC
  - Adenocarcinoma non intestinal type
- Carcinoma nasofaringeo
- Melanoma
- Carcinoma NUT
- Carcinoma indifferenziato SNUC
- Carcinomi epiteliali a differenziazione neuroectodermica
  - Neuroblastoma olfattorio
  - Carcinomi neuroendocrini
  - Carcinoidi
  - Carcinoidi atipici
  - SNEC

### 2.2 Tumori non epiteliali

- Rhabdomyosarcoma
- Leiomioma
- Fibrosarcoma
- Liposarcoma
- Angiosarcoma
- Emangiopericitoma
- Condrosarcoma
- Osteoblastoma

### **2.3 Tumori linfocitici**

- Linfoma
- Plasmacitoma
- Tumore a cellule giganti

### **2.4 Carcinoma metastatico**

## **3. Tumori epiteliali**

### **3.1 Carcinoma a cellule squamose o carcinoma squamocellulare**

È il tumore maligno più comune del distretto testa collo. Colpisce più frequentemente gli uomini di razza bianca nella quinta e sesta decade di vita. Origina più spesso dalle pareti laterali delle fosse nasali oppure dal setto nasale e deriva dall'epitelio squamoso che riveste il tratto respiratorio superiore.

Le varianti istologiche riconosciute sono: il carcinoma verrucoso, basaloide e il carcinosarcoma.

Microscopicamente si caratterizza per la crescita disordinata di cellule epiteliali con ponti intercellulari e cheratina citoplasmatica.

In base alle caratteristiche citologiche, immunohistochimiche e all'indice mitotico è classificato in tipo ben differenziato, moderatamente e scarsamente differenziato.

I tumori che invadono il basicranio sono di solito moderatamente o scarsamente differenziati. Il carcinoma squamoso può invadere direttamente sia i tessuti molli sia l'osso, così come può diffondersi lungo i canali linfatici e, per estensione perineurale attraverso i forami del basicranio, alle sedi intracraniche.

La prognosi è influenzata soprattutto dalla sua localizzazione ed estensione; i tumori che

originano dal vestibolo nasale dalla porzione anteriore del setto sembrano avere una prognosi peggiore dovuta alla facilità d'invasione delle strutture adiacenti quali: columella, pavimento nasale, labbro superiore che aumenta il rischio di metastasi ai linfonodi regionali. Il carcinoma può recidivare in un buon 30-40% dei casi ma generalmente il rischio di metastasi a distanza resta relativamente basso (10%).

La sopravvivenza a tre e a cinque anni è stata stimata intorno a 86% e 69% rispettivamente.

### **3.2 Adenocarcinoma ITAC**

L'adenocarcinoma di tipo intestinale è un tumore epiteliale tipico delle cavità nasali e dei seni paranasali e rappresenta circa l'8%-25% dei tumori maligni naso-sinusali. Ha una fortissima associazione con l'esposizione a polveri del legno o prodotti di lavorazione della pelle tanto da costituire, per certe categorie lavorative, come i falegnami e i conciatori di pelle, una vera e propria malattia professionale riconosciuta non molto tempo addietro. Di norma prende origine dal seno etmoidale e dalle cavità nasali; solo eccezionalmente ha origine in altre sedi (seno mascellare 10%) e in questi casi generalmente non appare associato all'esposizione di polvere da legno e a cuoio. Dal punto di vista anatomopatologico, Barnes e Kleinsasser hanno classificato gli adenocarcinomi di tipo intestinale in cinque tipologie: il tipo papillare, il tipo colonnare, il tipo solido, il tipo mucinoso e il tipo misto. Il tipo più frequente è quello colonnare (40%), segue quello solido (20%), il tipo papillare (18%) e il tipo mucinoso e misto (insieme il 22%). Il primo è il più frequente ed è associato a una prognosi migliore mentre il tipo mucinoso, caratterizzato dalla produzione di abbondante mucina, è il più aggressivo. Un'altra classificazione, basata sulle caratteristiche istologiche, distingue l'adenocarcinoma di basso grado e quello di alto grado. Il primo è ben differenziato, con un basso indice mitotico e che raramente mostra invasione perineurale o metastasi a distanza anche se tende a recidivare. Il tipo ad alto grado invece, è poco differenziato, con spiccato polimorfismo nucleare ed elevata attività mitotica. Macroscopicamente l'ITAC si presenta come una massa indolente a lenta crescita con segni aspecifici unilaterali come ostruzione nasale, anosmia, epistassi o rinorrea. Frequentemente questi segni sono confusi con segni aspecifici di infiammazione cronica (rinite e sinusite), per tale motivo la diagnosi è spesso tardiva, secondaria solo all'invasione orbitaria, intracranica, del palato duro o dei tessuti molli del volto. Le metastasi linfonodali sono eccezionali, mentre le recidive locali e le metastasi a distanza rappresentano la causa principale di decesso. La prognosi è dunque influenzata dal pattern di crescita, il grado di differenziazione, lo staging e la presenza di metastasi che spesso sono già presenti al

momento della diagnosi. La sopravvivenza, che è migliore nelle forme papillari e colonnari rispetto alle forme solide o mucinose, va dal 20% al 50% a 5 anni.

### **3.3 Carcinoma Adenoidocistico**

È il più frequente adenocarcinoma di origine salivare delle cavità nasali e dei seni paranasali. Rappresenta l'1% dei tumori maligni del distretto testa-collo e il 10% dei carcinomi delle ghiandole salivari. Insorge nel 40% dei casi nelle cavità nasali, nel 30% nel seno mascellare mentre la restante percentuale è contesa dalle rimanenti cavità anatomiche. Di solito non ha predilezioni di sesso ed insorge tra i 30 e i 50 anni. A causa della lenta velocità di crescita, generalmente viene diagnosticato dopo circa un anno dalla comparsa dei primi sintomi, caratterizzati da ostruzione nasale, epistassi, nevralgie simil-trigeminali, tumefazioni facciali e disturbi tipo sinusite cronica. La malattia è caratterizzata da una lenta ma progressiva crescita negli anni, con recidive tardive locoregionali e metastasi a distanza anche dopo 15 o 20 anni. Generalmente sono neoformazioni che al momento della diagnosi appaiono come masse infiltranti i tessuti limitrofi, con il diametro maggiore superiore solitamente ai due centimetri; dal punto di vista microscopico denotano un'importante tendenza all'infiltrazione delle terminazioni nervose (sia maggiori che minori), dei tessuti molli circostanti ma anche delle superfici ossee (senza evidenti segni d'erosione). Dal punto di vista citologico, si riscontrano sempre piccole cellule ipercromiche, tonde od ovali, con scarso citoplasma anfofilo, nuclei angolati e rara mitosi; talvolta si riscontrano anche cellule simil duttali, con citoplasma eosinofilo e nuclei ovoidali di dimensioni maggiori. La variante cribriforme consta di spazi simil ghiandolari, di dimensioni variabili, a distribuzione irregolare, a contenuto mucinoso o jalino, e delimitati da cellule neoplastiche con scarso orientamento. Le forme basaloide ed anaplastica possono coesistere nella medesima lesione e denotano aree di necrosi coagulativa dalle dimensioni variabili; la prima forma è caratterizzata da spazi cistici di piccole dimensioni, delimitati da cellule d'aspetto basaloide, con nuclei scuri, dalle dimensioni ridotte e con nucleoli pressoché inesistenti. La seconda forma, invece, tende a presentare cellule con nuclei di tipo vescicolare, e quindi di dimensioni maggiori e con nucleoli ben rappresentati. L'infiltrazione perineurale è sempre presente in tutte le summenzionate varianti: la diffusione del tumore avviene lungo gli spazi perineurali, compresi quelli della branca mascellare del nervo trigemino e può attraversare il forame ovale fino al ganglio di Gasser. Può diffondersi, per via retrograda, in sede intracranica attraverso il forame rotondo (V2), il forame ovale (V3) o attraverso il canale vidiano e pterigoideo. La diffusione può avvenire anche in senso anterogrado alla fossa



infratemporale e pterigopalatina qualora sia stato interessato il ganglio semilunare del Gasser. La diffusione linfatica è bassa (13-16%), la diffusione ematica è invece alta (40%) con più frequenti localizzazioni a distanza al polmone e alle ossa. La percentuale di sopravvivenza varia dal 7 al 33% a dieci anni fino al 25% a quindici anni.

### **3.4 Carcinoma nasofaringeo**

Il carcinoma nasofaringeo è un tumore maligno originato dall'epitelio di superficie del nasofaringe. Ha uno stretto legame con il virus di Epstein Barr e una distribuzione in tutto il mondo, ma si concentra specialmente negli abitanti del Sud-Est asiatico.

Il carcinoma nasofaringeo si presenta in tutti i gruppi di età (media 45-50 anni) ed è più comune negli uomini con rapporto di 3 a 1. Cresce primariamente sulla parete laterale del nasofaringe nella regione della fossa di Rosenmuller e, di solito, si presenta come un'aggravata otite media con ostruzione nasale o epistassi oppure con allargamento asintomatico dei linfonodi cervicali, particolarmente all'apice del triangolo cervicale posteriore. La prognosi è correlata allo stadio clinico e al tipo istologico. La prognosi migliore è associata al tipo indifferenziato (60% di sopravvivenza al quinto anno) e la peggiore è associata alla variante a cellule squamose (20% di sopravvivenza al quinto anno).

Nel 1978 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha proposto che il carcinoma nasofaringeo fosse diviso in tre tipi: carcinoma a cellule squamose, carcinoma non cheratinizzante e carcinoma indifferenziato. Nel 1991 la classificazione è stata leggermente modificata, distinguendo i tipi in: carcinoma a cellule squamose e carcinoma cheratinizzante, questo a sua volta suddiviso in carcinoma non cheratinizzante differenziato e in carcinoma indifferenziato.

Il termine di carcinoma a cellule squamose viene usato per ogni carcinoma nasofaringeo che mostri evidenza di differenziazione squamosa, ad esempio ponti intercellulari e cheratinizzazione; mentre il carcinoma non cheratinizzante differenziato non mostra alcuna evidenza di formazione di cheratina e somiglia al carcinoma a cellule transazionali del tratto urinario.

### **3.5 Neuroblastoma olfattorio**

Conosciuto anche come estensione neuroblastoma, il neuroblastoma olfattorio è un tumore neuroectodermico raro, che origina dall'epitelio olfattorio nasale presso la parte superiore della volta nasale a partire dalla lamina cribrosa.

Furono Berger e Luc a descriverlo per primi nel 1924 e da allora in letteratura se ne contano meno di 1000 casi.

Il neuroblastoma olfattorio colpisce ugualmente entrambi i sessi, può insorgere a qualsiasi età ma alcuni descrivono due picchi d'incidenza: a 20-30 anni e a 50-60 anni.

All'esame fisico si presenta come una crescita polipoide rossa, grigiastra o bronzea attaccata alla partesuperiore della cavità nasale.

Microscopicamente si possono osservare cellule organizzate in rosette, pseudorosette o cordoni. L'espressione di markers neuroendocrini come la NSE, la cromogranina e sinaptofisina permettono di distinguerli dagli altri tumori a piccole cellule come melanoma, linfoma e carcinoma indifferenziato.

Hyams classificò il neuroblastoma in quattro gradi, da ben differenziato a scarsamente differenziato, in base a: citoarchitettura, pattern di crescita, mitosi e pleomorfismo nucleare. Il grado istologico sembra correlare con la prognosi e incide sul trattamento, anche se si è osservato che il fattore prognostico più importante è l'estensione e la sua resecabilità alla prima osservazione.

Diversi sistemi di stadiazione sono stati descritti a partire da quello di Kadish nel 1976 attualmente ancora in uso con le modifiche apportate da Morita nel 2015:

<b>STADIO A</b>	<b>Tumore confinato alle cavità nasali</b>
<b>STADIO B</b>	<b>Tumore della cavità nasale con estensione nei seni paranasali</b>
<b>STADIO C</b>	<b>Tumore che si estende a orbita, basicranio, sede intracranica</b>
<b>STADIO D</b>	<b>Tumore che presenta metastasi cervicali o a distanza</b>

Anche il sistema UCLA ideato da Dulgerov e Calcaterra sembra avere un ottimo valore in senso prognostico e a differenza di Kadish considera separatamente l'invasione dell'orbita od altre sedi extradurali da quelle intracraniche intradurali:

**T1:** il tumore coinvolge la cavità nasale, i seni paranasali o entrambe (con esclusione del seno sfenoidale), risparmia la maggior parte delle cellette etmoidali superiori;

**T2:** il tumore coinvolge la cavità nasale, i seni paranasali o entrambe (sfenoide incluso) con estensione attraverso la lamina cribriiforme o sua erosione;

**T3:** il tumore si estende all'orbita o protunde nella fossa cranica anteriore;

**T4:** il tumore coinvolge l'encefalo.

Similmente agli altri tipi istologici si presenta con ostruzione nasale progressiva e monolaterale, anosmia, epistassi e cefalea. Proptosi, diplopia e dolore retrobulbare sono tipici di un interessamento orbitario da parte del tumore, mentre una localizzazione

intracranica può manifestarsi con ipertensione endocranica, deficit dei nervi cranici o eccezionalmente, coma. Talvolta il tumore può mostrare attività neuroendocrina che regredisce dopo il trattamento.

Di solito ha una crescita lenta e può rimanere confinato alla cavità nasale ma, quando è trascurato, spesso si estende secondariamente verso i seni paranasali adiacenti, le orbite o attraverso il basicranio.

Durante il corso della malattia, nel 10-30% dei pazienti si riscontra una metastasi ai linfonodi cervicali, mentre metastasi sistemiche (polmoni e ossa) si verificano dall'8% al 46% dei casi. La sopravvivenza a 5 e 10 anni è rispettivamente del 70-80% e del 60-70%. La prognosi è, rispetto agli altri tumori maligni del naso e dei seni paranasale, buona con una sopravvivenza a 5 anni variabile secondo le varie casistiche 50-90%. La possibilità di metastasi a distanza anche anni dopo il trattamento impone un follow up di almeno 10 anni.

### **3.6 Cordoma**

I cordomi sono neoplasie maligne aggressive localmente a lenta crescita derivanti dai residui vestigiali della notocorda trovati lungo lo scheletro assiale. Costituiscono dall'1 al 4% di tutti i tumori maligni dell'osso e meno dell'1% dei tumori intracranici.

Nella serie più grande trovata in letteratura, il 50% dei cordomi origina dalla regione sacrococcigea, il 35% dal basicranio e il 15% dalla colonna vertebrale.

I cordomi del basicranio colpiscono entrambi i sessi su un ampio spettro di età con un picco d'incidenza fra i 35 e i 50 anni. Solo il 5% si verifica nella popolazione più giovane di 20 anni. Cefalea, disturbi del visus, disfunzione dei nervi cranici e alterazioni dell'andatura sono i segni caratteristici.

La valutazione radiologica mostra una massa mediana centrata attorno al clivus, associata adistruzione osteolitica dell'osso, con occasionali calcificazioni intralesionali e gradi variabili d'infiltrazione delle strutture circostanti.

La sopravvivenza media dei pazienti con cordoma intracranico va da 4 a 8 anni.

Sono comuni le recidive locali e di solito compaiono entro 2 o 3 anni dal trattamento.

Le metastasi sistemiche sono rare.

I cordomi sono divisi dal punto di vista anatomopatologico in 3 tipi: a) convenzionale o classico, b) condroide, e c) indifferenziato. I cordomi convenzionali sono i più comuni e sono definiti come quelli che non mostrano evidenza di componenti cartilaginee o mesenchimali aggiuntive. Mostrano una varietà di quadri di crescita, di cui il più caratteristico è il quadro lobulare. I cordomi condroidi comprendono dal 5% al 15% di

tutti i cordomi. Come dice il nome stesso, contengono sia componenti cordomatose sia condromatose. I cordomi indifferenziati contengono aree di cordoma convenzionale e componenti aggiuntive maligne mesenchimali. Comprendono dall'1% all'8% di tutti i cordomi e sono neoplasie molto aggressive.

### **3.7 Melanoma**

Il melanoma, crescita maligna di melanociti, può colpire il distretto testa-collo nel 20% dei casi ma solo nell'1% riguarda il tratto naso-sinusale.

Sebbene siano più comuni nella cute, i melanociti si trovano lungo le superfici mucose del tratto respiratorio superiore e possono dare origine a melanomi primari in regioni adiacenti al basicranio.

Può colpire il basicranio come una lesione metastatica o, più comunemente, come l'estensione di un melanoma della mucosa seno nasale adiacente.

Melanomi primari del tratto superiore delle vie aeree originano da melanociti, che sono migrati dalla cresta neurale. La maggior parte di questi tumori si trova nella cavità nasale, specialmente lungo il setto nasale e la parete laterale e inferiore dei turbinati medi. Altre sedi meno frequenti sono il seno mascellare e la cavità orale. Approssimativamente, i tumori sono sessili o polipoidi e possono essere rosacei, marrone o neri.

Coinvolgono un ampio *range* d'età (5<sup>a</sup>-8<sup>a</sup> decade di vita) e dal punto di vista epidemiologico non denotano alcuna predilezione di sesso. La loro incidenza risulta essere notevolmente aumentata nella popolazione giapponese dove raggiunge circa l'8% di tutti i melanomi e dove il sito più frequente risulta essere la cavità orale. Macroscopicamente il melanoma nasale si presenta come una neoformazione polipoide, sessile o pedunculata, spesso grossolanamente necrotica o emorragica. Il 30% dei melanomi è di tipo amelanotico e istologicamente presentano un'ampia variabilità (cellule piccole e tondeggianti,

I marcatori immunoistochimici usati per confermare la diagnosi sono la proteina S-100 e HMB-45.

Molti dei melanomi risultano confinati al sito d'origine ma spesso si trovano in uno stadio avanzato per via della loro invasione dei piani profondi. La possibilità di metastasi a distanza è da considerare in tutti i casi, infatti, circa un terzo dei pazienti presenta metastasi cervicali associate a eventuale diffusione a distanza di micrometastasi.

Anche dopo il trattamento, il tasso di recidiva ammonta a circa il 50 % dei casi che spesso si accompagnano anche a metastasi a distanza.

Il trattamento è rappresentato dalla chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia e l'immunoterapia in varie combinazioni anche se non c'è una terapia attualmente capace di cambiare sensibilmente la storia naturale della malattia per cui la prognosi è infausta con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni, che va dal 10% al 45% e una sopravvivenza media di 20 mesi.

### ***3.8 Carcinoma indifferenziato naso-sinusale SNUC***

Il carcinoma indifferenziato naso-sinusale dall'acronimo inglese SNUC è un raro e aggressivo tumore maligno che viene considerato appartenente alla famiglia dei carcinomi neuroendocrini, assieme all'estesioneuroblastoma, al carcinoma neuroendocrino al carcinoma a piccole cellule.

Nel 1986 Frierson et al. furono i primi a riconoscere e descrivere le caratteristiche clinico- patologiche dello SNUC, come una neoplasia molto aggressiva che ha origine nelle cavità nasali e nei seni paranasali.

Istologicamente si caratterizza per le cellule pleomorfe con un alto rapporto nucleo-citoplasma e un'elevata attività mitotica, elementi che permettono di distinguerlo dagli altri tumori a piccole cellule come estesioneuroblastoma, linfoma, rabdiomiosarcoma e melanoma. Per una corretta diagnosi differenziale è necessario ricorrere anche alla microscopia elettronica e all'immunoistochimica che dimostreranno l'espressione di citocheratine 7,8 e 19 oltre che NSE (enolasi neurone specifica).

SNUC va, infine, posto in diagnosi differenziale con il Carcinoma nasofaringeo strettamente correlato con Epstein-Barr virus. È importante distinguere le due forme perché hanno due trattamenti e prognosi completamente differenti, infatti, la sopravvivenza media è di circa 18 mesi per SNUC verso il quale si tenta comunque un approccio multimodale che comprende l'escissione chirurgica, la radioterapia e schemi chemioterapici a base di platino. Nei pazienti con masse non resecabili chemio-radioterapia o solo la radioterapia riescono ed essere buoni palliativi.

Il rischio di recidiva loco-regionale dopo il trattamento è del 20-30%, mentre il rischio di metastasi a distanza è del 30%.

Queste caratteristiche di aggressività giustificano lo stadio avanzato locale della malattia al momento della diagnosi. Le sue caratteristiche di rapida crescita, di propensione all'invasione e alla distruzione delle strutture circostanti spiegano l'alta incidenza di epistassi e sintomi oculari.

### ***3.9 Adenocarcinoma di tipo intestinale (ITAC)***

L'adenocarcinoma di tipo intestinale è un tumore epiteliale delle cavità nasali e dei seni paranasali fortemente associato all'esposizione professionale delle polveri di legno e del cuoio. E' un tumore raro che rappresenta dall'8% al 25% di tutti i tumori maligni nasosinusali. E' frequentemente localizzato nel complesso etmoidale e nella parte alta della fossa nasale. Solo eccezionalmente ha origine in altre sedi della regione delle fosse nasali (seno mascellare 10%) e in questi casi generalmente non appare associato all'esposizione di polvere da legno e a cuoio. Metastasi linfonodali sono casi eccezionali, mentre le recidive locali rappresentano la causa principale di decesso.

Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono riconosciute due categorie di adenocarcinomi naso-sinusali: quelli di tipo non intestinale e quelli di tipo intestinale. Barnes e Kleinsasser hanno classificato i tipi intestinali in cinque tipologie anatomopatologiche: il tipo papillare, il tipo colonnare, il tipo solido, il tipo mucinoso e il tipo misto. Il tipo più frequente è quello colonnare (40%), segue quello solido (20%), il tipo papillare (18%) e il tipo mucinoso e misto (insieme il 22%).

Clinicamente l'ITAC si presenta come una massa indolente a lenta crescita con segni aspecifici unilaterali (solo occasionalmente bilaterali) come ostruzione nasale, epistassi o rinorrea. Frequentemente questi segni sono confusi con segni aspecifici di infiammazione cronica (rinite e sinusite), per tale motivo la diagnosi è spesso tardiva, solo quando la massa si presenta con un interessamento orbitale, intracranico, orale o ai tessuti molli della faccia. In questi casi si associa dolore facciale, esoftalmo, diplopia, cefalea e sintomi neurologici.

La prognosi dell'ITAC è una sopravvivenza che va dal 20% al 50% a 5 anni. La sopravvivenza è migliore nelle forme papillari e colonnari, rispetto alle forme solide o mucinose. La principale causa di mortalità è la recidiva locale.

### ***3.10 Papilloma invertito***

Come ultimo esempio di tumore epiteliale si descrive brevemente questa entità nosologica che, nonostante la natura benigna, tende ad estendersi oltre il sito di origine, ad erodere le pareti ossee e a ricorrere con estrema frequenza qualora non completamente escisso.

Il papilloma della cavità nasale può essere distinto in tre forme macroscopiche: fungiforme, invertito e cilindrico. Questi ultimi due prendono origine dalla parete

laterale del naso mentre il papilloma fungiforme dal setto nasale.

La degenerazione maligna di questi tumori inoltre non è del tutto eccezionale, negli studi più significativi è stato riscontrato una probabilità di degenerazione che può raggiungere anche il 20%.

Il papilloma è anche multicentrico e questo pone dei seri problemi in termini di radicalità: l'escissione con margini negativi a volte non è possibile e inevitabilmente il rischio di recidiva rimane alto.

### **3.11 Carcinoma NUT**

Il carcinoma NUT, noto anche come carcinoma della linea mediana, può originare a livello mediastinico o delle cavità nasali ed è stato descritto per la prima volta nel 1991. E' estremamente raro e ad oggi sono stati segnalati meno di 100 casi. E' più comune nei bambini e nei giovani adulti (età media:20 anni) con una leggera predominanza del sesso femminile.

I pazienti con il carcinoma NUT presentano sintomi non specifici, legati ad una rapida crescita della massa tumorale. L'imaging in genere rivela chiaramente il quadro di un tumore infiltrativo con frequente coinvolgimento della cavità orbitaria e della base cranica. Circa la metà dei casi presenta alla diagnosi, metastasi locoregionali o a distanza. Istologicamente sono in genere altamente cellulari, con cellule uniformi, di dimensioni medio-piccole organizzati o meno in nidi e con una crescita infiltrativa all'interno della sottomucosa sinonasale. Hanno un carattere altamente infiltrativo, e presentano intensa necrosi e un alto indice mitotico. All'immunoistochimica, il carcinoma NUT è positivo per le citocheratine, i marcatori squamosi come p40, p63 e CK5 / 6, e occasionalmente è positivo per i marcatori neuroendocrini p16 o persino TTF-1. Nella diagnosi di questo istotipo particolare è fondamentale la dimostrazione immunoistochimica dell'espressione della proteina NUT. La diagnosi differenziale va effettuata con tutti i tumori a piccole cellule che interessano il tratto sino-nasale quali: il neuroblastoma olfattivo, il melanoma, il tumore neuroectodermico primitivo, il carcinoma indifferenziato. La prognosi è tra le peggiori osservabili in questo distretto con una sopravvivenza globale di 9,8 mesi.



## **4. Tumori non epiteliali**

Nonostante il potenziale metastatico e la prognosi dei sarcomi a origine naso-sinusale dipenda dai diversi tipi istologici, il comportamento biologico è comune a tutti.

I sarcomi, infatti, tendono a infiltrare le strutture adiacenti anche più profondamente di quanto si possa apprezzare attraverso le indagini strumentali, tanto che spesso s'incorre nel rischio di una resezione inadeguata e conseguentemente un maggior rischio di recidiva.

Si rendono dunque necessarie ampie resezioni nel tentativo di migliorare il controllo locale della malattia ma spesso le strutture vitali adiacenti impongono dei limiti restrittivi.

### ***4.1 Rbdomiosarcoma***

Il rbdomiosarcoma, derivante da cellule muscolari, interessa la regione testa-collo nel 40% dei casi e il tratto sino-nasale nel 10% dei casi.

Istologicamente si riconoscono cinque sottotipi: embrionale, alveolare, botrioide embrionale, spindle cell embrionale e anaplastico.

I primi due sono più comuni nei bambini e nei giovani adulti mentre l'anaplastico è più tipico dell'età adulta per la quale la prognosi è sensibilmente peggiore rispetto all'età infantile con una sopravvivenza a 5 anni del 35%.

Metastasi regionali e sistemiche sono la norma e il trattamento non può prescindere dalla combinazione di radio e chemioterapia associate in vario modo all'escissione chirurgica. Per i sarcomi superficiali in uno stadio precoce s'interviene chirurgicamente con resezioni ampie preservando sempre la funzione oculare e l'estetica del paziente.

I sarcomi a localizzazione parameningea senza interessamento orbitario presentano un outcome migliore anche con il solo trattamento chemio-radioterapico.

La radioterapia ha un ruolo importante nella regressione delle lesioni anche quando il tumore non è resecabile o i margini di resezione non sono puliti, mentre la chemio ha un ruolo principalmente palliativo.

Vien da sé che un rbdomiosarcoma interessante l'orbita comporta il sacrificio della stessa e l'attuazione di serrati schemi chemio-radioterapici.

## **4.2 Altri sarcomi**

Il fibrosarcoma origina dai fibroblasti e può essere sia di basso sia di alto grado. Esposizione a radiazioni o traumi pregressi sono considerati possibili fattori etiologici.

Il condrosarcoma origina dalle strutture cartilaginee ed è un tumore a lenta crescita. Le sedi preferenziali sono la mandibola e l'osso mascelare. Il grado istologico e le dimensioni del condrosarcoma correlano con la prognosi, l'aggressività locale e la diffusione metastatica. L'emangiopericitoma invece è un raro tumore perivascolare con un variabile potenziale maligno. Origina dai periciti di Zimmerman, cellule di origine mesenchimale che si avvolgono a spirale attorno ai capillari e alle venule post-capillari. Si pensa che queste cellule possano dare origine a cellule muscolari lisce in quanto possiedono capacità contrattili tanto da riuscire a modificare il flusso di sangue capillare.

Sono tumori rari ma tipici del distretto testa collo e circa la metà di questi interessa i seni paranasali.

## **5 Tumori linfoepiteliali**

### **5.1 Linfoma**

Il linfoma naso-sinusale rappresenta solamente il 7% dei linfomi extranodali della regione testa collo ma, anche se raro, è il tumore maligno non epiteliale più frequente in quest'area. Ha due picchi di distribuzione coinvolgendo le fasce d'età estreme: l'infanzia e la senescenza.

Con l'aiuto dell'immunoistochimica sono classificati, sulla base delle cellule di origine, in: linfoma a cellule B, a cellule T o a cellule T NK (natural killer).

Gli ultimi due tipi sono più frequentemente riscontrati nelle cavità nasali e più comuni nella popolazione infantile di paesi orientali e sudamericani.

I linfomi a cellule T hanno un pattern di crescita aggressivo e angioinvasivo tanto che non è infrequente riscontrare focolai di necrosi e di erosione ossea.

L'associazione con l'infezione da EBV chiarisce quale possa essere la possibile patogenesi della malattia: l'infezione della mucosa nasale da parte del virus, infatti, determina il reclutamento e l'attivazione di linfociti T e NK in loco; successivamente un singolo clone, influenzato da mutazioni intercorrenti, continua a proliferare fino al quadro vero e proprio di linfoma T.

La crescita aggressiva ed espansiva del linfoma comporta erosioni a carico del setto e delle strutture della linea mediana oltre che infiltrazione vascolare.

Al contrario il linfoma a cellule B è tipico della cavità paranasali e dei paesi occidentali. Si pensa possa originare dal MALT (tessuto linfoide associato alle mucose) che risiede in sede sottopiteliale e che contiene clusters specializzati di linfociti pronti a reagire e produrre anticorpi contro gli antigeni che provengono dall'ambiente esterno. A livello del MALT si realizza dunque una condizione di stato infiammatorio cronico essendo la mucosa nasale e sinusale, la prima barriera contro gli innumerevoli microrganismi con cui l'organismo entra in contatto. I linfomi a cellule B di solito non sono aggressivi come le forme viste precedentemente, non c'è invasione vascolare né necrosi.

Il trattamento si avvale della radioterapia per le lesioni localizzate e della chemioterapia per le forme sistemiche. Generalmente si riescono ad ottenere ottimi risultati al primo ciclo radioterapico anche se l'incidenza di metastasi e recidiva locale è del 50% per cui è sempre consigliato associare il trattamento chemioterapico secondo lo schema CHOP (ciclofosfamide, idrossidauronomicina, oncovina e prednisone).

La sopravvivenza a 5 anni è del 52% e i fattori prognostici positivi sono la giovane età, lo stato di malattia precoce e la risposta iniziale al trattamento combinato radio-chemioterapico.

Nei casi *non responders* si è tentato di operare un trapianto di midollo osseo con risultati discordanti.

## **5.2 Plasmacitoma extramidollare**

È un tumore maligno delle cellule del sangue che si sviluppa al di fuori del midollo osseo. Coinvolgono il distretto testa-collo nel 90% dei casi e il 40% di questi riguarda il tratto sino-nasale. Colpiscono la sesta e settima decade.

Tende ad avere una crescita espansiva locale mentre metastasi linfonodali sono presenti nel 20% dei casi. È generalmente radiosensibile.

## **6. Tumore metastatico**

Il naso e le cavità paranasali possono essere la sede di metastasi che originano per lo più da neoplasie polmonari, renali e mammarie.

Le sedi più spesso colpite sono il seno mascellare seguito in ordine di frequenza dall'etmoide, seno frontale e infine dal seno sfenoidale.

Il loro trattamento è esclusivamente palliativo mirato alla riduzione del dolore e delle compressioni meccaniche esercitate dalla massa stessa.



## **CAPITOLO III**

### **MODALITA' DI DIFFUSIONE DEI TUMORI MALIGNI**

#### **DEI SENI PARANASALI**

I tumori rinosinusalali hanno la tendenza a diffondere per contiguità, con andamento centrifugo, estendendosi con facilità, da una sede all'altra, per la libera comunicazione attraverso le cavità nasali.

Invadono a 360° le strutture anatomiche limitrofe espandendosi simultaneamente in tutte le direzioni: posteriormente verso la fossa pterigopalatina e infratemporale, in basso verso il palato duro, in alto verso l'orbita e la base cranica con possibile estensione alla fossa cranica anteriore e media. Le vie endocraniche di invasione sono solitamente dirette, più rare sono le metastasi cerebrali: la diffusione intracranica avviene infatti attraverso il sottile pavimento della fossa cranica anteriore costituito dalla fovea etmoidale e della lamina cribiforme la quale presenta perforazioni multiple attraversate dalle guaine durali dei filuzzi olfattori. I fili olfattivi, che penetrano questi forami, sono neuroni del primo ordine che fanno sinapsi nei corpi cellulari del bulbo olfattivo, il quale è un prolungamento del cervello.

I fili sono coperti da dura e rappresentano teoricamente una via diretta della disseminazione tumorale all'encefalo, tuttavia, solo occasionalmente il tumore si dissemina in queste regioni in quanto i bulbi olfattivi sono distinti e separati dalle circonvoluzioni del lobo frontale.

Le arterie etmoidali, rami dell'arteria oftalmica, forano la lamina papiracea ed entrano nella cavità intracranica, percorrono un breve tragitto sul pavimento della fossa cranica anteriore, per poi penetrare nella volta nasale attraverso i forami dei nervi olfattivi.

La parete posteriore del seno sfenoidale, che s'interpone tra eventuali masse etmoidali coinvolgenti anche questo seno e il seno cavernoso, è molto sottile e fornisce un'ulteriore via di accesso. Una forma particolare di diffusione tumorale, possibile per tutti i tumori rino-sinusalali come per altre neoplasie della sfera otorinolaringoiatrica, è quella perineurale: con tale termine s'intende la capacità del tessuto neoplastico di propagarsi a distanza dalla sede di origine utilizzando delle vie preformate costituite dai nervi cranici.

Poiché è stata dimostrata l'assenza di comunicazione tra sistema linfatico e guaina nervosa, si ritiene che le cellule neoplastiche si propaghino lungo l'endonevrio e il perinevrio: ciò determina un aumento volumetrico del nervo o del tronco nervoso interessato con conseguente usura e allargamento dei forami e dei canali ossei del basicranio attraversati dal nervo stesso con coinvolgimento di crocevia anatomici quali la fossa pterigopalatina, la fessura orbitaria inferiore, il cavo di Meckel e il seno cavernoso. La diffusione metastatica lungo i nervi cranici è caratteristica soprattutto del carcinoma a cellule squamose, dell'adenoidocistico e di alcuni linfomi.

L'apice dell'orbita, in particolare, fornisce tre vie di disseminazione perineurale: il canale ottico, la fessura orbitaria superiore e la fessura orbitaria inferiore.

La prima via di diffusione è lungo il canale ottico fino al chiasma ottico; qui la vicinanza della carotide interna distale e del mesencefalo anteriore rendono la maggior parte dei tumori di questa zona non suscettibile di trattamento chirurgico.

La fessura orbitaria superiore consente al tumore l'accesso al seno cavernoso e alla parte mediale della fossa cranica media. Nell'orbita inferiore, il canale orbitario porta al foro rotondo e da lì, al ganglio del Gasser nel cavo di Meckel.

Rare sono le metastasi linfonodali e quelle ematogene: le prime stazioni di drenaggio sono comunque i linfonodi retrofaringei di Rouviere, sottomandibolari (38%), i linfonodi sottodigastrici e i giugulari profondi (50%). La diffusione metastatica per via ematogena è fortemente legata dall'istotipo. Solitamente le metastasi a distanza nelle fasi iniziali della malattia si riscontrano in meno del 5% e sono dirette per lo più al polmone, alle ossa, al fegato. Nei casi di malattia avanzata il rischio di metastasi aumenta fino al 40-50% a seconda del tipo istologico. Alcuni tumori come l'adenoidocistico conservano il rischio di metastasi a distanza anche dopo 10 anni dal trattamento primario della malattia.

## CAPITOLO IV

### STADIAZIONE DEI TUMORI DEI SENI PARANASALI

#### 1 Evoluzione dello staging dei tumori maligni dei seni paranasali

Una vera e propria classificazione dei tumori rino-sinusali è relativamente recente: per molti anni, infatti, non è esistita una stadiazione dei tumori dei seni paranasali universalmente riconosciuta. I primi tentativi furono fatti dagli anni '70: Ellingwood e Million pubblicarono nel 1972 una stadiazione per il cancro delle fosse nasali e il seno sfenoidale, quattro anni più tardi Kadish e colleghi proposero una classificazione per l'estensione neuroblastoma alla quale lavorarono anche Dulgerov e Calcaterra nel 1992. Una classificazione, valevole solo per i tumori del seno mascellare, è stata pubblicata fin dalla prima edizione dell'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*), mentre l'UICC (*International Union Against Cancer*) ha pubblicato una classificazione, uguale alla quarta della AJCC, solo nella sua quarta edizione nel 1987.

Negli anni '90, in un panorama dominato dalla confusione e dall'estrema difficoltà nella valutazione e comparazione dei dati scientifici, il Prof. Giulio Cantù dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori a Milano, nel 1993 sviluppò una classificazione per i tumori etmoidali basata sui fattori prognostici sfavorevoli più importanti: invasione della dura madre, estensione intradurale, interessamento dell'orbita e dell'apice, invasione dei seni frontale, mascellare, sfenoidale ed invasione della fossa infratemporale.

Cantù e colleghi misero effettivamente in luce, ed eliminarono, tutte le incongruenze che rendevano i vecchi sistemi classificativi obsoleti e privi di valore prognostico oltre che incapaci di orientare in modo sistematico le decisioni terapeutiche.

Secondo Cantù solo quella di Duggerov e Calcaterra era da considerarsi appropriata soprattutto perché introduceva la distinzione tra i tumori che non interessano la maggior parte delle cellule etmoidali T1 e quelli che si estendono o erodono la lamina cribiforme T2. Tale classificazione però, è limitata dalla generica inclusione nel gruppo T3 di tutti i tumori che invadono l'orbita indistintamente. Nella stadiazione INT 1993, infatti vi è una distinzione tra i tumori che invadono i due terzi anteriori e quelli che coinvolgono l'apice dell'orbita di cui solo l'ultimo richiede l'exenteratio orbitae. Troppo generica risultava essere anche la classificazione dei tumori del seno sfenoidale: un tumore che ha eroso la parete antero-inferiore è

sostanzialmente diverso da uno che abbia distrutto la parete superiore, posteriore e laterale si diffonde al seno cavernoso, la sella turcica e il clivus. Nel primo caso, infatti, possiamo mirare a una resezione radicale del tumore, nel secondo caso, il coinvolgimento di aree critiche, rende l'opzione chirurgica non di prima scelta.

Le prime classificazioni proposte dalla scuola americana AJCC e dalla scuola europea UICC, pur avendo riconosciuto il valore prognostico negativo dell'infiltrazione dell'apice orbitario presentavano ulteriori punti criticabili: ad esempio i tumori etmoidali che erodevano la lamina papiracea o la lamina cribriiforme, senza interessamento orbitario o intracranico, erano individuati come T1 mentre masse vegetanti nasali, aventi una prognosi sicuramente migliore, come T2. Infine, il gruppo T4 comprendeva un'ampia gamma di tumori: quelli con una piccola estensione intracranica senza coinvolgimento della dura, quelli sulla faccia esterna della dura e tumori che infiltrano il cervello. Secondo la classificazione INT invece, piccole infiltrazioni durali sono considerate distinte da tumori T3 mentre infiltrazioni dell'encefalo, in cui è difficile ottenere una resezione radicale, classificano il tumore come T4.

Il lavoro dell'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano fu in realtà la prima classificazione valida, completa e accettata dai più tanto che, dopo le modifiche del 2005, ha trovato spazio per diversi anni.

Tale sistema classificativo, infatti, è basato su criteri anatomici e non solo istologici essendo applicabile a tutti i tumori maligni dell'etmoide; prende in considerazione le possibilità e le limitazioni dei trattamenti chirurgici più moderni per ottenere una resezione radicale, soddisfa uno dei principali criteri dello staging tumorale cioè il progressivo peggioramento della prognosi per le diverse classi e infine può essere applicato anche ai tumori recidivanti o non operabili.

Nel corso degli anni si sono succedute le varie versioni della stadiazione TNM condivisa dall'AJCC e da UICC (1997, 2003, 2010).

Dal Gennaio 2018 è entrata in vigore, sulla base delle nuove acquisizioni e le evidenze raccolte nei numerosi studi internazionali, l'ottava edizione del manuale di stadiazione dei tumori secondo AJCC che comprende tutte le classificazioni TNM dei tumori della testa e del collo secondo UICC e AJCC.

In questa ultima versione troviamo degli importanti cambiamenti nella stadiazione linfonodale: la presenza di metastasi ai linfonodi regionali rappresenta il più potente fattore prognostico nei tumori della testa e del collo tradizionalmente associati al tabacco (cavo orale, laringe, nasofaringe, naso e seni paranasali) tanto che le caratteristiche



linfonodali come dimensioni, numero, lateralità nodali, sono state sempre presenti in tutte le versioni precedenti del sistema di stadiazione AJCC/UICC. L'ottava edizione introduce l'ENE o estensione extracapsulare nella categoria N sia per la stadiazione clinica che per quella patologica dei tumori non associati a HPV ad alto rischio. Per estensione extracapsulare o ENE si intende l'estensione del carcinoma metastatico attraverso la capsula fibrosa di un linfonodo nel tessuto connettivo circostante, a prescindere dalla presenza di reattività stromale. Il concetto di estensione extracapsulare non è nuovo essendo già da tempo correlata con le metastasi linfonodali nei tumori HPV+ ad alto rischio.

La commissione AJCC/UICC ha distinto inoltre ENE in due categorie come macroscopica (ENEMA) e microscopica (ENEMI). L'ENE precoce o macroscopico può essere anche rilevato con l'esame clinico o con qualsiasi altra modalità di imaging attualmente disponibile: clinicamente segni inequivocabili di ENE grossolano sono l'interessamento cutaneo o l'invasione muscolare, la fissità del nodo, deficit nervosi a carico del plesso brachiale o di altro nervo cervicale in presenza di una massa cervicale sospetta per metastasi. La certezza dell'estensione extracapsulare è però puramente istologica: al microscopio sarà infatti possibile distinguere chiaramente ENEMA che si estende per  $> 2$  mm oltre la capsula nodale e ENEMI limitato a  $\leq 2$  mm dalla capsula nodale. Queste sottocategorie sono raccomandate per la raccolta di dati e sono entrambe considerate ENE+ per la definizione patologica dello stato linfonodale di un tumore del naso e dei seni paranasali.

## **2 Stadiazione Kadish Estesioneuroblastoma 1976 Mod. Morita 2015**

In questa fase riportiamo la classificazione più utilizzata per la stadiazione del neuroblastoma olfattorio sebbene ce ne siano molte che sono state prese in considerazione negli anni e di cui verrà discusso più ampiamente nel capitolo dedicato.

- A.** Tumore confinato all'interno delle cavità nasali
- B.** Tumore interessante le cavità nasali e uno o più seni paranasali
- C.** Tumore che si estende oltre la cavità nasale e i seni paranasali, con coinvolgimento orbitario, del basicranio o minimo coinvolgimento intracranico
- D.** Tumore con interessamento linfonodale o metastasi a distanza

### **3 Stadiazione Dulgerov e Calcaterra 1991**

**T1:** il tumore coinvolge la cavità nasale, i seni paranasali o entrambe (con esclusione del seno sfenoidale), risparmia la maggior parte delle cellette etmoidali superiori;

**T2:** il tumore coinvolge la cavità nasale, i seni paranasali o entrambe (sfenoide incluso) con estensione attraverso la lamina cribriiforme o sua erosione;

**T3:** il tumore si estende all'orbita o protonde nella fossa cranica anteriore;

**T4:** il tumore coinvolge l'encefalo.

### **4 Stadiazione INT Cantù 1997 mod. 2005**

**T1:** tumore che coinvolge l'etmoide e la cavità nasale o con un modesto interessamento delle cellule etmoidali superiori.

**T2:** tumore con estensione o erosione della lamina cribrosa, con o senza erosione della lamina papiracea e senza estensione endo-orbitaria.

**T3:** tumore con estensione extra-durale alla base cranica anteriore e/o estensione ai dueterzi anteriori dell'orbita, con o senza erosione della parete antero-inferiore del seno sfenoidale.

**T4:** tumore con estensione intradurale o con coinvolgimento dell'apice orbitario, del seno sfenoidale, delle lamine pterigoidee, della fossa infratemporale o della cute.

### **5 Stadiazione TNM sec. AJCC 2017**

#### ***5.1 Stadiazione tumore del seno mascellare***

##### **Tumore Primitivo**

**Tx:** il tumore primitivo non può essere definito;

**Tis:** Carcinoma in situ;

**T1:** Tumore limitato alla mucosa del seno mascellare, senza erosione o distruzione dell'osso;

**T2:** Tumore che provoca erosione o distruzione ossea, compresa l'estensione al palato duro e/o al meato nasale medio, escludendo il coinvolgimento di parete posteriore del seno mascellare e delle lamine pterigoidee;

**T3:** Tumore che invade una delle seguenti strutture: osso della parete posteriore del seno

mascellare, tessuto sottocutaneo, pavimento o parete mediale dell'orbita, fossa pterigoidea, seni etmoidali;

**T4a:** Tumore che invade le seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute della guancia, lamine pterigoidee, fossa infratemporale, lamina cribrosa, seno sfenoidale o frontale;

**T4b:** Tumore che invade le seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici tranne la branca mascellare del trigemino, nasofaringe, clivus.

## ***5.2 Stadiazione dei tumori dei seni paranasali e dei seni etmoidali***

### ***Tumore Primitivo***

**Tx:** il tumore primitivo non può essere definito;

**Tis:** Carcinoma in situ;

**T1:** Tumore limitato a una sola sottosedo della cavità nasale o dell'etmoide con o senza erosione ossea;

**T2:** Tumore che interessa 2 sottosedo di un'unica regione (cavità nasale/seno etmoidale) o esteso ad una regione adiacente nell'ambito del complesso naso-etmoidale, con o senza invasione ossea;

**T3:** Tumore che invade la parete mediale o il pavimento dell'orbita, il seno mascellare, il palato o la lamina cribrosa;

**T4a:** Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: contenuto anteriore dell'orbita, cute del naso o della guancia, lamine pterigoidee, seno sfenoidale, seno frontale o con minima estensione alla fossa cranica anteriore;

**T4b:** Tumore che invade qualsiasi delle seguenti strutture: apice dell'orbita, dura madre, encefalo, fossa cranica media, nervi cranici tranne la branca mascellare del trigemino, nasonafaringe, clivus.

### ***Linfonodi regionali***

*La stadiazione che segue è valida sia per i tumori del seno mascellare che per il tumore delle cavità nasali e dei seni paranasali.*

**Nx:** i linfonodi regionali non possono essere definiti;

**N0:** Assenza di metastasi linfonodali regionali;

**N1:** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o

uguale a 3 cm e ENE(-);

**N2a:** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE (-) oppure in un linfonodo inferiore a 3 cm ENE (+);

**N2b:** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima maggiore di 6 cm ENE (-);

**N2c:** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima superiore 6 cm ENE (-);

**N3a:** Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima maggiore di 6 cm ENE (-);

**N3b:** Metastasi in qualsiasi linfonodo ENE (+).

### ***Metastasi a distanza***

**Mx:** la presenza di metastasi a distanza non può essere accertata;

**M0:** metastasi a distanza assenti;

**M1:** metastasi a distanza.

### ***Grading istologico***

**Gx:** grading non valutato

**G1:** ben differenziato

**G2:** moderatamente differenziato

**G3:** scarsamente differenziato

<b>STADIO 0</b>	<b>Tis, N0 M0</b>
<b>STADIO I</b>	<b>T1 N0 M0</b>
<b>STADIO II</b>	<b>T2 N0 M0</b>
<b>STADIO III</b>	<b>T3 N0,1 M0, T1-3 N1 M0</b>
<b>STADIO IV A</b>	<b>T4a N0-1,2 M0 T1-4a N2 M0</b>
<b>STADIO IV B</b>	<b>T4b ogni N M0 ogni T N3 M0</b>
<b>STADIO IV C</b>	<b>ogni T ogni N M1</b>

## ***5.2Stadiazione del Melanoma Mucoso del distretto Testa-Collo***

Il Manuale di Stadiazione del Cancro AJCC (8a edizione) include un sistema di stadiazione per il Melanoma mucoso del distretto testa-collo riconoscendo due fattori chiave specifici: la prognosi sfavorevole del MM, anche in presenza di masse di piccole dimensioni, e la correlazione della prognosi con l'estensione locale, regionale e a distanza della malattia.

Pertanto, nel sistema di stadiazione illustrato la forma più limitata di malattia corrisponde aT3, N0 .

### ***Tumore primitivo***

**T3:** Tumore limitato alla mucosa e minimamente infiltrante i tessuti molli, indipendentemente dallo spessore o la dimensione: esempio massa polipoide intransale;

**T4a:** Tumore che coinvolge i tessuti molli profondi, cartilagine, osso o cute;

**T4b** Tumore che coinvolge encefalo, dura madre, nervi cranici (IX,X,XI,XII), spazio masticatorio, arteria carotide, spazio prevertebrale o strutture mediastiniche

### ***Linfonodi regionali***

**Nx:** la presenza di metastasi linfonodali non può essere accertata;

**N0:** metastasi linfonodali assenti;

**N1:** metastasi linfonodali presenti.

### ***Metastasi a distanza***

**M0:** metastasi a distanza assenti;

**M1:** metastasi a distanza presenti.

## **5.3Stadiazione dei sarcomi del distretto Testa-collo**

### ***Tumore primitivo***

**Tx:** il tumore primitivo non può essere definito;

**T1:** Tumore con dimensioni inferiori o uguali a 2 cm;

**T2:** Tumore con dimensioni superiori a 2 cm o inferiori o uguali a 4 cm;

**T3:** Tumore superiore a 4 cm;

**T4a:** Tumore che coinvolge orbita, basecranica, dura madre, osso o muscoli pterigoidei;

**T4b** Tumore che infiltra encefalo, arteria carotide, spazio prevertebrale o diffonde al

sistema nervoso centrale mediante infiltrazione perineurale.

### ***Linfonodi regionali***

**N0:** metastasi linfonodali assenti;

**N1:** metastasi linfonodali presenti.

### ***Metastasi a distanza***

**M0:** metastasi a distanza assenti;

**M1:** metastasi a distanza presenti.

### ***Grading istologico***

Per i sarcomi dei tessuti molli viene adottato il FNCLCC (French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group)

il FNCLCC è determinato da tre parametri

#### **Differenziazione**

1. Sarcomi che richiamano il tessuto mesenchimale dell'adulto (Leiomiomasaroma di basso grado)
2. Sarcomi per cui è certa la diagnosi istologica (liposarcoma mixoide)
3. Sarcomi embrionali o indifferenziati, bifasici, sarcomi sinoviali, osteosarcoma dei tessuti molli, sarcoma di Ewing, PNET dei tessuti molli

#### **Conta Mitotica**

1. 0-9 mitosi per 10 HPF
2. 10-19 mitosi per 10 HPF
3. > 20 mitosi per 10 HPF

#### **Necrosi Tumorale**

Valutata con analisi macro o microscopica del pezzo operatorio/biopsia

0. Assenza di necrosi
1. < 50% di necrosi
2. > 50% di necrosi

**Sulla base dello score realizzato si può definire il grading istologico**

**Gx:** grading non valutato

**G1:** Differenziazione totale con conta mitotica e punteggio di necrosi di 2 o 3

**G2:** Differenziazione totale con conta mitotica e punteggio di necrosi di 4 o 5

**G3:** Differenziazione totale con conta mitotica e punteggio di necrosi di 6,7 o 8

## **5.5 Stadiazione dei sarcomi ossei del distretto Testa-collo**

I tumori ossei variano molto nel loro comportamento biologico. La classificazione istologica è un

tentativo di prevedere il comportamento di un tumore maligno in base alle caratteristiche istologiche. Non esiste un sistema di classificazione generalmente per i sarcomi ossei e il sistema di classificazione FNCLCC usato nei sarcomi dei tessuti molli non è mai stato convalidato nei tumori ossei.

Nei sarcomi ossei, il sottotipo istologico determina il grado:

**Basso Grado:** osteosarcoma centrale di basso grado, osteosarcoma parostale, condrosarcoma a cellule chiare;

**Grado Intermedio:** osteosarcoma periostale;

**Alto Grado:** Osteosarcoma, sarcoma pleomorfo indifferenziato, sarcoma di Ewing, condrosarcoma dedifferenziato, condrosarcoma mesenchimale, cordoma dedifferenziato, condroma scarsamente differenziato, angiosarcoma.

Nel condrosarcoma convenzionale, sistema di classificazione proposto da Evans e colleghi nel 1977 è ancora ampiamente utilizzato.

### **Condrosarcoma di grado I**

La caratteristica istologica saliente del condrosarcoma di grado I è la presenza esclusiva o la marcata preponderanza di nuclei piccoli e densamente tesi. Lo stroma intercellulare varia da condroide a mixoide, con aree di transizione presenti in molti tumori. La calcificazione e la formazione di osso sono caratteristiche frequenti del condrosarcoma di basso grado, ma possono essere osservate anche in tumori di grado superiore. Nuclei multipli (due o più) all'interno di una lacuna sono facilmente riscontrabili nella maggior parte dei condrosarcomi di grado I, ma in esempi occasionali, che devono essere considerati condrosarcomi sulla base dell'aggressività locale, sono poco frequenti. La

cellularità densa, la presenza di un numero significativo di nuclei di dimensioni moderate o più grandi e le figure mitotiche non sono caratteristiche del condrosarcoma di grado I e, se presenti, indicano un grado superiore di tumore.

### **Condrosarcoma di grado II**

I condrosarcomi di grado II contengono aree in cui una percentuale significativa di nuclei è almeno di dimensioni moderate, ma il tasso mitotico è basso (meno di due mitosi per 10 HPF potenza). In genere, in queste regioni è presente una maggiore cellularità, in particolare verso la periferia dei lobuli tumorali e i nuclei sono più chiari e presentano dettagli intranucleari visibili. Lo stroma nelle aree più cellulari tende a essere mixoide piuttosto che condroide, sebbene ciò non sia invariabile. Occasionali figure mitotiche possono essere identificate in alcuni condrosarcomi di grado II, ma un tasso mitotico di due o più mitosi per 10 campi di potenza superiore è considerato indicativo di un grado III.

### **Condrosarcoma, grado III**

Il criterio principale per il condrosarcoma di grado III è la presenza di due o più mitosi per HPF.



## **CAPITOLO V**

### **PRESENTAZIONE CLINICA DEI TUMORI MALIGNI RINOSINUSALI COINVOLGENTI IL BASICRANIO**

#### **1 Introduzione**

La sintomatologia legata alla presenza di processi tumorali espansivi, che coinvolgono le fosse nasali e i seni paranasali, non si discosta molto da quella presentata in corso di patologie infiammatorie e benigne quali sinusiti o poliposi nasale: questo pone, senza dubbio, l'annoso problema del sospetto diagnostico a partire da sintomi del tutto aspecifici. La diagnosi precoce trova inoltre un'ulteriore difficoltà nel fatto che questi tumori sono, per obliterazione delle vie di drenaggio, accompagnati spesso da fenomeni infiammatori cronici che possono mascherare a lungo la lesione sottostante.

Infine, poiché i tumori si sviluppano entro cavità pneumatiche, possono raggiungere dimensioni cospicue ancor prima di un corretto inquadramento diagnostico.

Come vedremo più avanti però, alcuni rilievi clinici sono fortemente sospetti per patologia neoplastica e vanno prontamente riconosciuti e indagati.

In modo non difforme dagli altri processi espansivi, i sintomi dei tumori sino-nasali sono riferibili all'interessamento di strutture anatomiche e funzionali specifiche per cui ci sembra opportuno esporre i diversi quadri clinici in base alla sede coinvolta dall'estrinsecazione neoplastica.

#### **2 Tumori coinvolgenti la fossa nasale**

Ostruzione nasale, epistassi e secreto nasale maleodorante sono i sintomi più comuni sia in caso di processi benigni che maligni.

L'epistassi è il sintomo di presentazione più comune del tumore che interessa le fosse nasali; può essere intermittente e scarsa, oppure massiva con necessità di tamponamento. Se scarsa, di solito è monolaterale (T1), mentre sanguinamenti massivi sono spesso bilaterali (T2). Se è bilaterale e accompagnata da sanguinamento costante di piccole quantità, inoltre, si deve sospettare un tumore infiltrante il setto nasale.

Il cattivo odore spesso accompagna ogni epistassi, ma questo sintomo potrebbe anche provenire dalla necrosi tumorale o dall'ostruzione del seno con sinusite purulenta

secondaria.

L'ostruzione nasale, altro sintomo costante, può essere completamente indolore e, se si estende molto anteriormente, non è necessariamente accompagnata da secreto nasale ma si associa spesso ad anosmia.

La massa può produrre una deformità esterna che può essere semplicemente un rigonfiamento meccanico, causato da uno spostamento dei tessuti molli, oppure dall'erosione attraverso l'osso nasale con espansione alla cute sovrastante (T4a).

### 3 Tumori interessanti l'etmoide

Una massa in sede etmoidale tende a manifestarsi clinicamente nel momento in cui sconfinata nelle strutture adiacenti attraverso la lamina papiracea e la lamina cribra (T3-T4). La *lamina papiracea* etmoidale è un osso molto sottile, che offre scarsa resistenza e costituisce gran parte della parete mediale dell'orbita: i sintomi orbitari sono, infatti, caratteristici di tumori T3 che colpiscono l'etmoide. L'occhio è depiazzato lateralmente e all'esterno. Allo stesso modo, se il seno frontale è invaso (T4a), l'occhio può essere spostato lateralmente e inferiormente.

Il tumore etmoidale determina spesso l'ostruzione del dotto nasofrontale con la conseguente produzione di mucocele che nel tempo si espande e, erodendo caratteristicamente l'osso, penetra il tetto dell'orbita, depiazzando in maniera suggestiva il globo oculare in basso e verso l'esterno. Lo spostamento del globo oculare di solito non si manifesta con diplopia la quale, invece, è più caratteristica dell'infiltrazione dei muscoli o dei nervi oculomotori. Raramente però tumori particolarmente aggressivi, con una crescita rapida possono determinare uno spostamento talmente pronunciato e in breve tempo, da manifestarsi con diplopia. Altri sintomi comuni sono l'epistassi e il secreto fetido dal naso. Il dolore all'interno, dietro l'occhio o nella sella del naso, possono essere presenti e confusi con una sinusite etmoidale.

I tumori primari nasali ed etmoidali T3 possono invadere anche la *lamina cribra*, sede tipica dell'estesioneuroblastoma; l'erosione, seppur raramente, può causare una fistola liquorale con diretta comunicazione tra le cavità nasali e lo spazio liquorale. Il paziente in questo potrebbe addirittura sviluppare una meningite che si manifesterà con sintomi eclatanti quali cefalea, rigor nuchalis, vomito a getto, fotofobia, obnubilamento del sensorio fino al coma.

L'anosmia è comune, ma spesso secondaria all'ostruzione più che all'invasione dei bulbi olfattori (T4b) che generalmente danno anosmia ipsilaterale.

## 4 Interessamento della cavità orbitaria

In alcuni casi l'interessamento della cavità orbitaria si manifesta con dolore orbitario, epifora unilaterale, diplopia o proptosi.

Il sintomo più frequente dei tumori che coinvolgono l'orbita è l'esoftalmo che, contrariamente a quello endocrino, non si accompagna a retrazione della palpebra superiore, è unilaterale, irriducibile, indolore, a decorso lento e, nelle prime fasi, senza episodi infiammatori. Può essere assile o lateralizzato e pulsatile per shunts artero-venosi.

Possono esserci edema palpebrale, secondario a ostacolo venoso o linfatico, iperemia congiuntivale, deficit visivo e alterazioni del campo visivo (compressione del nervo ottico), deficit della muscolatura estrinseca, ipertono, ipermetropia acquisita e alterazioni del fondo (pliche coroideali, edema della papilla, atrofia ottica, dilatazione venosa).

A seconda della sede possono dare luogo a varie sindromi:

***Sindrome del cono muscolare*** (T4a): esoftalmo assile, patologia del nervo ottico, edema papillare, atrofia ottica, alterazioni del campo visivo, calo del visus, ipermetropia acquisita, pieghe coroideali.

***Sindrome della fessura sfenoidale***: deficit intrinseco ed estrinseco del III, deficit della branca oftalmica del V (nevralgia e anestesia), deficit tardivo del IV e del VI. Alterazioni radiologiche della fessura sfenoidale.

***Sindrome dell'apice orbitario*** (T4b): come sopra, con amaurosi per compressione o infiltrazione del nervo ottico.

***Sindrome del pavimento dell'orbita*** (T3): sopraelevazione del globo, edema della palpebra inferiore, deficit dell'abbassamento del globo, nevralgia II branca del trigemino.

***Sindrome del tetto dell'orbita***: esoftalmo e abbassamento del globo, deficit dell'elevazione del globo, a volte ptosi, edema della palpebra superiore con spianamento della plicacutanea, ipoestesia o nevralgia del frontale.

***Tumori del quadrante supero esterno***: tumefazione a livello dell'angolo supero-esterno, bulbo spostato in basso e all'interno.

***Tumori del quadrante supero interno*** (T3): tumefazione della palpebra superiore al canto interno, spostamento del bulbo in basso ed all'esterno.

## **5 Coinvolgimento del basicranio**

Abbiamo in precedenza esaminato le vie di diffusione intracranica delle neoplasie maligne nasosinusalì. La sintomatologia clinica dell'invasione intracranica (T4) spesso può essere interamente asintomatica. Una cefalea diffusa o localizzata in una sede di potenziale coinvolgimento, dovrebbe essere considerata sempre sospetta. Anche un'aumentata pressione endocranica, dovuta all'effetto di massa, causa cefalea.

Questo è un evento raro e di solito significa che il tumore è in una fase localmente avanzata, ha oltrepassato la dura e invaso il sistema nervoso centrale (T4b).

Lo sconfinamento in fossa cranica media invece, avviene di solito attraverso il forame ovale, la fessura orbitaria superiore, il canale ottico, il forame rotondo o la parete laterale del seno sfenoidale.

Il tumore, attraverso il forame ovale, invade il cavo di Meckel e il ganglio di Gasser. Le lesioni maligne inizialmente si presentano con sintomatologia a carico della branca mandibolare del V nervo cranico, producendo ipoestesia e formicolio alla guancia (branca mascellare) o alla fronte e al sopracciglio (branca oftalmica). L'invasione del forame rotondo compromette la branca mascellare del nervo trigemino. L'invasione della fessura orbitaria superiore presenta sintomi indistinguibili da quelli del coinvolgimento del seno cavernoso: un attento esame può scoprire una paralisi isolata del III o del V nervo cranico.

Le paralisi isolate del muscolo retto laterale possono verificarsi quando il tumore erode, attraverso la parete laterale del seno sfenoidale, l'interno del seno cavernoso, sollevando il IV nervo cranico che corre nella parte mediale del seno venoso.

# CAPITOLO VI

## DIAGNOSI RADIOLOGICA DEI TUMORI DEI SENI PARANASALI COINVOLGENTI IL BASICRANIO

### 1 Introduzione

Come espresso nei capitoli precedenti, la diagnosi delle neoplasie maligne delle fosse nasali e dei seni paranasali è spesso gravata da ritardi legati all'aspecificità del corredo sintomatologico ad esse associato. L'esame videoendoscopico è spesso il primo step nell'algoritmo diagnostico di queste neoplasie e permette di individuare e biopsiare eventuali masse precendenti nelle cavità nasali.

In secondo luogo, o nei casi di lesioni confinate nei seni etmoidali e mascellari, è necessario richiedere una Risonanza Magnetica o una TC del massiccio facciale con mezzo di contrasto in proiezioni assiali, coronali e sagittali.

Completano la diagnosi radiologica e sono indispensabili per la stadiazione una PET/TC total body. Sebbene le informazioni ricavate con la diagnostica radiologica siano spesso sufficienti, al fine di un corretto inquadramento, il ricorso alla diagnosi citologica e istologica è fondamentale per la valutazione prognostica e la scelta del trattamento più idoneo.

### 2 La diagnosi radiologica

Gli scopi della diagnostica radiologica sono: determinare la sede d'insorgenza della lesione, caratterizzarne l'estensione, valutarne la natura e permetterne una stadiazione univoca.

TC e RM consentono, in modo spesso complementare, di stabilire la localizzazione, la morfologia, l'estensione e il tipo di infiltrazione ossea.

La *sede di insorgenza* di una neoplasia è identificabile agevolmente con entrambe le metodiche quando di dimensioni ancora contenute. La lesione presenta generalmente un maggior sviluppo nella regione di origine coinvolgendo solo parzialmente le regioni adiacenti.

Diverso è il caso di neoplasie particolarmente voluminose il cui coinvolgimento dei tessuti adiacenti è totale ove non è facile individuarne la sede di origine.

L'*estensione di un tumore* solitamente avviene in maniera centripeta ma può anche seguire vie di diffusione verso sedi limitrofe: i fori della base cranica, il canale pterigoideo, le fessure orbitarie inferiore e superiore.

La valutazione della *natura della lesione* avviene attraverso il riconoscimento delle caratteristiche macroscopiche di crescita e di coinvolgimento dei tessuti adiacenti: i tumori benigni generalmente presentano margini netti e regolari ed estensione a regioni adiacenti attraverso vie anatomiche preesistenti che possono essere morfologicamente e strutturalmente alterate per assottigliamento più che per erosione delle pareti ossee. Le neoplasie maligne, invece, presentano caratteri infiltranti con vie di diffusione molteplici, anarchiche ed infiltrazioni ossee irregolari.

L'inquadramento istologico è a volte ipotizzabile qualora la morfologia, le caratteristiche di sede e la struttura del tumore siano particolarmente tipiche.

Localizzazione, estensione e natura del processo patologico sono dunque l'obiettivo della diagnostica per immagini al fine di fornire al chirurgo testa-collo importanti informazioni che condizioneranno la scelta terapeutica.

### **3 Tomografia assiale computerizzata e risonanza magnetica**

Le moderne metodiche di imaging come la TC e la RM bene si prestano per una precisa valutazione dell'estensione del tumore, fornendo informazioni in parte sovrapponibili tra loro in parte complementari.

Se è, infatti, oramai consolidato il principio che la RM ha tra i suoi vantaggi l'elevata risoluzione di contrasto conseguente uno studio dettagliato dei tessuti molli e quindi una precoce identificazione dell'eventuale coinvolgimento della dura madre, se è vero che lo studio multiplanare diretto permette una più efficace integrazione dei reperti con una visione tridimensionale del tumore, è altrettanto vero che i costi di questa indagine sono superiori a quelli di un esame TC e la definizione delle strutture ossee è inferiore a quella realizzabile con un esame tomodensitometrico.

Per contro la tomografia computerizzata risulta un'indagine a relativo basso costo ad alta definizione della componente scheletrica per lo studio delle neoplasie rinosinusalì e offre allo stesso modo, la possibilità di ricostruzioni multiplanari.

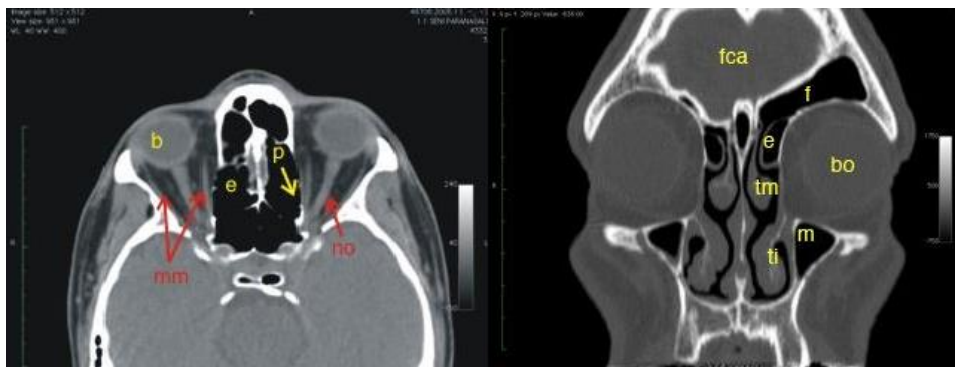
Attualmente risulta essere particolarmente indicata nello studio delle alterazioni ossee indotte da una neoplasia.

La neoplasia appare come una massa di consistenza solida a margini irregolari di densità inhomogenea per aree necrotico- emorragiche o accumuli di materiale mucoide con scarso enhancement contrastografico.

Certamente il coinvolgimento dello strato periostio-connettivale dell'encefalo è di più agevole documentazione con la RM ma ciò può rappresentare solo indicazione ad un approfondimento diagnostico per quei pazienti nei quali la TC evidenzia un'alterazione dello scheletro mentre la RM potrà dimostrare l'integrità della dura madre consentendo ancora un radicale approccio chirurgico.

È indubbio, comunque, che a vantaggio della TC vi sia la precisa definizione del volume bersaglio con possibilità del planning radioterapico risparmiando, tanto più possibile, le strutture anatomiche limitrofe.

La tomografia computerizzata infine è utilmente impiegata nel follow up di questi pazienti allo scopo di evidenziare, quanto più precocemente possibile, l'eventuale ripresa loco-regionale di malattia.

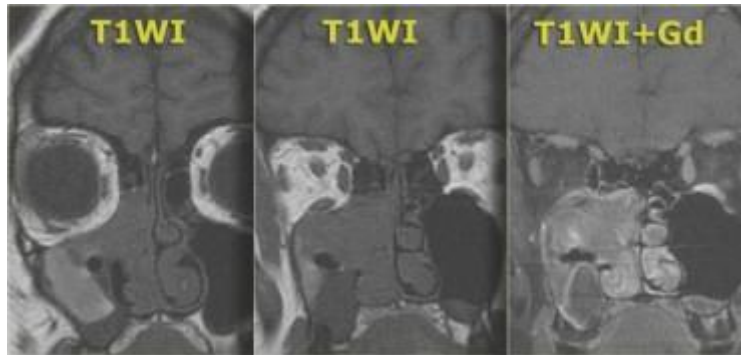


**Figura 1:** Visione tomografica assiale e coronale dei seni paranasali e delle orbite  
*Fca= fossa cranica anteriore; bo= orbita; tm= turbinato medio; ti=turnbinato inferiore;f= seno frontale;m= seno mascellare; e=etmoide.*

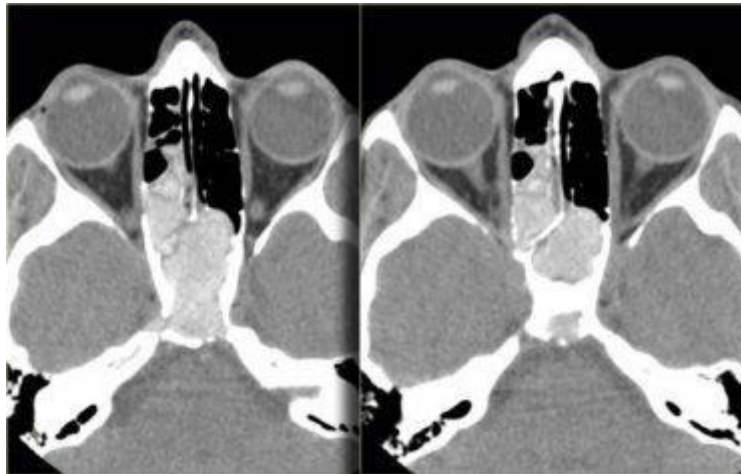
La RM definisce in maniera appropriata il tessuto tumorale e soprattutto i suoi limiti e l'coinvolgimento dei tessuti adiacenti.

È indicata, inoltre, nella distinzione dell'infiltrazione dei seni paranasali da sinusiti reattive con ritenzione di essudato endosinusale che appaiono sotto forma di aree di elevato segnale nelle immagini T2 pesate.

Un altro vantaggio della RM è rappresentato dall'elevata sensibilità nella valutazione della infiltrazione durale tanto da renderlo esame imprescindibile qualora vi sia il sospetto di estensione craniale del tumore.



**Figura 2:** Immagine RM T1 pesata di un tumore mascellare coinvolgente la fossa nasale dx e il pavimento orbitario con e senza mezzo di contrasto.



**Figura 3:** Immagine RMN di un tumore naso etmoidale che si estende posteriormente coinvolgendo la base cranica.



**Figura 4:** Immagine radiologica di grande estesioneurolblastoma T4a aggettanteneel seno mascellare.



#### **4 Informazioni radiologiche e scelta terapeutica**

TC e RM offrono il vantaggio indiscutibile di esaminare le strutture anatomiche non raggiungibili con l'endoscopia, in particolare quelle extra-mucose, della base cranica o confinate nelle cavità sinusali. Per quanto concerne la diffusione neoplastica profonda o in sedi non accessibili all'endoscopia, chirurgia e radioterapia, richiedono, anche se con precisione diversa, di definire soprattutto l'estensione della neoplasia verso tre aree critiche: fossa cranica anteriore, orbita, fessura pterigopalatina e orbitaria superiore. Ad esempio, è evidente che per la costruzione di un campo di radioterapia non è essenziale dimostrare che la neoplasia, pur invadendo la parete ossea orbitaria, è contenuta nel periostio orbitario: sia il periostio sia la lamina papiracea vanno comunque inclusi nei limiti de campo. Viceversa, questa specifica informazione è fondamentale per il chirurgo che deve prevedere o meno nel planning preoperatorio l'exteratio orbitae.

È molto importante sottolineare che la RM è meno precisa della TC ad alta risoluzione nel definire l'infiltrazione ossea parcellare in quanto non dimostra la componente calcifica dell'osso che la semeiotica radiologica convenzionale e Tc fanno coincidere con la parete. Tuttavia la barriera più efficace alla diffusione extraparietale di lesioni aggressive (neoplastiche o infiammatorie) non è costituita tanto dalla componente minerale dell'osso quanto dal periostio che risulta notevolmente resistente nelle aree più critiche dello scheletro cranio- facciale: la base cranica dove si fonde alla dura madre e l'orbita dove il rivestimento periostale delle pareti si fonde con uno strato continuo di periorbita.

L'eventuale sconfinamento della lesione neoplastica oltre la barriera del periostio o della periorbita costituisce perciò l'informazione critica per la decisione terapeutica in quanto indica invasione endocranica intra-durale o estensione intra-orbitaria. Altro importante elemento che deve essere valutato è l'eventuale diffusione neoplastica lungo i vasi e i nervi che dai seni paranasali decorrono verso la fossa cranica media, attraverso le fessure pterigopalatina ed orbitarie superiori e inferiori.

Infine, la terza informazione critica consiste nel discriminare la neoplasia dal materiale infiammatorio all'interno delle cavità sinusali.

#### **5 Analisi radiologica della parete orbitaria**

All'esame RMN la parete mediale dell'orbita risulta ipointensa cioè priva di segnale per la ridotta quantità d'acqua contenuta nell'osso e nella periorbita mentre il tessuto adiposo sottoperiostale è iperintenso. Lo spessore effettivo della parete può essere

maggiormente evidente quando vi sia materiale infiammatorio o neoplastico nelle cellette etmoidali: in questo modo la parete, priva di segnale diviene identificabile come una benderella ipointensa nel sandwich più intenso composto dal grasso orbitario da un lato e dal materiale contenuto nelle cellule etmoidali dall'altro. L'invasione neoplastica può essere ipotizzata perciò quando non è più riconoscibile questa limitante netta tra il segnale generalmente intermedio della neoplasia e il tessuto adiposo dell'orbita. La sequenza T1 pesata permette inoltre di valutare in maniera ottimale lo sviluppo verso la fossa cranica anteriore. Anche l'invasione della dura madre è identificabile e graduabile con la RMN: nelle sequenze T1, dopo somministrazione del mezzo di contrasto, a livello del pavimento della fossa cranica anteriore si identificano una serie di segnali disposti a sandwich (osso, dura, liquor, encefalo) dove l'iperintensità è dovuta a fenomeni infiammatori reattivi. In sintesi, si possono avere 3 gradi di interessamento neoplastico del pavimento della fossa cranica anteriore:

- A. neoplasia solo a contatto con la lamina cribra, la cui continuità è mantenuta;
- B. invasione del pavimento della fossa cranica anteriore con neoplasia confinata dalla dura eventualmente sollevata e ispessita;
- C. infiltrazione della dura con neoplasia che interrompe ed attraversa anche il sottile setto iperintenso della dura.

Le sequenze T1 pesate in RMN consentono di identificare strutture anatomiche di dimensioni assai ridotte e di porre il sospetto di infiltrazione perineurale e perivascolare in base alle alterazioni di segnale e dimensioni dei nervi e alla sostituzione del tessuto adiposo che circonda i vasi e che occupa forami e fessure. Sia il seno cavernoso che il cavo di Meckel risultano adeguatamente esaminati con le sequenze T1 successivamente alla somministrazione del mezzo di contrasto.

L'invasione dei muscoli pterigoidei e della fossa infratemporale è evidenziabile in base alla differenza tra il segnale della neoplasia, quello del tessuto adiposo e del muscolo sano. Le sequenze Fat Sat e STIR, sopprimendo il segnale del tessuto adiposo, permettono di discriminare con maggior precisione i rapporti tra neoplasia, tessuto adiposo intra- extraconico e muscoli orbitari. Anche la scelta dei piani di studio RM nei quali orientare la sequenza deve essere indirizzata alla soluzione dei diversi quesiti: nella tabella seguente è riportato il grado di visualizzazione delle pareti sinusali critiche nei piani assiale, coronale e sagittale.

<b>PARETI OSSEE SINUSALI CRITICHE</b>	<b>SCANSIONE ASSIALE</b>	<b>SCANSIONE CORONALE</b>	<b>SCANSIONE SAGITTALE</b>
<b>SENO MASCELLARE</b>			
<i>Infratemporale</i>	+++	-	++
<i>Tetto</i>	-	+++	+++
<b>SENO ETMOIDALE</b>			
<i>Fovea e lamina cribra</i>	-	+++	+++
<i>Lamina papiracea</i>	+++	+++	-
<b>SENO SFENOIDALE</b>			
<i>Parete laterale</i>	+++	+++	-
<i>Parete post.</i>	+++	-	+++
<i>Tetto</i>	-	+++	++
<b>SENO FRONTALE</b>			
<i>Pavimento</i>	-	+++	++
<i>Parete post</i>	+++	-	++
<i>Tetto</i>	-	+++	++

*Tabella 1: Immagine radiologica di grande estesioneuroblastoma T4a aggettante nel seno mascellare.*

## CAPITOLO VII

### PROTOCOLLI CHEMIO-RADIOTERAPICI DEI TUMORI MALIGNI DEI SENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO

#### 1 Management dei tumori del naso e dei seni paranasali

Le neoplasie rino-sinusali comprendono tumori profondamente differenti per eziologia, epidemiologia, storia naturale, trattamento e prognosi. Questi tumori rappresentano meno dell'1% di tutti i tumori, con una incidenza tra lo 0,3 e i 5 casi per 100.000 abitanti. Gli stretti rapporti esistenti tra le diverse sottosedie anatomiche facilitano spesso la diffusione della malattia per continuità tra cavità nasale e seni paranasali rendendone difficile la localizzazione della sede primaria. L'origine del processo neoplastico è nel seno mascellare nell'80% dei casi, quindi in ordine decrescente in fossa naso-etmoidale e più raramente nei seni frontale e sfenoidale. Spesso queste neoplasie vengono accomunate sotto l'unica dizione di neoplasie dei seni paranasali ed è difficile trovare casistiche separate per sottosedie con un adeguato numero di pazienti. In accordo con la Classificazione TNM sec. AJCC 2018 la stadiazione dei tumori del seno mascellare è distinta da quella dell'etmoide e delle cavità nasali sebbene il management sia pressochè simile. In circa il 75% dei casi la malattia si presenta alla diagnosi in stadio avanzato (stadi III- IV), a causa della lunga asintomaticità e latenza clinica, finché la patologia non diventa evidente raggiungendo strutture vitali o estrinsecandosi a livello del massiccio facciale. La diffusione linfonodale è più rara all'esordio, riguardando il 7-15% dei casi, ma può aumentare fino al 50% negli anni e a seconda del tipo istologico e dello stadio di malattia. Il trattamento tradizionale di queste neoplasie si è avvalso a lungo dell'opzione chirurgica come strategia unica. In considerazione della difficoltà ad ottenere una resezione radicale, in particolar modo nei casi avanzati. Sono state proposte integrazioni con la radioterapia in fase preoperatoria allo scopo di permettere un debulking di malattia e più frequentemente nel post-operatorio, con la finalità di eliminare il tessuto neoplastico residuo macro e microscopico. La combinazione di queste modalità ha prodotto sopravvivenze globali a 5 anni dell'ordine del 45-50% nei casi più avanzati. Sebbene l'istologia più comune per queste sedi sia il carcinoma a

cellule squamose, sono state riscontrate diverse tipologie, tra cui l'adenocarcinoma, l'estesioneuroblastoma, i carcinomi delle ghiandole salivari minori e i carcinomi indifferenziati (carcinoma indifferenziato SNUC, carcinoma neuroendocrino sinonasale SNEC) che presentano caratteristiche diverse soprattutto negli outcome, nelle curve di sopravvivenza e nei tassi di recidiva. In generale però possiamo affermare che nonostante il controllo locoregionale e l'incidenza di metastasi a distanza dipendono sia dallo stadio T, che dallo stadio N che dall'istologia del tumore, lo stadio T rimane il più affidabile predittore di sopravvivenza e controllo locoregionale. I tumori del seno etmoidale vengono spesso riscontrati dopo una polipectomia nasale di routine o nel corso di una procedura diagnostica endoscopica nasale. Il trattamento di scelta dei tumori dell'etmoide e dei seni paranasali è chirurgico qualora sia possibile effettuare una resezione radicale del tumore. Per un paziente con residuo macroscopico di malattia è necessaria una procedura chirurgica, endoscopica o transcranio-facciale, che realizzi la resezione completa in margini sani del tumore. Se non vengono riscontrati fattori patologici avversi, la resezione chirurgica completa può ovviare alla necessità di RT post-operatoria solamente nei pazienti T1. Il coinvolgimento linfonodale è raro per i tumori del seno etmoidale ed è associato a una prognosi sfavorevole. I pazienti con tumore del seno etmoidale che presentano diffusione linfonodale N+ dovrebbero essere sottoposti a dissezione del collo con un'appropriata terapia adiuvante. La RT adiuvante è indicata nei pazienti con caratteristiche patologiche ad alto rischio, come ad es. margini positivi o close, lesioni di alto grado ed estensione intracranica. La RT può essere presa in considerazione come trattamento definitivo nei pazienti per i quali non è possibile una resezione chirurgica. In particolare, la IMRT è preferibile a causa della vicinanza di quest'area anatomica alle strutture ottiche e la terapia con protoni è da preferire se i vincoli del tessuto normale non possono essere soddisfatti dalla IMRT. La radioterapia con chemioterapia concomitante può essere presa in considerazione per preservare il contenuto orbitario ed evitare la chirurgia nei pazienti con malattia T. Nei tumori del seno mascellare il gold standard terapeutico in generale è rappresentato dalla chirurgia seguito da radioterapia adiuvante fatta eccezione per tumori T1 e T2 in assenza di evidenti fattori di rischio. Questa indicazione è valida anche per il carcinoma adenoidocistico il cui management viene esplicitato sugli altri nel manuale AJCC. La terapia sistemica dovrebbe essere inclusa nel trattamento multimodale in alcuni tipi istologici quali SNUC con caratteristiche neuroendocrine tumori a piccole cellule, estesioneuroblastoma di alto grado, estesioneuroblastoma a piccole cellule o SNEC. Il

follow-up a lungo termine è necessario dopo il trattamento primario delle lesioni soprattutto per alcuni tipi istologici (estensioneuroblastoma, carcinoma adenoidocistico, emangiopericitoma) in quanto la recidiva può verificarsi anche dopo 15 anni. Per i pazienti con malattia metastatica, le opzioni includono un trattamento a base di platino combinato con etoposide (con o senza etoposide) con o senza RT concomitante e ciclofosfamide/doxorubicina/vincristina.

## **2 Il ruolo della radioterapia**

La radioterapia è comunemente impiegata nel trattamento multidisciplinare dei tumori del naso e dei seni paranasali. Il trattamento radioterapico può essere utilizzato negli stadi precoci di malattia, in combinazione alla chemioterapia negli stadi più avanzati o per garantire la preservazione d'organo; può essere impiegato dopo la chirurgia come terapia adiuvante, per aumentare OS (overall survival) e LCR (controllo locoregionale). In questo distretto la complessa anatomia e l'irregolarità dei volumi bersaglio richiedono tecniche radianti evolute che mantengano l'obiettivo di un trattamento curativo, minimizzando la tossicità per ogni paziente e favorendo il risparmio degli organi critici. La Radioterapia ad Intensità Modulata (IMRT) permette di ottenere piani di trattamento più conformati con una più ripida caduta del gradiente di dose e la possibilità di dare una dose tumoricida più elevata, pur non superando la dose soglia degli organi a rischio che possono trovarsi in stretta vicinanza del volume bersaglio. La sola TC non sempre consente un imaging adeguato per cui è necessario ricorrere ad altre metodiche quali TC con mezzo di contrasto, o di imaging multimodale e funzionale (es. RM, PET/TC) eseguite, preferibilmente, nella stessa posizione di trattamento. Un ulteriore contributo alla ottimizzazione dei trattamenti radioterapici è dato dall'implementazione della Radioterapia Guidata dalle immagini, definita dall'acronimo IGRT (Image Guided Radiotherapy). Nel capitolo dell'IGRT sono comprese soluzioni tecniche differenti che, attraverso la visualizzazione diretta o indiretta del tumore, tramite l'acquisizione di immagini di verifica prima della seduta di trattamento, permettono di identificare, quantificare ed eventualmente correggere gli errori correlati al set-up e all'organ-tumor motion con una migliore ed accurata localizzazione del target, prerequisito essenziale per l'applicazione di tecniche radioterapiche conformazionali ad alto gradiente di dose. Attraverso la conoscenza delle incertezze geometriche l'obiettivo della IGRT è ottenere una maggiore conformità della dose erogata: la migliore accuratezza riduce il rischio del "geographic miss", limita la tossicità ai tessuti sani, permette la riduzione dei margini da CTV a PTV e consente l'attuazione di protocolli di "dose escalation". Un'altra

possibile modalità di intensificazione dei trattamenti radioterapici è quella di considerare i cosiddetti frazionamenti non convenzionali quali iperfrazionamento (maggiore dose totale somministrata nello stesso tempo erogando due o anche tre frazioni più piccole al giorno), frazionamento accelerato (stessa dose, o leggermente minore, suddivisa in un maggior numero di frazioni settimanali, di solito 6 anziché 5) o una varia combinazione dei due, come ad esempio concomitant Boost o Simultaneous Integrated Boost. L'Adaptive Radiotherapy (ART), cioè la rielaborazione del piano radioterapico in corso di trattamento a causa dei cambiamenti anatomici che si realizzano durante e a causa del trattamento stesso potrebbe contribuire a migliorare la qualità di vita del paziente riducendo gli effetti collaterali

Per gli stadi iniziali I, II, III e in alcuni casi di stadio IV l'indicazione primaria è chirurgica ma negli ultimi anni, nel tentativo di migliorare i risultati negli stadi avanzati, sono stati condotti diversi studi controllati d'integrazione radioterapica e chemioterapica (RT+CT), nei quali la RT è stata variamente combinata con CT adiuvante, neoadiuvante o concomitante. In particolare modo la chemioterapia concomitante a base di Cisplatino (CDDP) ottiene incrementi di controllo locale e sopravvivenza negli stadi avanzati. Allo stato attuale in Italia l'associazione RT+CT è considerata uno standard negli stadi III e IV M0, ai quali è ragionevole aggiungere gli stadi II sfavorevoli. La modalità più usata è la RT+CT concomitante, secondo lo schema con CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> concomitante alla RT ogni 3 settimane, seguito o meno dalla componente adiuvante (di incerta efficacia) con CDDP e 5-fluorouracile (5FU). Ovviamente, l'uso concomitante delle due metodiche è gravato da una maggiore tossicità acuta e cronica: l'associazione concomitante di chemioterapia a base di cisplatino e radioterapia (anche a frazionamenti non convenzionali) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione per il trattamento dei carcinomi naso sinusali in stadio localmente avanzato (III e IVA-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni.

Per quanto riguarda la Radioterapia adiuvante, da effettuarsi entro 6 settimane dal trattamento chirurgico radicale, questa ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di recidiva locale. I fattori di rischio maggiormente riconosciuti per recidiva locale sono i margini di resezioni positivi o "close", l'infiltrazione cerebrale, l'estensione all'orbita, l'estensione extracapsulare delle localizzazioni linfonodali e l'interessamento linfonodale multiplo, l'invasione perineurale e linfovaskolare. In

presenza di fattori di rischio maggiori (margini positivi, linfonodi positivi) è suggerita una dose totale di 60-66 Gy (1.8–2.0 Gy/frazione); nei in cui ci sia un rischio intermedio o basso come, ad esempio, il sospetto di diffusione locale o locoregionale, anche non clinicamente evidente, si ricorre a protocolli che prevedono 44–50 Gy (2.0 Gy/fr) fino a 54–63 Gy (1.6–1.8 Gy/fr). La radioterapia può essere impiegata da sola con intento curativo su T e su N somministrando da 66 Gy (2.2 Gy/fr) a 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fr); sono previsti anche schemi di iperfrazionamento con dosi fino a 81.6 Gy/7 settimane (1.2 Gy/fr due volte al giorno. La terapia radiante in concomitanza con terapia sistemica segue schemi dipendenti dal grado di rischio di diffusione della malattia su T e su N: tipicamente 70–70.2 Gy (1.8–2.0 Gy/fr) cinque giorni a settimana in 7 settimane. Sia IMRT che la terapia con Protoni è raccomandata dalle più recenti linee guida per minimizzare la dose alle strutture critiche. A differenza degli altri tipi istologici, il trattamento del carcinoma rinofaringeo è principalmente non chirurgico (radioterapico o chemio-radioterapico). La dose totale nei trattamenti radioterapici con intento radicale è 66-72 Gy con frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy al giorno per 5 giorni a settimana), La dose totale di radioterapia adiuvante varia a seconda delle aree considerate: 54-72 Gy.

## **2.1 Tossicità del trattamento radioterapico**

La tossicità può essere acuta o tardiva e si manifesta con modalità diverse a seconda del tipo di trattamento (radioterapia da sola o chemioradioterapia concomitante) e della regione irradiata.

### **Tossicità acuta**

Le problematiche del trattamento radiante sono solitamente legate all'insorgenza di mucosite, dermatite ed edema, con i sintomi correlati (disfagia, faringodinia, disfonia, talvolta dispnea ecc), più o meno estesi e gravi a seconda del tipo di trattamento,

della zona irradiata e delle condizioni del paziente, e che risultano più marcati in corso di trattamento chemio-radioterapico concomitante. Poiché la tossicità del trattamento può comportare difficoltà della nutrizione e ad importante perdita di peso, si consiglia una valutazione preliminare dello stato di nutrizione per eventuali provvedimenti preventivi, fino al posizionamento di un sondino nasogastrico o di una gastrostomia (endoscopica, percutanea, chirurgica) nei trattamenti più impegnativi. Per quanto riguarda il trattamento delle mucositi vengono utilizzati vari farmaci (antiflogistici non



steroidi, analgesici, steroidi, sucralfato, fitoterapici, antifungini e antibiotici per le sovrapposizioni infettive, ecc.), ma nessun trattamento preventivo ha dimostrato di essere superiore ad un altro con sufficiente livello di evidenza. Nell'ambito di un intervento volto alla prevenzione/riduzione della tossicità, è consigliabile una precoce valutazione odontostomatologica con eventuale bonifica dentaria.

### **Tossicità tardiva**

I danni tardivi della RT, a differenza di quelli acuti, sono tendenzialmente permanenti e possono incidere significativamente sulla qualità della vita. Fortunatamente le moderne tecniche radioterapiche sono destinate a ridurre le tossicità tradizionalmente associate alla radioterapia. Alcuni tipi di danni hanno incidenza molto elevata, ma sono di lieve entità (alopecia sui campi, fibrosi cervicale); altri hanno incidenza e gravità variabile e dipende dalla qualità tecnica del trattamento:

- **xerostomia:** è possibile una prevenzione efficace solo cercando, quando possibile, di rispettare i limiti di dose/volume a livello delle parotidi con opportune tecniche; i dati in letteratura sono ormai abbondanti a questo riguardo, e da un punto di vista pratico si può considerare una dose media di 30 Gy come punto di riferimento da non superare per ridurre il rischio di xerostomia permanente significativa (60,61).
- **danni dentari e necrosi mandibolare:** legati sia al danno diretto sia alla xerostomia, possono essere in parte prevenuti attraverso una visita odontoiatrica con eventuale bonifica orale, prima di iniziare il trattamento radioterapico (procedura fortemente consigliata in tutti i casi di radioterapia sul distretto testa-collo); è inoltre opportuno sensibilizzare i pazienti verso una accurata igiene orale e all'uso quotidiano di collutorio ad alto contenuto di fluoro. La necrosi mandibolare può essere causata da una incongrua estrazione dentaria (temporalmente troppo vicina alla conclusione della radioterapia) e può essere trattata con toilette chirurgica, terapia antibiotica e ossigeno iperbarico;
- **disturbi della masticazione e trisma:** dovuti alla sclerosi dei tessuti molli e dei muscoli della masticazione oltre che al danno alla articolazione temporo- mandibolare;
- **danni oculari:** l'unica prevenzione possibile è il rispetto dei limiti di dose. Per quanto riguarda il cristallino, considerando che la dose di tolleranza minima (TD5/5) è variabile da 2 a 10 Gy in funzione del frazionamento, in certi trattamenti è impossibile evitare che si formi una cataratta radioindotta correggibile chirurgicamente; per dosi

significativamente più elevate (superiori ai 45-50 Gy) è possibile osservare una neurite ottica o una retinopatia.

- danni uditivi: piuttosto frequenti in relazione alla dose somministrata e alla irradiazione delle strutture uditive, che deve essere il più possibile evitata. Il danno uditivo può essere ulteriormente aggravato dall'associazione con farmaci ototossici. Le otiti medie croniche e i danni tubarici possono richiedere una miringotomia con applicazione di un drenaggio.
- danni neurologici: mielopatia cervicale o del tronco, lesioni del chiasma sono normalmente eccezionali poiché la loro gravità impone soluzioni tecniche tali da ridurre al minimo la probabilità della loro comparsa.
- disfagia e aspirazione: danno grave che può rendere necessaria l'alimentazione attraverso una gastrostomia e che si può in parte prevenire attraverso il contornamento e la adeguata valutazione della dose a livello dei muscoli costrittori del faringe, della laringe sopraglottica e della laringe glottica, quando queste strutture siano comprese nel volume di trattamento.
- edema laringeo persistente: sintomo da seguire accuratamente nel tempo, inizialmente con atteggiamento conservativo (uso di antiflogistici e/o cortisonici, astensione da fumo e alcool), in seguito eventualmente da verificare con laringoscopia diretta (diagnosi differenziale con persistenza di malattia); nei casi estremi può richiedere la tracheotomia.

### **3 Il ruolo della chemioterapia**

Il trattamento dei tumori dei seni paranasali, fatta eccezione per alcuni tipi istologici come i linfomi, è prevalentemente chirurgico. Tuttavia, in considerazione della difficoltà ad ottenere una resezione radicale, in particolar modo nei casi avanzati, sono stati proposti e applicati protocolli multimodali che prevedano il ricorso alla radioterapia, alla terapia sistemica o alla chemioterapia concomitante. In generale possiamo dire che scelta della terapia sistemica deve essere individualizzata in base alle caratteristiche del paziente (performance status, obiettivi della terapia). L'approccio chemioradioterapico più utilizzato per i pazienti con malattia localmente avanzata rimane la concomitanza di cisplatino e radioterapia. È possibile utilizzare una

chemioterapia di induzione a base di cisplatino, seguita da un trattamento locoregionale basato sulle radiazioni (cioè una chemioRT sequenziale). Tuttavia, un miglioramento della sopravvivenza globale con l'incorporazione della chemioterapia di induzione rispetto al passaggio diretto alla chemioterapia concomitante di ultima generazione (cisplatino e radioterapia) non è stato stabilito in studi randomizzati; al contrario sono stati ampiamente accertati gli effetti tossici legati a questo schema che ne hanno limitato l'impiego ai casi più gravi e inoperabili. La terapia antitumorale per via sistemica si è rivelata efficace in particolare nel melanoma mucoso, nei sarcomi, nei linfomi. Dopo la chemioterapia di induzione nei pazienti con risposta completa è possibile alla radioterapia. Se viceversa vi è residuo di malattia o si è ottenuto un effetto citoreducente che renda il tumore resecabile è possibile effettuare il trattamento chirurgico radicale seguito solitamente da radioterapia adiuvante. La chemioterapia adiuvante è meno tollerata rispetto alla terapia di induzione, soprattutto quando segue un trattamento chemio-radiante concomitante. Negli studi effettuati una percentuale variabile tra il 26% e il 46% dei pazienti non completano i cicli previsti per eccesso di tossicità del trattamento, per sovrapposizione delle tossicità dei due trattamenti o per rifiuto del paziente stesso. Gli studi randomizzati non hanno poi evidenziato alcun vantaggio di sopravvivenza per i pazienti che hanno ricevuto terapia adiuvante rispetto alla sola radioterapia. In generale gli schemi più utilizzati si avvalgono di cisplatino associato ad una chemioterapia sistemica con platini, taxolo o ifosfamide. Limitatamente al carcinoma nasofaringeo NPC la cui principale modalità terapeutica è rappresentata dalla RT sono stati condotti diversi studi di protocolli chemioterapici. La RT è, infatti, l'opzione terapeutica standard negli stadi iniziali, anche se uno studio recente ha evidenziato una sopravvivenza analoga tra un gruppo di pazienti in stadio II trattati con chemio radioterapia ed un gruppo in stadio I trattati con sola RT. Nelle forme più avanzate il trattamento CHT-RT rappresenta la strategia terapeutica più indicata. Vi sono evidenze da studi randomizzati che la chemioterapia concomitante a radioterapia offre una sopravvivenza migliore rispetto alla sola radioterapia negli stadi III-IV.

#### **4 Adroterapia**

In presenza di un tumore dei seni paranasali le prime opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla chirurgia e dalla radioterapia convenzionale. Quando però la patologia è recidiva, in fase molto avanzata e non operabile in modo radicale, è possibile ricorrere all'adroterapia.

Il trattamento con adroterapia dei tumori dei seni paranasali può essere effettuato sia con protoni sia con ioni carbonio. La scelta della particella da utilizzare dipende da vari fattori, tra cui l'istologia del tumore, lo stadio, l'estensione dei volumi che devono essere irradiati, la localizzazione. Uno studio retrospettivo condotto in Cina, allo Shanghai Proton and Heavy Ion Center, ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'adroterapia per il trattamento di neoplasie di varia istologia con origine nella cavità nasale o nei seni paranasali su una popolazione di 111 pazienti con malattia non metastatica localmente avanzata, in stadio T3 o T4. Le conclusioni del lavoro sanciscono che l'adroterapia è un trattamento fattibile e sicuro per i tumori maligni della cavità nasale e dei seni paranasali, in quanto consente un elevato controllo locale e regionale con incidenza molto contenuta di tossicità. Un gruppo di ricercatori statunitensi ha invece concentrato l'attenzione sulle tossicità valutate dai clinici e sui patient-reported outcome (PROs) in una coorte prospettica di 64 pazienti affetti da malattia dei seni paranasali recidivante o in stadio avanzato trattati con protonterapia. La dose mediana di protonterapia impiegata nel setting postoperatorio è stata di 60 CGE, quella utilizzata nel setting radicale di 66 CGE. Il follow up mediano è stato di 33 mesi. Le tossicità acute di grado 3 riferite dai clinici sono state la dermatite da radiazioni (20%), la mucosite orale (11%), il dolore (6%), la disfagia (6%), la nausea e il vomito (5%), la disidratazione (2%), l'epistassi (2%) e la visione sfocata (2%) risolta al follow up. Non sono state rilevate tossicità acute o tardive di grado più elevato. Dal punto di vista degli outcome clinici, infine, a 3 anni il tasso di controllo locale è stato 88%, la sopravvivenza libera da malattia 76% e la OS 82%. I carcinomi adenoideo-cistici e i melanomi mucosi che si sviluppano nel distretto cervico-cefalico, e in particolare nella cavità nasale e nei seni paranasali, rappresentano una sfida per gli oncologi e i radioterapisti, a causa della complessa anatomia della regione in cui sono localizzati e delle caratteristiche di radioresistenza, che determinano prognosi peggiori rispetto ad altre tipologie istologiche e ad altre sedi. In questo ambito, l'adroterapia con protoni e con ioni carbonio (CIRT, carbon-ion radiotherapy) sta ricevendo un'attenzione crescente a livello internazionale, come possibile opzione terapeutica in diversi setting e in combinazione con i trattamenti sistemici e chirurgici. Grazie alle caratteristiche biologiche e fisiche delle particelle impiegate, infatti, è possibile aggredire il tumore con dosi più elevate rispetto alla radioterapia tradizionale, in modo più mirato e preciso, risparmiando i tessuti e le strutture circostanti; questo consente, potenzialmente, di ridurre le tossicità associate al trattamento. In uno studio di recente pubblicazione, condotto dai ricercatori dello Shanghai Proton and Heavy Ion

Center, sono state valutate retrospettivamente l'efficacia e la sicurezza della protonterapia, della CIRT e della combinazione delle due radioterapie in una popolazione di 38 pazienti con carcinoma adenoideo-cistico localmente avanzato della fossa nasale e dei seni paranasali . A 3 anni, l'analisi dei dati ha indicato un tasso di controllo locale del 90% e regionale del 100%; per quanto riguarda la sopravvivenza, la OS è risultata 96,7%, la PFS 80,6%, la sopravvivenza libera da metastasi a distanza 88,7%. Sia il controllo locale sia la sopravvivenza sono risultati peggiori nel sottogruppo con malattia in stadio T4 rispetto agli altri stadi, ma le differenze non sono statisticamente significative. Non sono state rilevate tossicità acute severe, mentre nel lungo periodo sono stati registrati un caso di xerostomia e un caso di riduzione della vista di grado 3, oltre a un decesso per emorragia (tossicità di grado 5) dopo 10 mesi dalla reirradiazione con adroni effettuata come trattamento di salvataggio. Gli autori concludono che, in base ai risultati dello studio, l'adroterapia è un'opzione di trattamento efficace e sicura per i carcinomi adenoideo-cistici della cavità nasale e dei seni paranasali, anche se sono necessarie conferme da follow up più lunghi riguardo i benefici a lungo termine. Il ruolo della CIRT nel trattamento dei melanomi mucosi del distretto cervico-cefalico è stato invece indagato in un ampio studio giapponese, dove è stato evidenziato come la CIRT consente un alto controllo locale per i melanomi mucosi del distretto testa-collo a fronte di tossicità accettabili. Inoltre, la combinazione della CIRT con varie terapie sistemiche potrebbe potenzialmente migliorare la sopravvivenza nei pazienti affetti da questo tipo di tumore.

## CAPITOLO VIII

### TRATTAMENTO CHIRURGICO DEI TUMORI MALIGNI DEL NASO E DEI SENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO

#### 1 Introduzione

Gli approcci chirurgici utilizzati per il trattamento dei tumori maligni del naso e dei seni paranasali con eventuale coinvolgimento del basicranio sono suddivisi in approcci singoli transfacciali, approcci combinati trans-cranio-facciali e approcci transnasali endoscopici esclusivi e infine approcci combinati transcranici-endoscopici transnasali.

Tra gli approcci transfacciali, il più datato è la rinotomia laterale che risale al 1848 ad opera di Michaux. Da questa prima versione sono originate due principali varianti: l'approccio di Lynch e l'approccio di Weber-Ferguson. Quest'ultimo associa alla rinotomia laterale un'incisione sub-palpebrale diretta lateralmente al canto laterale e un'incisione per lo splitting del labbro che, quando possibile, è bene evitare in quanto non fornisce ulteriori vantaggi a discapito di un risultato estetico non ottimale. L'approccio di Weber-Ferguson permette, previo innalzamento di un lembo muscolo-cutaneo di guancia, di esporre il mascellare sottostante che può essere dunque ostectomizzato nella sola porzione anteriore per poter accedere al seno oppure in toto ove il mascellare anteriore fosse infiltrato dalla massa. L'altra variante descritta è l'approccio di Lynch che estende l'incisione superiormente fino alla parete laterale della radice del naso, per poter intervenire in modo più agevole sull'osso frontale e sull'etmoide. Altro approccio transfacciale utile per la gestione dei tumori naso sinusali è il facial-degloving che verrà ampiamente descritto più avanti.

Gli approcci combinati trans-cranio-facciali vengono descritti per la prima volta da Smith nel 1954 e da Ketcham nel 1963: essi associano uno degli approcci sopra riportati con una craniotomia frontale che consenta di gestire dall'alto la componente tumorale con estensione intracranica.

Talvolta le lesioni sinonasali possono arrivare a coinvolgere l'orbita e, in casi di non franca infiltrazione delle strutture endorbitarie, ci si chiede se sia lecito o meno avere un atteggiamento aggressivo fino all'exenteratio orbitae. Tra i fautori di un approccio più radicale vi è la convinzione che la periorbita non sarebbe da sola in grado di proteggere

il bulbo dalla progressione neoplastica mentre, secondo altri autori, sarebbe in grado di creare un vero e proprio effetto barriera. Il sacrificio del bulbo oculare dev'essere preso in considerazione anche in previsione di un futuro trattamento radiante che inevitabilmente sarebbe responsabile della perdita della funzione visiva. Tutti gli approcci sopraccitati consentono di asportare le lesioni sinonasali en-bloc e in margini sani caratteristiche erano ritenute fino a pochi anni fa imprescindibili per il conseguimento della radicalità chirurgica. Con il tempo si è compreso che la resezione en-bloc di un tumore maligno non era un presupposto fondamentale tanto quanto i margini esenti da infiltrazione. L'accettazione di tale idea da parte della comunità chirurgica ha spianato la strada alle tecniche chirurgiche endoscopiche sebbene con alcune limitazioni. Per approcciare tumori maligni che infiltrano estesamente la dura madre e che abbiano anche una minima infiltrazione cerebrale senza edema cerebrale contiguo, è indicato un approccio combinato approccio trans-cranico a quello endoscopico (tecnica cranioendoscopica). Tale approccio permette di circondare chirurgicamente la neoformazione e di asportarla in monoblocco senza eseguire le osteotomie transfacciali.

Di seguito verranno descritte nel dettaglio le tecniche chirurgiche open, combinate ed endoscopiche per il trattamento chirurgico dei tumori maligni nasosinusal.

## **2 Tecniche chirurgiche open: approcci trans-facciali**

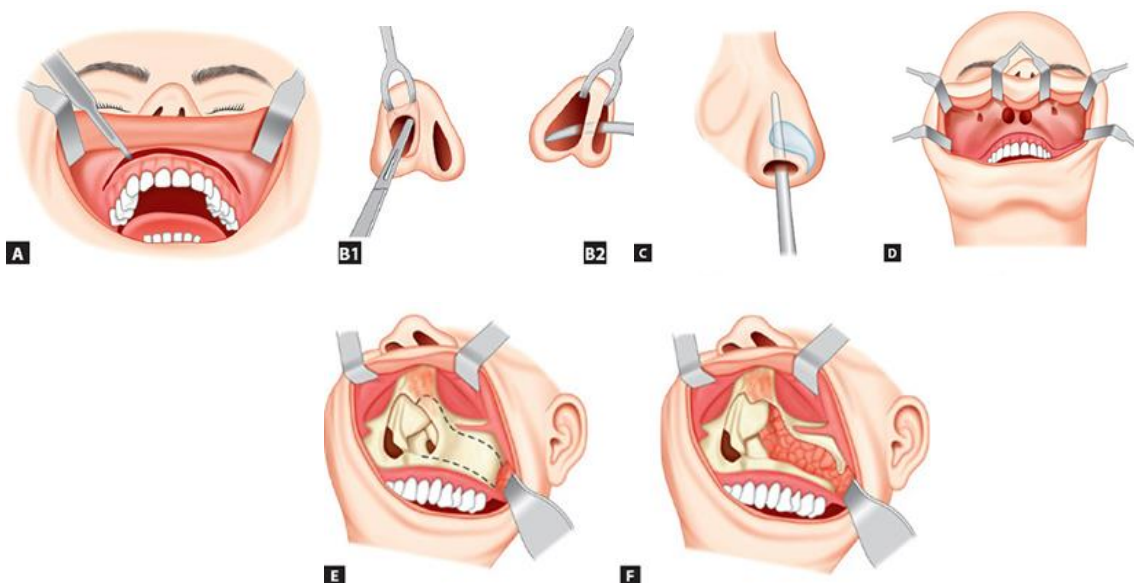
### **2.1 Mid-face degloving**

Per “degloving” facciale s'intende un approccio chirurgico alle strutture della linea mediana del volto, che permette l'esposizione dello splancnocranio a partire da una incisione intraolando senza ricorrere ad incisioni cutanee esterne. La storia del face-degloving ha avuto inizio quando Caldwell e Luc, all'inizio del XX secolo, usarono un'incisione sottolabiale ipsilaterale e una dissezione sub periosteale per il trattamento della sinusite mascellare. Successivamente questo approccio è stato utilizzato negli anni 50, Converse per l'asportazione di lesioni benigne del massiccio facciale, da Denker e Kahler per la rimozione del pilastro osseo mediale del mascellare e da Mikko Paavolainen, per il sollevamento dell'intera piramide nasale attraverso osteotomie laterali e sezione del setto. Dopo aver eseguito lo scollamento dei tessuti molli dal piano osseo è possibile effettuare osteotomie delle strutture ossee mediane del volto. La resezione ossea è variabile e dipende dalla posizione e dall'estensione della lesione da

resecare. Ad esempio, asportando il pilastro mediale dell'osso mascellare e la parete antrale mediale, è possibile approcciare i tumori mascellari e intranasali. L'asportazione del pilastro posteriore dell'antro mascellare e i processi pterigoidei, consente un ampio approccio al nasofaringe e al clivus.

I vantaggi della tecnica del mid-face degloving sono rappresentati dunque da un'ampia esposizione della mesostruttura facciale, delle cavità nasali, dei seni paranasali, del rinofaringe, del basicranio anteriore, del clivus e dall'assenza di cicatrici chirurgiche esterne al volto. Tutti questi vantaggi rendono la tecnica del degloving un'opzione chirurgica importante nel repertorio del chirurgo testa-collo.

**Tecnica chirurgica:** l'incisione mucosa viene effettuata lungo il fornice gengivale dal primo molare superiore di un lato al controlaterale ad una distanza superiore ai 5 mm dalla giunzione muco gengivale per garantire un'agevole sutura del piano mucoso a fine procedura. Dopo uno scollamento sottoperiosteo viene esposta la superficie anteriore del mascellare superiore fino al margine orbitario inferiore preservando il peduncolo neurovascolare infraorbitario. e dell'apertura piriforme. Vengono eseguite incisioni intercartilaginea e transfissa come quelle usate per la rinoplastica, l'incisione è poi continuata lateralmente lungo il contorno dell'apertura piriforme in modo da ottenere un rilassamento dei tessuti molli circostanti il vestibolo nasale. Per via smussa sub periostale si esegue sollevamento dei tessuti molli sovrastanti il dorso del naso. L'esposizione è completata quando i tunnels nasali e mascellari vengono messi in collegamento, interrompendo i residui punti di adesione.

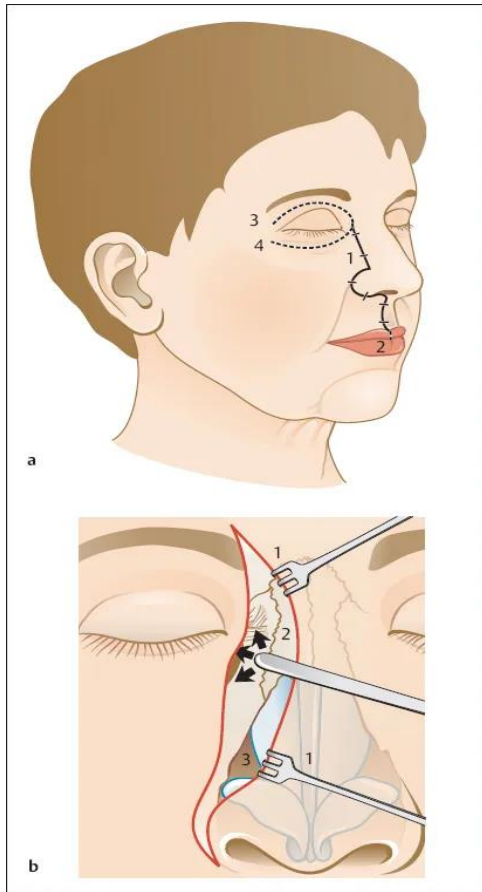




A questo punto il labbro superiore, la columella, la punta del naso, le cartilagini alari sono sollevate e retratte al di sopra della piramide nasale ossea fino al livello della cornice orbitaria inferiore. Il peduncolo neuro vascolare infraorbitario può essere isolato e preservato attraverso un tassello di osso effettuato mediante Piezosurgery.

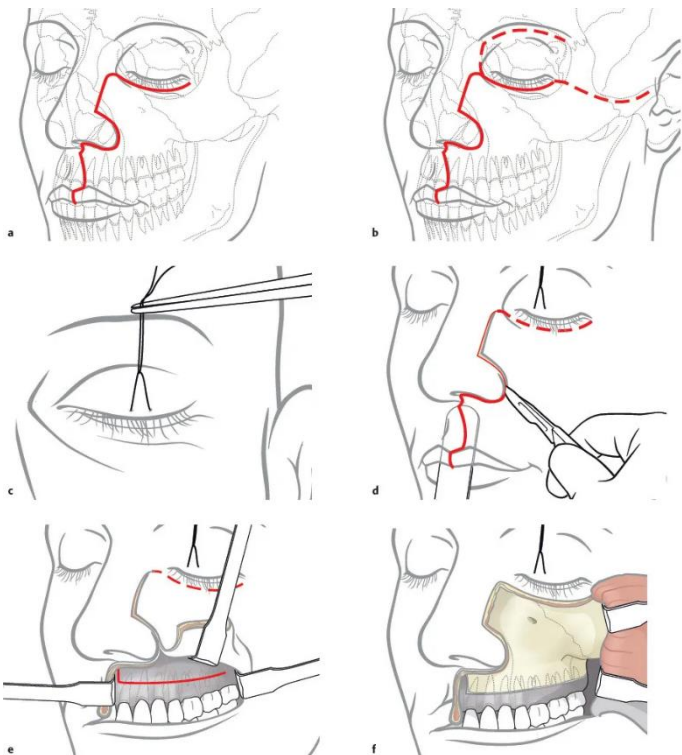
## **2.2 Rinotomia laterale**

Questo tipo di approccio è particolarmente indicato nel caso di carcinomi naso-etmoidali con coinvolgimento dei 2/3 anteriori dell'orbita. L'incisione cutanea dal III mediale dell'arcata sopraciliare si porta fra i peli inferiori del sopracciglio con inclinazione consensuale alla direzione dei follicoli piliferi. L'incisione prosegue attraverso un punto a metà fra la linea mediana del naso e la caruncola lacrimale, lungo la piega nasofacciale, portandosi intorno all'ala e sul pavimento del naso. I vasi angolari vengono tagliati e legati o coagulati con il coagulatore bipolare. L'incisione è quindi portata attraverso il periostio e la mucosa nasale viene tagliata in alto fino al bordo dell'apertura piriforme. Il periostio del mascellare viene inciso e opportunamente scollato con preservazione del nervo infraorbitario. Un osteotomo curvo consente di effettuare l'osteotomia delle ossa nasali fino al processo nasale dell'osso frontale. La mucosa viene poi incisa separatamente lungo la linea dell'osteotomia e ribattuta verso il setto. Il periostio della faccia mediale dell'orbita e il tendine del canto mediale vengono sollevati. Si esegue quindi una etmoidectomia esterna nel modo usuale fino al punto interessato dal tumore. Se c'è interessamento delle fosse nasali anteriormente, in alternativa all'operazione di Denker, si può fare un'osteotomia della parete anteriore dell'osso mascellare (descritta da Bagatella e Mazzoni) rimuovendo un tassello osseo compresa tra il bordo dell'apertura piriforme e la parete anteriore del seno mascellare. La maxillectomia mediale viene eseguita guidando un piccolo osteotomo lungo il pavimento del naso attraverso l'osso del meato inferiore, dal bordo del piriforme alla parete posteriore del seno mascellare. La connessione tra le due osteotomie viene effettuata attraverso la parete mediale del pavimento dell'orbita risparmiando la fossa lacrimale oppure includendola, a seconda dell'estensione da resecare. Se rimuovendo la parete mediale del seno mascellare, si identifica un'estensione posteriore del tumore, allora è necessario estendere la resezione all'interno del seno sfenoidale o nello spazio pterigomascellare. A fine intervento lo sportello osseo più o meno esteso viene riposizionato e fissato mediante contenzione rigida interna.



*Rinotomia laterale secondo Denker e sue varianti:*

- 1** *Incisione Di Base;*
- 2** *Estensione Sec. Weber-Ferguson;*
- 3** *Incisione Di Lynch;*
- 4** *Estensione Subciliare.*

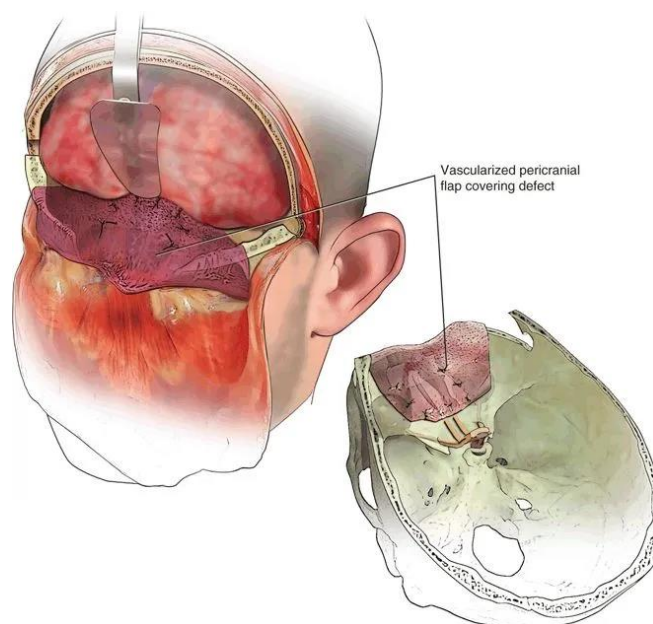


*Esposizione del mascellare superiore mediante l'incisione cutanea sec. Weber-Ferguson*

### 3. Tecniche chirurgiche open: approcci trans-cranio-facciali

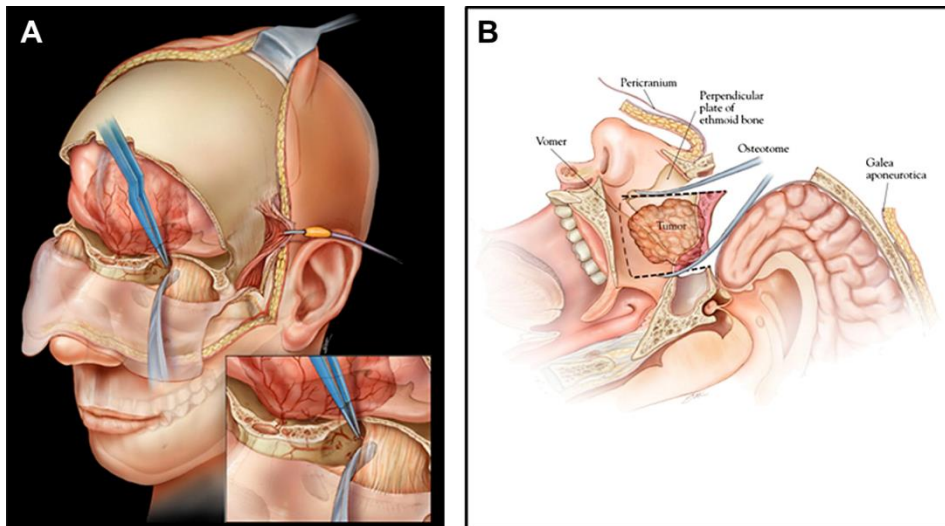
#### 3.1 Resezione cranio-facciale anteriore

Nel 1963 Ketcham descrisse il primo intervento chirurgico di resezione cranio-facciale per l'asportazione en-bloc di un tumore naso etmoidale con coinvolgimento della fossa cranica anteriore. Successivamente nel corso degli anni alla tecnica iniziale di Ketcham sono state apportate, da parte di vari autori, variazioni e migliorie tecniche tanto da rendere l'intervento di resezione cranio facciale l'approccio standard per i tumori maligni naso- etmoidali con coinvolgimento della lamina cribra dell'etmoide.



*Incisione coronale e accesso transcranico al piano cribiforme dell'etmoide.*

Il primo step è appannaggio del neurochirurgo: la craniotomia viene eseguita adattandola all'estensione dell'interessamento della fossa cranica anteriore da parte del tumore, alla posizione sub cranica del tumore, al grado maggiore o minore di interessamento della dura e del lobo frontale. Si esegue una incisione cutanea coronale, che corre 3 cm dietro la linea del capillizio fino alla radice dell'elice dell'orecchio senza approfondirsi a tale livello fino al pericranio. Il cuoio capelluto viene rialzato posteriormente all'incisione in modo da fornire l'accesso per la preparazione di un lembo di pericranio di generose dimensioni. L'emostasi dei margini viene assicurata con clip emostatiche.



*Asportazione di tumore etmoido-nasale con accesso coronale*



Il lembo anteriore viene ribattuto nel piano sottogaleale in basso fino alle arcate sopraciliari, lateralmente fino alle pareti delle orbite e medialmente appena sotto la glabella nasale. La fascia del muscolo temporale viene incisa a semiluna in modo tale da esser compresa nel lembo in modo da evitare di danneggiare il ramo frontale del nervo facciale. Si allestisce dunque un ampio lembo di pericranio che verrà usato per la ricostruzione e che deve essere protetto e mantenuto umido in modo da preservarne la vitalità durante la fase di resezione. Il contorno orbitario superiore viene esposto in maniera consona all'ampiezza della craniotomia che si intende eseguire. Durante la dissezione sopra le arcate sopraciliari, vengono esposti i fasci vascolo nervosi sopratrocleare e sovraorbitario, alla preservazione dei quali si deve prestare la massima attenzione. Il nervo sovra orbitario di frequente emerge da un piccolo canale osseo: la parete del canale adiacente alla cavità orbitaria è spesso formata unicamente da una piccola lamina di osso, che può essere facilmente asportata con una pinza ossivora. Una volta esposto il piano osseo extracranico si procede alla craniotomia, facendo attenzione a che il taglio osteotomico sia obliquo, così da prevenire il successivo infossamento dell'opercolo. A seconda del grado di infiltrazione tumorale la successiva dissezione può essere intra-durale o extra-durale. A questo punto il neurochirurgo procede all'esecuzione di osteotomie del basicranio con margini di sicurezza rispetto all'estensione del tumore. Se il tumore infiltra il tetto delle cellette etmoidali posteriori o il planum sfenoidale, l'esposizione intracranica deve consentire il sollevamento della dura almeno fino all'acresta sfenoidale. L'esposizione deve essere tale da consentire, una volta completata la resezione, di applicare dei punti di sutura durali, per garantire una chiusura durale che eviti rinoliquorrea, meningite o encefaliti.

Il tempo chirurgico maxillo-facciale viene effettuato mediante un approccio trans facciale con una incisione paralateronasale o mediante mid-facial degloving. Viene effettuata un'etmoidectomia totale con asportazione del vomere e, se necessario, viene effettuata anche una maxillectomia con resezione dell'apofisi e della muscolatura pterigoidea. La lamina papiracea viene sempre rimossa unilateralmente o bilateralmente, a seconda dell'estensione tumorale, se coinvolta viene rimossa anche la periorbita mediale di uno o entrambe i lati. Vengono identificati i margini di resezione della base cranica effettuati dal neurochirurgo e una volta ultimata la resezione, la lesione viene asportata attraverso il campo chirurgico inferiore possibilmente en-block.

### 3.2 Approccio sub-cranico anteriore secondo Raveh

L'approccio sub-cranico anteriore permette un approccio infero anteriore più diretto al piano del basicranio. L'osteotomia scheletrica esterna dei contorni fronto-naso-orbitari fornisce un ottimo approccio all'orbita, ai piani sfeno-etmoidali e alle cavità nasali e paranasali, evitando la retrazione del lobo frontale e le incisioni facciali esterne, caratteristiche degli approcci trans-cranio-facciali.

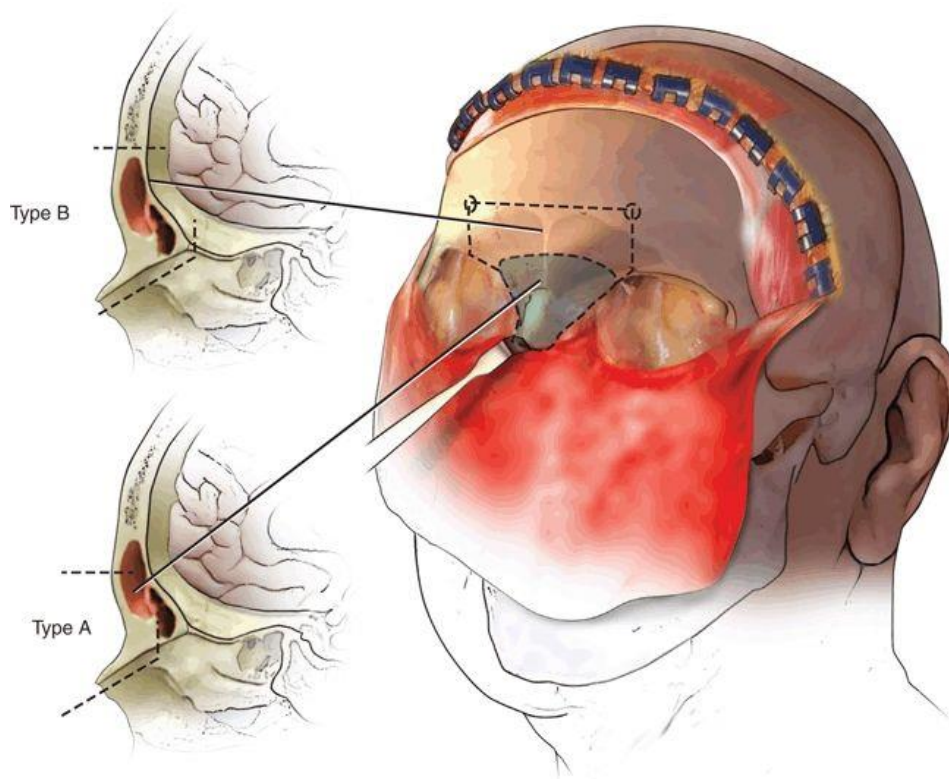
La tecnica chirurgica prevede l'esecuzione di un lembo cutaneo coronale scollato lungo il piano sub-galeale, preservando il pericranio per un suo possibile utilizzo durante la ricostruzione. Il lembo viene scollato verso il basso fino alla linea della sutura fronto-zigomatica bilateralmente, al rinion e alle fosse piriformi sulla linea mediana. La periorbita viene dissecata dalle pareti superiori, mediali e laterali sino all'apice del cono orbitale di entrambi i lati. Le arterie etmoidali anteriori sono legate. Il ribaltamento del lembo verso il basso, provoca una certa trazione sul contenuto orbitario che, tuttavia, è assolutamente innocua. Più dannosa è la retrazione laterale dei globi oculari che può procurare per un danno da stiramento al nervo ottico. La programmazione dei margini di resezione dello sportello naso-frontale dipende dall'estensione della lesione e dalle dimensioni dei seni frontali. Le microplacche vengono prefissate e adattate per il successivo riposizionamento del tassello osseo. Vengono dunque eseguite, con un dissectore posto a protezione della dura frontale, le osteotomie lungo tutto l'osso frontale, in basso e lungo tutto il tetto orbitale e, di nuovo, in basso verso la parete mediale dell'orbita, e in prossimità della ghiandola lacrimale anteriormente al dotto lacrimale. Un'osteotomia verticale, eseguita anteriormente alla crista galli, ne permette il distacco del segmento fronto-nasale, evitando danni al seno sagittale o la lacerazione durale.

A seconda della localizzazione tumorale, si possono eseguire due tipi di osteotomia:

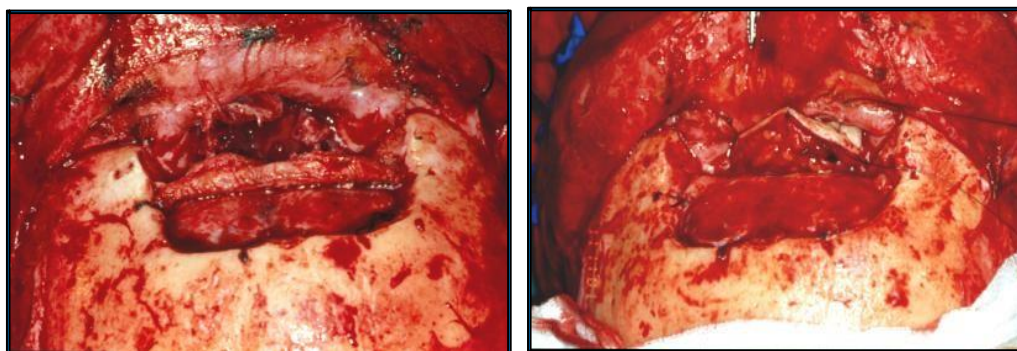
**Tipo A** – Osteotomia del segmento fronto-nasale, con successiva rimozione della parete posteriore del seno frontale. Questa procedura è indicata se il tumore invade la parete posteriore del frontale. Dopo la dissezione della parete posteriore sotto visione diretta, vengono attentamente rimossi i contorni scheletrici esterni, lasciando un sufficiente margine di sicurezza dai limiti tumorali.

**Tipo B** – Osteotomia in un unico tempo del segmento frontonasale, inclusa la parete posteriore del seno frontale. Questa procedura è indicata per i tumori che non coinvolgono la parete posteriore o che presentano una estensione intracranica voluminosa, per cui si rende necessario un ampio accesso. I limiti dell'osteotomia

possono essere così estesi cranialmente e lateralmente. Inoltre, essa è indicata nei casi in cui la parete posteriore non sia coinvolta e il tumore sia confinato ai piani sfenoidali e clivali.



*Approccio sub-cranico anteriore tipo A, tipo B*



*Allestimento di sportello frontale e rimozione radicale di tumore naso etmoidale.*



#### **4. Tecnica chirurgica endoscopica**

La chirurgia endoscopica è nata negli anni '70 per il trattamento della patologia flogistica naso-sinusale. Le sue caratteristiche di microinvasività e di ottimizzazione dell'immagine del campo chirurgico (visione angolare fino a 70°) hanno portato questa tecnica ad essere considerata come la prima scelta chirurgica per il trattamento della patologia flogistica naso-sinusale. L'evoluzione dell'abilità chirurgica e delle strumentazioni dedicate hanno permesso la sua applicazione negli anni '80 e '90, non solo alla patologia neoplastica benigna naso-sinusale (papillomi invertiti, angiofibromi giovanili) ma anche alla patologia del basicranio (plastica durale per le fistole rino-liquorali e trattamento della patologia sellare). Nella seconda metà degli anni '90, l'ulteriore sviluppo tecnologico (strumenti motorizzati, in particolare trapani intranasali, ottiche a 45° e strumenti a doppia angolazione) insieme alla accresciuta esperienza chirurgica, hanno portato ad un crescente ampliamento dei campi d'applicazione di queste tecniche.

Negli ultimi 15 anni, infatti, grazie al miglioramento della tecnica chirurgica, all'evoluzione tecnologica sia in ambito chirurgico che radiologico e all'introduzione della neuronavigazione intraoperatoria, è stato possibile estendere le indicazioni all'utilizzo di questo approccio ,previa accurata selezione dei candidati, alla patologia maligna rino-sinusale.

Le possibili applicazioni della tecnica endoscopica endonasale in ambito oncologico sono differenti: a scopo curativo, in associazione o meno al trattamento chemioradioterapico, in pazienti con malattia chirurgicamente resecabile, come chirurgia di salvataggio nelle recidive di neoplasie (anche nei tumori del rinofaringe), come trattamento palliativo nei casi in cui il fine ultimo sia quello di migliorare la qualità di vita residua del paziente. I vantaggi della chirurgia endoscopica risiedono nell'ottima visualizzazione del campo operatorio, del tumore e dei suoi limiti, senza bisogno di incisioni cutanee esterne; nella riduzione del dolore post-operatorio, della morbilità e della degenza post-operatoria; nell'evitare le retrazioni del parenchima cerebrale necessarie negli interventi craniotomici. Tra gli svantaggi possiamo annoverare il bisogno di strumentazione dedicate, un trend di apprendimento relativamente lungo, la necessità di strumentazioni dedicate e all'avanguardia, la necessità di un equipe chirurgica adeguatamente formata. La rimozione non in monoblocco, per anni considerato un limite di questa tecnica, come è stato ampiamente dimostrato in letteratura, non inficia la radicalità chirurgica e gli outcome a lungo

termine.

Attualmente la chirurgia endoscopica è controindicata quando vi sia estensione laterale della lesione oltre il tetto dell'orbita, una massiva invasione dell'encefalo, una massiva infiltrazione delle vie lacrimali, l'infiltrazione cutanea, l'infiltrazione della parete anteriore o della porzione laterale del seno frontale, delle pareti ossee del seno mascellare ad eccezione della parete mediale, del palato duro o delle ossa nasali. Altri casi in cui è necessaria una tecnica chirurgica transfacciale, transcraniofacciale o combinata sono quelli in cui sia necessaria l'exenteratio orbitae, in cui sia evidente una invasione del parenchima cerebrale o sia riscontrato il coinvolgimento della dura madre lateralmente al nervo ottico. Si considerano limiti relativi alla chirurgia endoscopica con fini curativi: l'invasione vascolare (ICA, seno cavernoso), del chiasma ottico o della fossa cranica posteriore. Per la valutazione di tali limiti e una corretta la programmazione chirurgica è essenziale un accurato esame endoscopico nasale, seguito dallo studio TC e RM del massiccio facciale e del basicranio ed una caratterizzazione istologica della neoplasia.

Le possibili complicanze della chirurgia endoscopica comprendono: sepsi, meningiti, ascesso cerebrale, pneumoencefalo, meningocele, meningoencefalocele, lesione dei nervi cranici, ematoma retrorbitario, enfisema periorbitario, epifora, lesione del nervo ottico e dei muscoli extraoculari, emorragie dei rami dell'arteria carotide interna, epistassi dopo rimozione dei tamponi nasali, sinechie turbinoseptali e rinite crostosa, fistola rinoliquorale.

## **5. Approccio endoscopico esteso (EEA)**

Con questa tecnica, codificata e standardizzata nelle Scuole di Varese e Brescia, è possibile resecare le neoformazioni maligne nasosinusalì nel rispetto dei criteri classici di radicalità oncologica (margini indenni). Inizialmente utilizzata per l'asportazione in monoblocco per via nasale o trans-orale di tumori etmoidali in stadio iniziale T1, T2 nell'ultimo decennio è stata applicata con successo al trattamento di casi selezionati anche in stadio T3, T4a e T4b. Diversi sono stati i fattori che hanno contribuito a questa ulteriore espansione: l'utilizzo di uno strumentario endoscopico innovativo (trapani intranasali a stelo lungo, sistemi innovativi di lavaggio delle ottiche, strumenti neuronavigati), la dotazione di strumenti motorizzati curvi e ferri a doppia curvatura per la gestione della regione frontale, la cavitazione della lesione con controllo dei margini di inserzione tumorale, lo sdoganamento della rimozione con tecnica a "piecemeal" (cioè scomposizione della lesione e delle strutture anatomiche circostanti in frammenti asportabili dalle fosse nasali) , l'esecuzione di esame estemporaneo dei margini

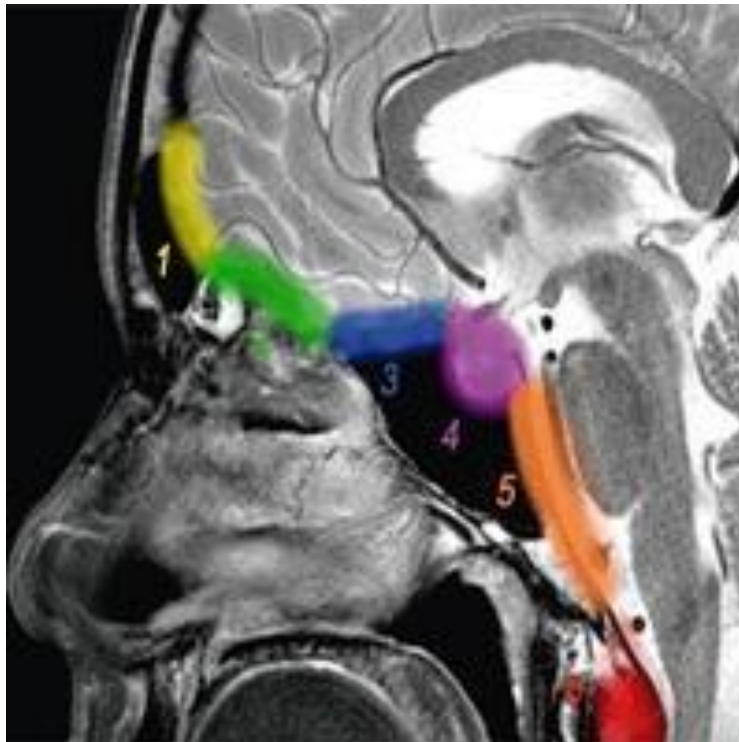
intraoperatorio, acquisizione di una sempre maggiore manualità nell'uso dello strumentario endoscopico e la standardizzazione della "tecnica a quattro mani" che, attraverso un miglior controllo del sanguinamento intraoperatorio, ha consentito al contempo una più precisa resezione tumorale con conseguente minor rischio di complicanze intraoperatorie ed una notevole riduzione dei tempi chirurgici

La resezione en-bloc può essere ottenuta solo in tumori di piccole dimensioni: solitamente, infatti, è necessario praticare un debulking della lesione tumorale per meglio definire i possibili siti di origine della lesione e per identificare i reperi anatomici fondamentali per la chirurgia endoscopica. Successivamente viene eseguita una dissezione sottoperiostale del complesso setto-etmoido-sfenoidale a partire dalla parete mediale del mascellare fino a raggiungere lo sfenoide. Superiormente la dissezione viene portata a livello della fovea etmoidale e del piatto cribriforme sacrificando i fili olfattori. Medialmente è opportuno resecare la mucosa del setto nasale. Posteriormente, incidendo la mucosa che riveste la parete anteriore dello sfenoide, si ha il rilasciamento della mucosa che include il carcinoma. Il pezzo chirurgico viene dunque rimosso per via transnasale. Multipli frammenti biotici dei margini chirurgici vengono inviati ad esame istologico estemporaneo. Una volta ultimato lo scollamento il monoblocco ottenuto viene estratto per via transnasale o transorale.

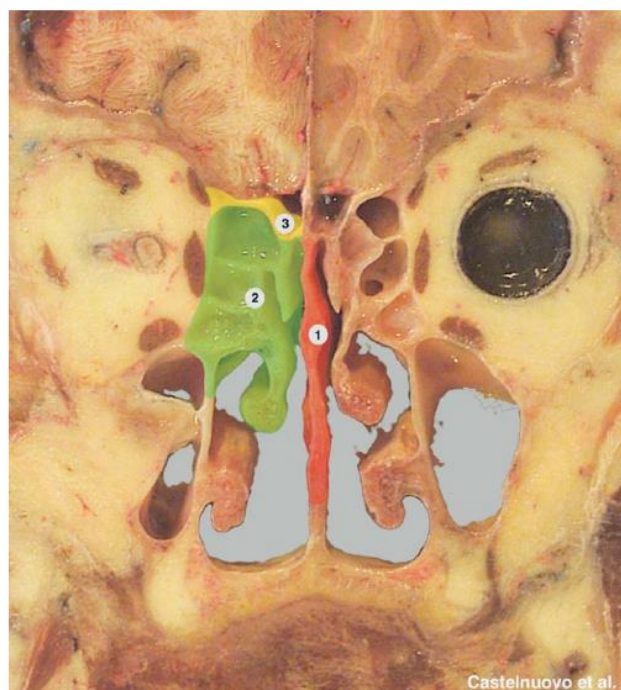
Quindi si esegue la dissezione subperiosteale dello strato mucosale in margini sani, dalla periferia al tumore, rimuovendo in blocco, e mantenendo lo stesso piano di dissezione, anche le cellette etmoidali, i turbinati superiore e medio. Si espongono quindi la lamina cribrosa, la papiracea, la parete laterale del naso ed il setto nasale. In questo modo si ottiene la dissezione centripeta anteroposteriore di un unico lembo muco-periosteale contenente il tessuto patologico. A seconda del tipo istologico e dell'estensione della lesione, devono essere inclusi nella resezione l'etmoide controlaterale e il setto. La diagnosi di neuroblastoma olfattorio, ad esempio, richiede l'asportazione della dura o del bulbo olfattorio a causa della sua alta propensione alla diffusione lungo i filuzzi olfattori.

Si giunge dunque ad un'esposizione della dura madre della fossa cranica anteriore e della periorbita. Successivamente si esegue l'asportazione del box osseo comprendente la lamina papiracea, il tetto etmoidale, la lamina cribra, il setto e la parete mediale del mascellare. Ove necessario si può rimuovere la base cranica anteriore in toto assieme alla dura madre (Craniectomia endoscopica o in inglese Endoscopic Craniectomy Resection). Vengono effettuate biopsie multiple a livello della dura madre e della

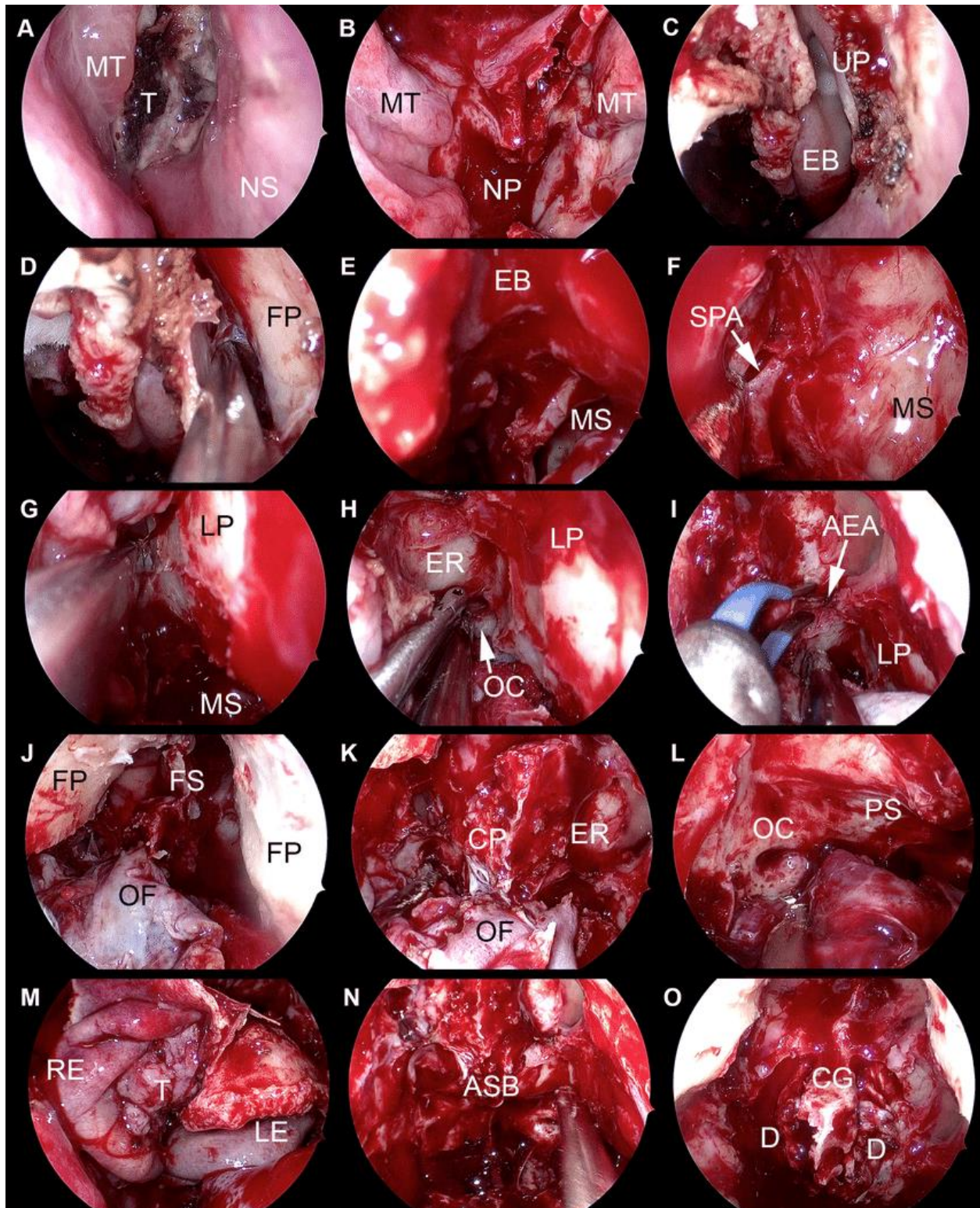
periorbita ed in particolare a livello della sede di contatto della neoplasia. In assenza di coinvolgimento di tali strutture il tempo demolitivo può considerarsi ultimato e si procede quindi a quello di ricostruzione del basicranio anteriore. Qualora invece sia presente un microfocolaio di infiltrazione neoplastica si procede all'ampliamento dell'asportazione della periorbita o della dura madre fino radicalizzazione completa della malattia. Infine, in presenza all'atto della resezione durale di una franca invasione intradurale o cerebrale è necessario cambiare il tipo di approccio chirurgico propendendo per la classica tecnica chirurgica di resezione craniofaciale.



*RMN encefalo in proiezione sagittale mostra area del basicranio aggredibile mediante tecnica endoscopica transnasale: 1= seno frontale; 2= planum etmoidale; 3,4,5=sfenoide; 6=rinofaringe.*



*Modello di dissezione anatomica della sezione coronale. La tecnica centripeta multistrato inizia con la rimozione in monoblocco del labirinto etmoidale. Se necessario, le fasi successive comprendono la rimozione del setto, della lamina papiracea, della lamina cribrosa e del tetto etmoidale. Nel caso in cui la periorbita o la dura madre siano stati infiltrati focalmente saranno soggette a rimozione, con successiva ricostruzione della base cranica (1) Setto nasale; (2) etmoide e (3) tetto etmoidale, tetto e lamina cribrosa. (Immagine tratta da Castelnuovo et al 2006 Endoscopic Endonasal Approaches for Malignant Tumours Involving the Skull Base)*



*Fasi principali della resezione endoscopica con craniectomia transnasale per un adenocarcinoma di tipo intestinale cT3 (pT4b) della fessura olfattiva destra dal debulking del tumore all'esposizione durale*

**a.** Debulking del tumore. **b** Settotomia totale. **c-h** Resezione centripeta sinistra. **i** Cauterizzazione dell'arteria etmoidale anteriore (AEA) sinistra. **j** Sinusotomia frontale di tipo Draf III. **k, l** Resezione della fessura olfattiva (OF) ed esposizione del planum sphenoidale (PS). **m** Il tumore (T) circondato dai compartimenti etmoidali sinistro (LE) e destro (RE) viene resecato in maniera centripeta. **n** Rimozione del pezzo operatorio ed esposizione della base cranica anteriore (ASB). **o** Rimozione delle lamine cribrose (CP) e del tetto etmoidale con esposizione della dura (D) e della crista galli (CG).

(Ferrari et. Al Journal of Neuro-Oncology <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03385-8> 2020)

## **6. Approccio combinato Cranioendoscopico (CEA)**

Per approcciare tumori maligni che infiltrano estesamente la dura madre e che abbiano anche una minima infiltrazione cerebrale senza edema cerebrale contiguo (T4a e T4b), è indicato un approccio combinato approccio trans-cranico a quello endoscopico (tecnica cranioendoscopica). Questa tecnica combina un classico approccio transcranico frontale con una tecnica centripeta endonasale. Tale approccio permette di circondare chirurgicamente la neoformazione e di asportarla in monoblocco senza eseguire le osteotomie transfacciali.

Viene eseguito dapprima un debulking della porzione intranasale della lesione, si esegue poi la cauterizzazione di entrambe le arterie sfenopalatine per poi procedere con la sezione del setto nasale attraverso una incisione verticale (anteriore e posteriore) e una orizzontale (parallela al pavimento nasale). La lamina papiracea viene dissezionata dalla periorbita da entrambi i lati. Il pavimento, la parete anteriore e il setto del seno sfenoidale sono successivamente resecati.

Nel tempo neurochirurgico viene eseguita una craniotomia frontale o in alternativa una craniotomia sub frontale. Con l'aiuto di un template frontale, viene eseguita un'osteotomia lungo il margine superiore del seno frontale; vengono rimossi un volet osseo comprendente la parete anteriore del seno frontale e il contorno supero mediale dell'orbita, la parete posteriore del seno frontale viene perforata. Dopo il suo confezionamento, la dura madre viene scollata da esso e si procede a legare il seno sagittale e la falce alla loro base, poi si prosegue per via intradurale retraendo i lobi frontali. Si asporta la porzione intracranica della neoplasia e con fresa aggressiva si delimita il profilo superiore del box osseo fronto-etmoido-sfenoidale. Una volta esposta la dura questa viene incisa in maniera trasversale e longitudinale da entrambi i lati lungo la congiunzione tra la lamina papiracea e il tetto dell'orbita, per controllare l'estensione intradurale della lesione.

A questo punto il neurochirurgo ed il chirurgo testa collo lavorano in parallelo. L'uso del microscopio dall'altro e dell'endoscopio dal basso permettono la rimozione transcranica del pezzo operatorio con un controllo a 360 gradi dei margini.

Le principali indicazioni per un approccio cranio-endoscopico sono un'infiltrazione massiva della dura o il suo coinvolgimento in prossimità della lamina papiracea, che richiede un'estensiva resezione durale molto lateralmente ai tetti orbitali. Un'altra indicazione all'approccio cranio-endoscopico è data dal contatto tra la lesione e il



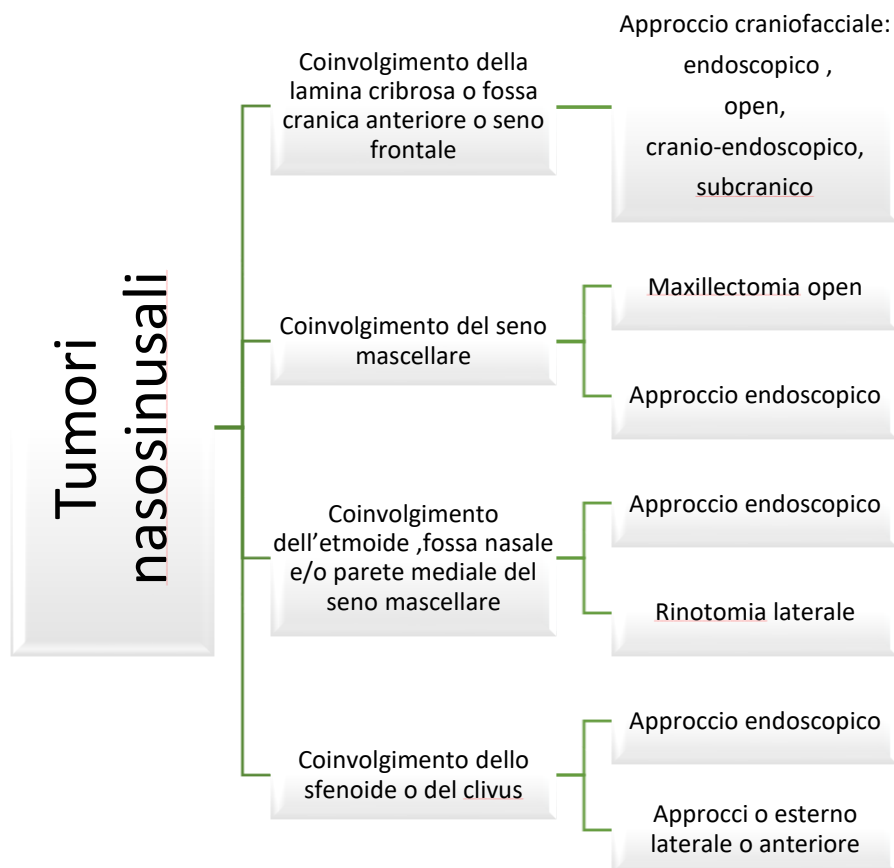
parenchima cerebrale, anche in caso di una possibile ma sempre limitata infiltrazione.

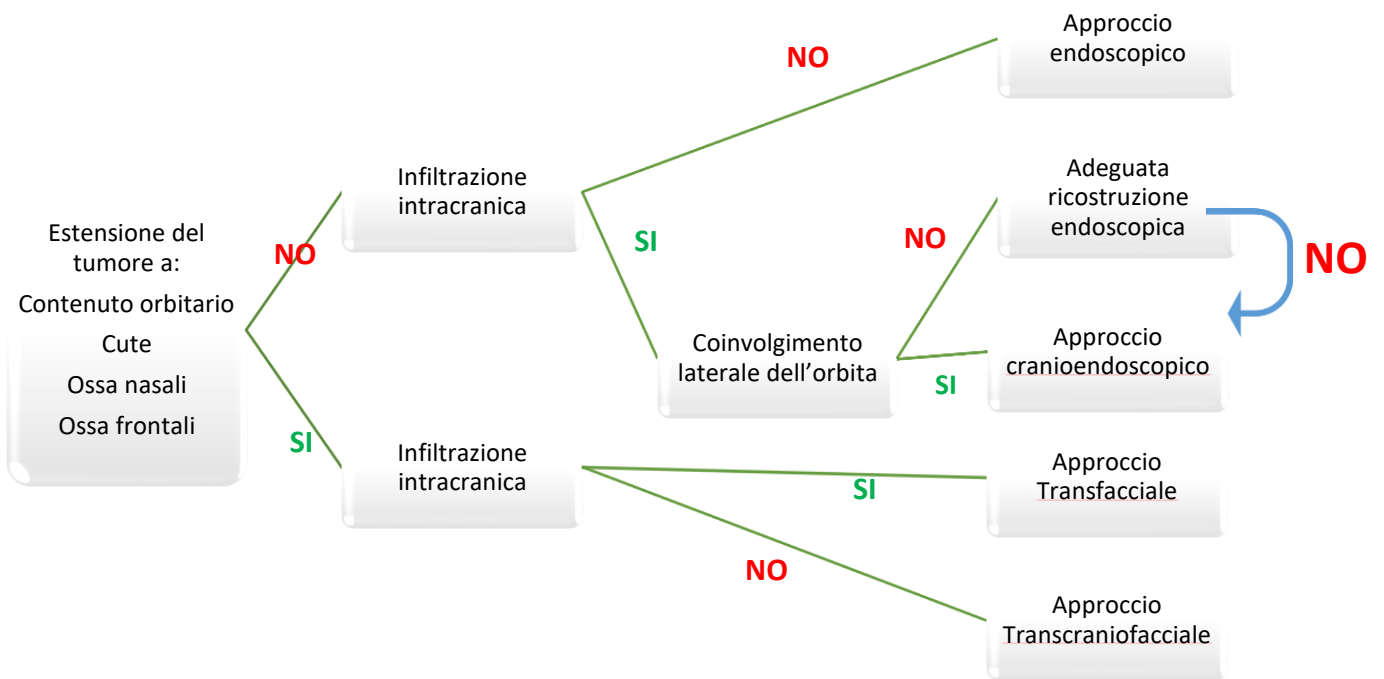
## **6. Indicazioni alla chirurgia trans-craniofacciale ed endoscopica**

Le attuali indicazioni per gli approcci open includono : infiltrazione della parete anteriore del seno frontale o coinvolgimento massivo del seno frontale; infiltrazione delle ossa nasali; coinvolgimento dei tessuti molli o della cute della faccia o della fronte; coinvolgimento delle pareti laterali, inferiori o anteriori del mascellare; coinvolgimento del palato; invasione delle vie lacrimali; estensione massiccia della fossa infratemporale; invasione del contenuto orbitario; coinvolgimento della dura sopra il tetto orbitale lateralmente alla linea medio-pupillare; necessità di ricostruzione microvascolare; encasement dell'arteria carotide interna; estensione massiva del tumore attraverso la dura e infiltrazione della falce , del seno sagittale e/o del parenchima cerebrale. L'interessamento durale focale può essere escisso e ricostruito per via endoscopica; tuttavia, un ampio interessamento durale, specialmente in prossimità del chiasma ottico o con estensione laterale, giustifica una resezione con approccio aperto e una ricostruzione adeguata. Altre indicazioni per gli approcci aperti sono le recidive in aree già sottoposte a precedenti interventi chirurgici o radioterapici che presentino anatomia e/o tessuto fibro-cicatriziale.

La combinazione dell'approccio transcranico o subcranico con altri approcci transfacciali o endoscopici è talvolta indicata per consentire una più ampia esposizione e una resezione in margini sani del tumore. I tumori che infiltrano le pareti orbitarie, la periorbita e che sconfinano nel contenuto orbitario anteriore (T4a) o nell'apice orbitario (T4b) richiedono anche un approccio open per effettuare l'exenteratio orbitae e la ricostruzione. I tumori che dal seno mascellare si estendono in sede intraorbitaria e intracranica possono richiedere un approccio combinato transcranico-transfacciale-transorbitale. L'estensione alla porzione laterale della base cranica anteriore, alla fossa media, pterigopalatina o alla fossa infratemporale può richiedere una combinazione con un approccio laterale pterionale/orbitale. Casi selezionati di tumori che coinvolgono la regione clivale inferiore, come grandi cordomi o condrosarcomi che originano nel clivus e si estendono superiormente al seno sfenoide, al planum sfenoidale e alla placca cribrosa, possono richiedere la resezione attraverso un approccio combinato sub-cranico e transmascellare o combinato transcranico ed endoscopico.

*Diagramma riassuntivo degli approcci chirurgici utilizzati nel trattamento dei tumori maligni del naso, dei seni paranasali con estensione al basicranio*





I limiti della chirurgia endoscopica sono rappresentati, come si evince dall'immagine di seguito riportata tratta dal lavoro di Castelnuovo e colleghi del 2006 da: ossa nasali, palato duro, encefalo, parete anteriore e posteriore del seno frontale, parete laterale del seno mascellare.

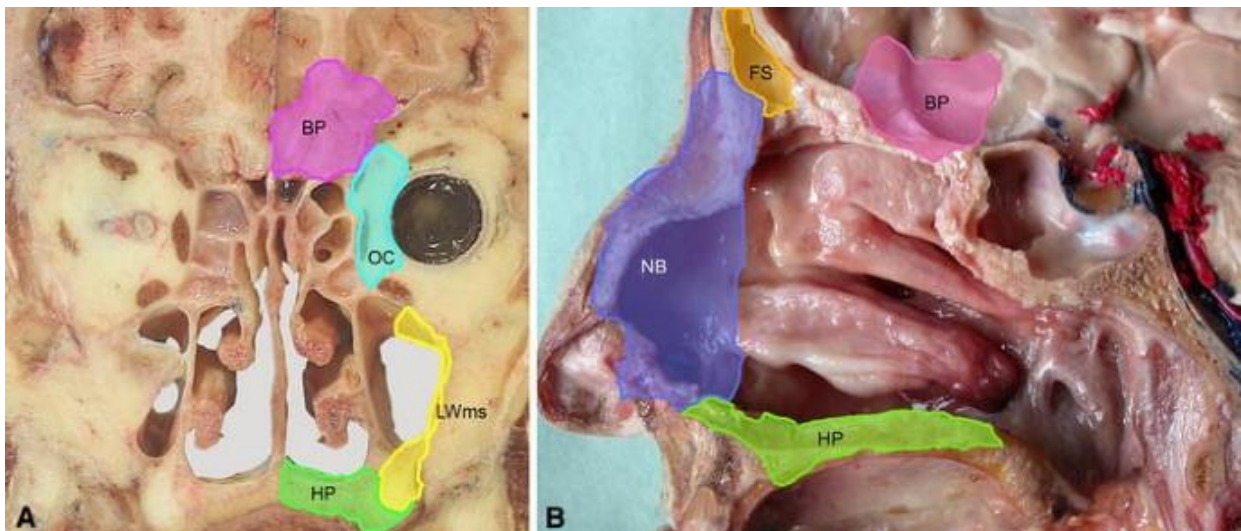


Tabella riassuntiva sulle indicazioni chirurgiche in base alla sede e all'estensione dei tumori maligni del naso e dei seni paranasali con estensione al basicranio.

<b>SEDE</b>	<b>APPROCCIO ENDOSCOPICO</b>	<b>APPROCCIO OPEN</b>	<b>INOPERABILE</b>
<b>SENO MASCELLARE</b>	Infiltrazione della parete mediale del seno mascellare o del pavimento orbitario	Infiltrazione della parete laterale o inferiore Infiltrazione dei tessuti molli o duri palatali	
<b>SENO SFENOIDALE</b>	Coinvolgimento della parete anteriore	Coinvolgimento del planum sfenoidale	Infiltrazione della parete posteriore o laterale Invasione del seno cavernoso Infiltrazione del chiasma ottico Infiltrazione dell'arteria carotide interna
<b>SENO FRONTALE</b>	Lesione confinata al seno frontale o nella sua porzione inferiore	Erosione della parete anteriore o posteriore Lesione che origina dalla porzione superiore o laterale del seno Coinvolgimento esteso del seno Infiltrazione della cute o del tessuto sottocutaneo	
<b>OSSO NASALE</b>		Infiltrazione delle ossa nasali	
<b>ORBITA</b>	Erosione della lamina papiracea Infiltrazione della periorbita e/o infiltrazione focale del grasso periorbitario	Invasione dei 2/3 anteriori dell'orbita Estensione laterale	Estensione all'apice orbitario
<b>DURA MADRE E ENCEFALO</b>	Infiltrazione durale focale Coinvolgimento del bulbo olfattorio Infiltrazione focale encefalo	Infiltrazione durale estesa lateralmente oltre il tetto orbitario o posteriormente al planum sfenoidale Infiltrazione cerebrale	Infiltrazione cerebrale massiva Invasione vascolare
<b>FOSSA INFRATEMPORALE E PTERIGOPALATINA</b>	Invasione della fossa pterigopalatina Coinvolgimento limitato della fossa infratemporale	Coinvolgimento massivo della fossa infratemporale Invasione dello spazio masticatorio o dello spazio parafaringeo	Infiltrazione dell'arteria carotide interna
<b>CUTE</b>		Infiltrazione cutanea	

# CAPITOLO IX

## CENNI DI RICOSTRUZIONE DELLA BASE CRANICA

### 1 Introduzione

Scopo primario della ricostruzione è di separare lo spazio intradurale da quello extradurale, prevenendo la comparsa di fistole liquorali, infezioni ascendenti e meningiti.

Il tipo di ricostruzione dipende ovviamente dall'approccio utilizzato e, nei casi di resezione cranio-facciale, questa può avvenire mediante l'impiego di lembi locali come il lembo di pericranio, il lembo di muscolo temporale.

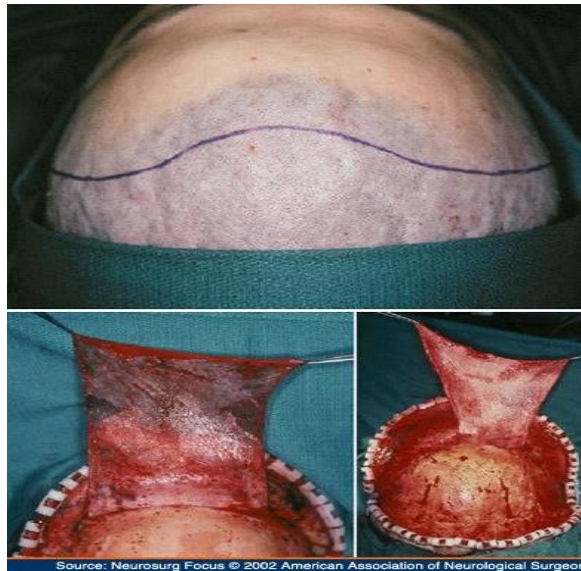
Tuttavia, vi sono condizioni (aree irradiate, esiti cicatriziali, infezioni, estese demolizioni) in cui i lembi liberi rappresentano la migliore scelta chirurgica in quanto presentano

una vascolarizzazione indipendente e possono essere adattati in maniera più accurata ai bordi dell'area da ricostruire.

### 2 Lembo di pericranio

La pietra miliare della ricostruzione della fossa cranica anteriore è il lembo vitale di pericranio. Di solito esso viene peduncolato sulle arterie sopraorbitarie e sopratrocleari. L'allestimento del lembo di pericranio viene effettuato nel primo tempo neurochirurgico dopo l'incisione coronale come precedentemente descritto. L'inclusione della galea assieme al pericranio assicura un apporto sanguigno più certo e più ricco e offre un vantaggio notevole soprattutto in quei pazienti già sottoposti a terapia radiante. Per mantenere la vitalità del lembo, è essenziale umidificarlo durante l'intervento, irrigando con soluzione fisiologica o coprendolo con una garza bagnata.

Il lembo di pericranio, a fine procedura, viene elevato al di sopra del bordo della craniotomia e adagiato sul pavimento della fossa cranica anteriore. Talvolta è necessario rimuovere un ulteriore piccolo nastro di osso lungo l'incisione osteotomica inferiore, per non schiacciare il lembo e non compromettere il peduncolo vascolare. La porzione distale, posizionata tra l'osso del basicranio e la dura che la sovrasta, può essere fissata con punti di sutura o ancorata con colla di fibrina.



**Figura 1:** *Allestimento del lembo di pericranio.*

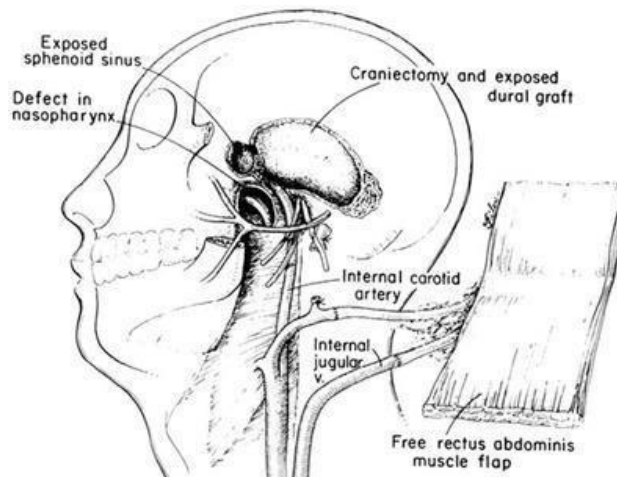
### **3 Lembo libero radiale dell'avambraccio**

Nelle ricostruzioni di demolizioni limitate, ma con geometria complessa, si richiede un tessuto sottile e facilmente plicabile. In questi casi è particolarmente indicato il lembo fascio-cutaneo radiale dell'avambraccio. Il lembo radiale dell'avambraccio viene elevato unitamente al suo peduncolo vascolare costituito dall'arteria radiale, dalle vene comitanti e dalla vena cefalica. I vantaggi di questo lembo sono rappresentati dalla possibilità di fornire tessuto sottile e facilmente plicabile cioè adattabile all'area da ricostruire che solitamente è geometricamente irregolare nonché di disporre di un peduncolo vascolare lungo ed di grosso calibro.

### **4 Lembo libero di retto dell'addome**

Il lembo libero di retto dell'addome è attualmente il lembo più usato nelle riparazioni di estese demolizioni del basicranio. Tra i vantaggi offerti ricordiamo: la lunghezza e la larghezza del lembo che può essere allestito, l'anatomia costante del peduncolo vascolare e la bassa morbidity del sito di prelievo.

L'apporto vascolare a questo lembo è fornito dall'arteria e vena epigastrica inferiore profonda, che penetrano il margine laterale del muscolo sotto la linea arcuata. Sebbene anche i vasi epigastrici superiori irrorino questo muscolo, i vasi epigastrici inferiori profondi sono più facilmente accessibili e più affidabili nel fornire l'apporto vascolare.



### **5 Lembo libero di grande dorsale e serrato anteriore**

Sia il lembo libero di grande dorsale che quello di serrato anteriore dovrebbero essere presi in considerazione come siti donatori, quando il difetto del basicranio da ricostruire sia particolarmente esteso o complesso. Sia presi singolarmente che in associazione, essi forniscono un ampio lembo muscolare ben vascularizzato e con un peduncolo vascolare lungo e affidabile.

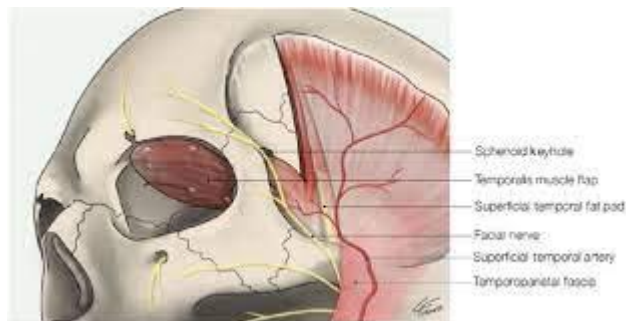
Il gran dorsale è un ampio muscolo che si inserisce sui processi spinosi delle vertebre toraciche e sulla cresta iliaca posteriore da un lato e che, dopo aver rivestito il tronco, si inserisce sulla parte posteriore dell'omero. Il suo apporto vascolo-nervoso è rappresentato dai vasi e dai nervi toracodorsali. I vasi originano dall'arteria sottoscapolare e confluiscono nella vena omonima. Sebbene partecipi alla adduzione e all'intrarotazione del braccio, teoricamente l'intero muscolo può essere utilizzato come lembo libero, con una minima compromissione della funzionalità della spalla.

Il serrato anteriore è un ampio muscolo che origina dal margine laterale delle prime 8 o 9 coste e che si inserisce nella faccia inferiore della scapola. La sua funzione è di stabilizzare la spalla durante i movimenti di rotazione. Per questo motivo, i 3-4 fasci superiori, con l'innervazione fornita dal nervo toracico lungo, dovrebbero essere risparmiati, qualora possibile, per evitare la "spalla alata". Il serrato anteriore è vascularizzato da rami trasversali dei vasi toraco-dorsali. Questi sono solitamente inclusi nel peduncolo vascolare per aumentarne la lunghezza. Il lembo di grande dorsale è frequentemente usato nella chirurgia ricostruttiva per la sua grande dimensione, la facilità di preparazione, la lunghezza, il calibro del peduncolo vascolare e la minima morbilità a carico del sito donatore. Queste caratteristiche lo rendono indicato soprattutto nelle ricostruzioni complesse che includono estese demolizioni del

basicranio, resezione ossea o cutanea in regione frontale. Il lembo di serrato anteriore condivide lo stesso lungo peduncolo vascolare del grande dorsale, e può perciò essere associato a questo, quando sia necessaria un'ampia estensione di muscolo vascolarizzato. Il lembo di serrato anteriore offre una minore superficie muscolare rispetto al grande dorsale, ma non ha l'ampia componente tendinea di quest'ultimo, cosa che lo rende adatto alla ricostruzione del cuoio capelluto.

## 6 Lembo di muscolo temporale

Il muscolo temporale riceve l'apporto vascolare dall'arteria temporale profonda che, come ramo della mascellare interna, si porta alla superficie profonda del muscolo lungo la base della grande ala dello sfenoide. Questo muscolo è molto utile, dato che può essere ruotato sul pavimento della fossa cranica anteriore, della fossa cranica media, nel rinofaringe o nella fossa infratemporale. Risulta particolarmente adatto ed utile nel colmare lo sfondato chirurgico nel caso in cui alla resezione cranio-facciale si debba associare una exenteratio orbitae. Durante la mobilizzazione del muscolo dalla fossa temporale, bisogna fare attenzione a scollare le due branche dell'arteria temporale profonda dal recesso dello sfenoide in cui sono accolte.

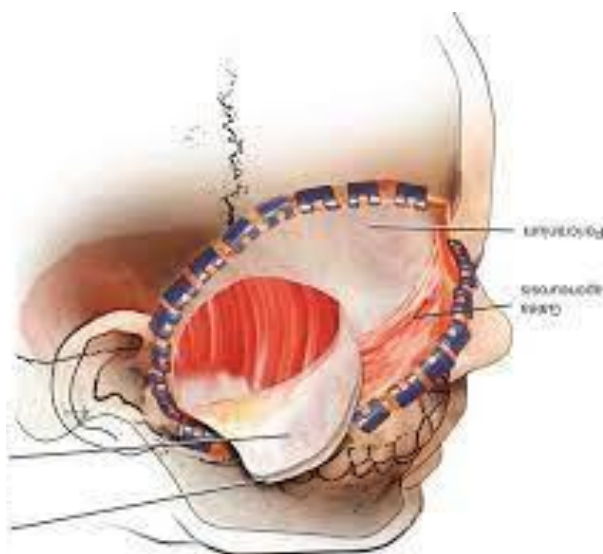
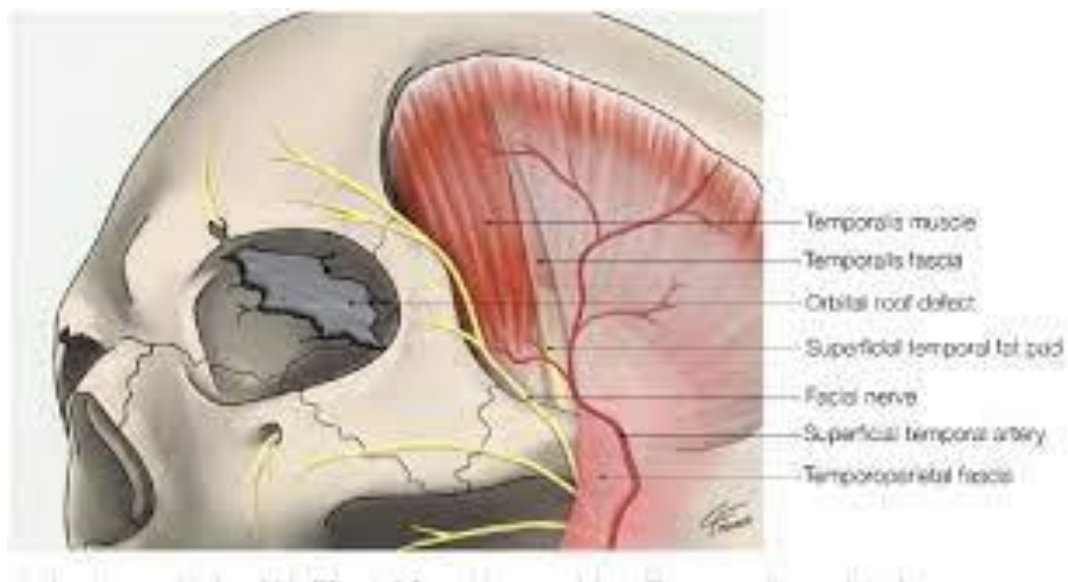


## 6 Fascia del temporale

La fascia temporale superficiale costituisce lo strato aponeurotico esterno che riveste il muscolo temporale. Dal punto di vista anatomico tale fascia prende parte al sistema muscolo aponeurotico superficiale (SMAS), estendendosi dall'arcata zigomatica sino alla linea temporale superiore e continuandosi in avanti con il muscolo frontale, in dietro con il muscolo occipitale, in alto con la galea e in basso con lo SMAS della regione facciale. La medesima vascolarizzazione spetta alla fascia profonda che è adagiata direttamente sul muscolo temporale. La fascia temporale superficiale è vascolarizzata dall'arteria temporale superficiale che si divide nei due rami anteriore e posteriore.



Questo lembo può essere agevolmente utilizzato negli approcci al basicranio anteriore per riparare deiscenze durali a livello del tetto dell'orbita, della lamina cribra dell'etmoide, del seno cavernoso, della parte alta del clivus, del seno sfenoidale. Esso fornisce, infatti, tessuto vascolarizzato ottimale per separare il comparto intracranico dai seni paranasali. Per l'uso della fascia nella fase di ricostruzione degli approcci anteriori al basicranio, qualora non sia stata utilizzata un'incisione coronale, si procede ad una incisione separata e verticale che, dall'apice dell'arcata zigomatica si estende superiormente per una lunghezza sufficiente a garantire il materiale necessario alla chiusura. Viceversa, quando sia stata usata un'incisione coronale, si possono salvare i  $\frac{3}{4}$  posteriori del lembo limitando la profondità dell'incisione sulla regione temporale a risparmiare la fascia temporale superficiale.

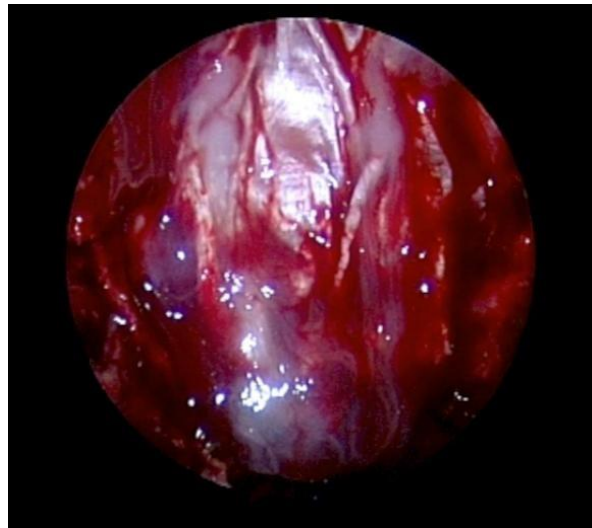
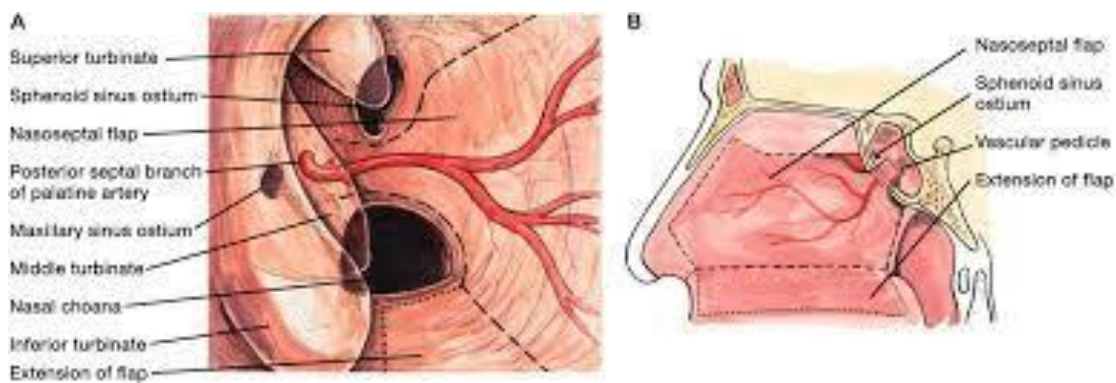


## **7 Ricostruzione endoscopica della base cranica anteriore**

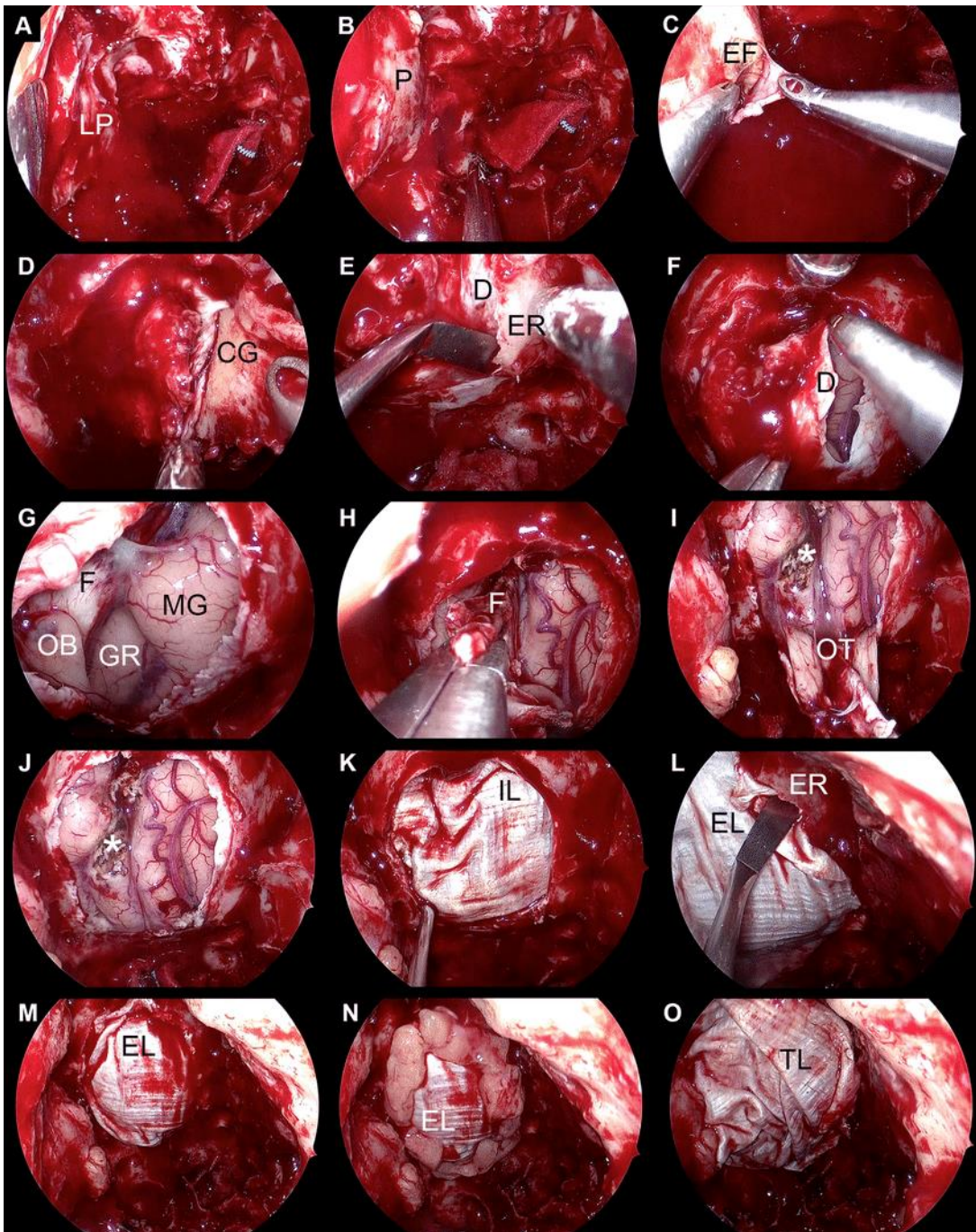
La fase ricostruttiva endoscopica ha come finalità quella di chiudere definitivamente i rapporti di continuità tra fossa cranica anteriore e fosse nasali. Negli anni sono state descritte molteplici tecniche che proponevano l'uso di innesti autologhi (confezionati utilizzando la fascia lata o la fascia temporale) posizionati con tecnica "under-lay" interponendo l'innesto libero tra la dura madre ed il basicranio o "over-lay" interponendo il lembo tra osso e mucosa nasosinusale in doppio o triplo strato. Negli anni è aumentato anche l'utilizzo di materiali alloigenici (tra cui la spugna di collagene assorbibile o il cemento di idrossiapatite, membrane di collagene di derivazione animale). La grande rivoluzione nella ricostruzione del basicranio si è realizzata poi nel 2006 con l'introduzione del lembo vascolarizzato di Hadad-Bassagasteguy che ha consentito di abbattere l'incidenza delle fistole rinoliquorali post-intervento per via endoscopica a meno del 5%. Trattandosi di un lembo vascolarizzato si è presto rivelato affidabile e robusto, di facile confezionamento, in grado di chiudere efficacemente brecce del basicranio di estensione ragguardevole sia in senso antero-posteriore, dalla lamina cribrosa alla giunzione cranio-cervicale, che orizzontale da un'orbita all'altra. Altro grande vantaggio è la resistenza durante il trattamento radiante adiuvante con una netta riduzione delle infezioni registrate nel periodo post-operatorio. Il lembo di Hadad-Bassagasteguy è costituito dal muco-pericondrio e muco-periostio del setto nasale ed è irrorato dalle arterie nasosettali, branche dell'arteria nasale posteriore a sua volta ramo terminale dell'arteria sfenopalatina. Terminata la resezione del tumore si può così eseguire la ricostruzione del difetto del basicranio con tecnica multilayer così come sperimentato per primi da Bizzoni e Villaret: una matrice di collagene viene posizionata come strato subdurale, segue uno strato aggiuntivo di grasso addominale o un innesto di fascia lata in posizione intra cranica extradurale ed infine si posiziona il lembo di Hadad-Bassagasteguy con eventuale applicazione di colla di fibrina. Da ultimo si esegue il tamponamento delle fosse nasali e a riguardo, in letteratura, si registrano varie possibilità, da tamponi nasali (Merocel) al catetere di Fooley lasciati in sede per almeno 2 o 3 giorni dopo l'intervento.

Più recentemente altri lembi vascolarizzati sono stati proposti in aggiunta o in sostituzione del lembo di Hadad-Bassagasteguy, qualora non effettuabile per la presenza

di tumori che interessano il setto, la fossa pterigopalatina e/o il rostro sfenoidale. Uno dei lembi disponibili per sostituire il lembo di Hadad-Bassagasteguy è il lembo muco-periostale di turbinato medio o inferiore noto anche come lembo endonasale laterale anteriore o posteriore (a seconda della localizzazione del peduncolo vascolare). La scelta di confezionare ed utilizzare questi lembi dipenderà dalla sede del difetto (ad esempio per la parete posteriore del seno frontale oppure per il basicranio anteriore sarà preferibile il lembo endonasale laterale anteriore) e dalla tipologia di chirurgia effettuata (necessità di un lembo a cerniera anteriore in casi di legatura dell'arteria sfenopalatina che preclude l'utilizzo del lembo nasosettale o di quello di turbinato medio basato sul peduncolo vascolare posteriore).



*Ricostruzione del basicranio anteriore con innesto multilayer di fascia lata prelavata dal tratto ileo-tibiale*



**Fasi principali della resezione endoscopica con craniectomia transnasale per un adenocarcinoma di tipo intestinale cT3 (pT4b) della fessura olfattiva destra -dalla resezione della parete orbitaria mediale destra alla ricostruzione della base cranica. **a-c** Resezione della lamina papyracea (LP) a causa della contiguità con il tumore e biopsia della periorbita (P) per esame estemporaneo. **d** Rimozione della crista galli (CG). **e** Dissezione epidurale prima dell'incisione durale. **f** Incisione della dura (D) controlaterale al tumore. **g** Esposizione del bulbo olfattivo sinistro (OB) e del lobo frontale. **h** Trasfezione della falx cerebri (F). **i** Esposizione delle vie olfattive (OT) e resezione subpiale (asterisco) dell'encefalo in contatto con tessuto sospetto di essere una componente intracranica del tumore precedentemente non rilevata. **j, k** Posizionamento dello strato intradurale (IL) prelevato dal tratto iliotibiale. **l, m** Posizionamento dello strato epidurale (EL) tra il primo innesto e i bordi ossei del difetto. **n, o** Posizionamento degli innesti di grasso e del terzo strato (TL). EF grasso extraconale, ER tetto etmoidale, GR giro retto, MG giro orbitale mediale. Ferrari et. Al Journal of Neuro-Oncology <https://doi.org/10.1007/s11060-019-03385-8> 2020)**

## 9. Riparazione endoscopica fistola liquorale

Tra le complicanze più frequenti del trattamento chirurgico dei tumori sino-nasali con coinvolgimento del basicranio si annoverano le fistole liquorali.

La diagnosi si basa sulla dimostrazione della rinoliquorea e sulla identificazione della sede della fistola.

Un paziente con rinorrea limpida e poco vischiosa e/o con meningiti ricorrente è molto sospetto. La conferma della rinoliquorea si avrà in prima istanza con il test alla B2 transferrina e TC e RMN sveleranno la sede della fistola iatrogena che deve essere trattata per via endoscopica o con tecnica open per via intracranica.

In quest'ultimo caso si raggiunge dall'alto la fistola dopo aver eseguito una osteotomia coronale e, dopo aver scostato delicatamente i lobi frontali, si individua il tetto etmoidale. L'accesso endoscopico alla base cranica anteriore si realizza attraverso un endoscopio rigido con ottica 0°. Il paziente viene anestetizzato e il piano su cui giace è orientato a 20° anti-Trendelenburg.

La sede del difetto viene individuata con l'ausilio di fluoresceina e previa esposizione del piano osseo e della dura madre.

Possiamo ricorrere a vari approcci endoscopici transnasali per riparare la fistola:

- approccio parasettale al bulbo olfattorio: seguendo la guida offerta dal setto nasale si raggiungere superiormente il bulbo olfattorio, la dissezione della mucosa permette di esporre il difetto osseo e l'erniazione durale a livello dei fili olfattori;
- approccio parasettale con sfenoidectomia: si individua l'ostio del seno sfenoidale si effettua una sfenoidotomia anteriore rimuovendo la parete anteriore e il setto sfenoidale per avere libero accesso ed esplorare la cavità del seno sfenoidale. Questo approccio è particolarmente utile qualora il difetto si localizzi presso la parete posteriore del seno sfenoidale o il tetto sinusale;
- approccio transetmoidale: in questo caso è necessario esporre il tetto etmoidale per identificare il difetto;
- l'approccio transetmoidale-pterigoideo-sfenoidale è utile quando il difetto si localizza a livello della parete laterale del seno sfenoidale. Dopo aver eseguito una etmoido-sfenoidectomia e un'ampia antrotomia è possibile identificare la parete posteriore del mascellare e la base dei processi pterigoidei. È necessario coagulare l'arteria pterigopalatina per effettuare un drilling della parete anteriore del seno sfenoidale e delle lamine pterigoidee in modo da poter individuare la parete laterale del seno e la base cranica media.

La riparazione della fistola necessita di un innesto che può essere eterologo ( matrice di collagene di derivazione animale) oppure quando non vi siano controindicazioni di natura oncologica, possono essere utilizzati gli innesti autologhi :

- cartilagine e pericondrio del setto nasale che possono essere modellate secondo la forma e la dimensione del difetto da riparare;
- frammento osseo ricavato dal turbinato medio o dalla porzione posteriore del setto nasale;
- frammento di cartilagine dalla porzione più interna dell'orecchio (concha auris);
- grasso addominale per colmare cavità come seno sfenoidale e frontale.

Dopo aver allestito il graft la chiusura definitiva della fistola può essere realizzata mediante diverse tecniche:

- **overlay:** il graft viene fissato in posizione extracranica sull'osso. La mucosa nasale che circonda il difetto viene rimossa per consentire la massima aderenza del graft extracranico al difetto osseo;
- **combinata a doppio strato** di cui uno viene inserito in sede intracranica al di sotto tra l'osso e la dura madre e l'altro in posizione extracranica a coprire il gap osseo.
- **Combinata con 3 grafts o multilayer:** è caratterizzata da 3 strati di cui il primo inserito profondamente alla dura, il secondo tra l'osso e la dura madre e il terzo in posizione extracranica mediante tecnica overlay descritta precedentemente.
- **Obliterazione:** dopo aver rimosso tutta la mucosa sinusale, questo viene colmato con grasso prelevato dall'addome.

## CAPITOLO X

### ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI

Mentre quasi tutto è stato descritto ,anche nel dettaglio, circa le tecniche chirurgiche, pochi studi hanno approfondito il tema dei fattori prognostici ed i risultati a lungo termine. La rarità di questi tumori, la varietà dei tipi istologici, la piccola coorte di pazienti presentata negli studi scientifici e infine la mancanza di un'unica stadiazione abbracciata universalmente, ha reso difficile per molto tempo individuare con precisione i fattori prognostici più significativi.

Anche se la maggior parte delle casistiche inizialmente, avvalendosi di 30-60 casi, non permettevano indagini statistiche di grande rilievo, è pur vero che già negli studi iniziali, veniva più volte fatto riferimento ad alcuni fattori: istologia del tumore primario, stato dei margini di resezione e invasione intracranica. Più recenti sono invece le metanalisi che hanno permesso di confrontare i dati di migliaia di pazienti e di dedurre i fattori prognostici statisticamente significativi.

Per quanto riguarda l'istologia tutti sono concordi nell'affermare che l'estensione neuroblastoma ha una prognosi migliore rispetto al carcinoma indifferenziato SNUC e quello a differenziazione neuroendocrina SNEC . Bisogna però ricordare che, alcuni tipi istologici come il neuroblastoma olfattorio o il carcinoma adenoideocistico, necessitano di un lungo follow up, essendo possibile una recidiva di malattia anche dopo 10 anni dal trattamento del tumore primitivo.

In secondo luogo, l'importanza dei margini di resezione chirurgica esenti da possibili foci di infiltrazione carcinomatosa è ormai accettata universalmente, nonostante alcuni autori in passato non lo ritenessero un valore prognostico significativo in virtù probabilmente del trattamento adiuvante che solitamente accompagna la chirurgia di questi tumori.

Diverso è il caso dell'infiltrazione del tessuto cerebrale che costituisce, per tutti gli autori, un fattore prognostico altamente negativo .

L'estensione orbitaria del tumore è stata oggetto di disaccordi, annose discussioni e continue evoluzioni. Dapprima molti autori, incluso lo stesso Ketcham, propendevano per una chirurgia conservativa senza ricorrere all'exenteratio orbitae ma già 10 anni dopo si approssimava al problema in modo più aggressivo.

Successivamente il risparmio dell'orbita veniva riservato ai casi con infiltrazione della parete mediale dell'orbita senza coinvolgimento della periorbita o del grasso intraorbitario essendo questi ultimi fattori prognostici sensibilmente più negativi della sola infiltrazione della parete mediale dell'orbita. Inoltre, l'introduzione della tecnica chirurgica endoscopica, oltre che di piani di trattamento radioterapici modulabili, permette il risparmio dell'orbita nella maggior parte dei casi anche quando vi sia una infiltrazione iniziale del grasso orbitario.

Un altro punto da esaminare resta l'outcome dei pazienti che si sottopongono a trattamento multimodale con protocollo neoadiuvante radio-chemioterapico rispetto a quelli per cui vi è una indicazione chirurgica. È stato più volte sottolineato che la radioterapia neoadiuvante abbia un effetto sfavorevole sull'incidenza delle complicanze post-operatorie e per questo andrebbe riservata solo a pazienti selezionati o solo rispetto ad istotipi radiosensibili. La radioterapia post-operatoria o adiuvante, al contrario, ha dimostrato ottimi risultati soprattutto rispetto all'intervallo libero da malattia.

Abbiamo dunque messo in evidenza i fattori prognostici più importanti e più discussi in letteratura ma ve ne sono molti altri potenzialmente implicati nella prognosi che possono essere raggruppati in tre categorie: fattori relativi al paziente; insiti nella neoplasia e legati alla terapia.



## CAPITOLO XI

### FOLLOW UP DEI TUMORI MALIGNI DEISENI PARANASALI CON ESTENSIONE AL BASICRANIO

#### 1 Introduzione

Nel follow up delle neoplasie rino-sinusalì l'obiettivo della diagnostica per immagini è quello di identificare le complicanze, precoci o tardive, del trattamento e la persistenza o la recidiva di malattia.

La strategia del follow up, nei pazienti trattati per neoplasia maligna nasosinusale, deve tenere conto di alcuni importanti elementi:

- l'incidenza di metastasi linfonodali è tendenzialmente bassa;
- la probabilità di diffusione sistemica è discreta e correlata all'aggressività biologica dell'istotipo ( metastasi più precoci nel carcinoma squamocellulare, lenta diffusione neoplastica perineurale del carcinoma adenoidocistico);
- l'esame clinico endoscopico consente di identificare recidive macroscopiche di malattia localizzate nella regione sino nasale ma non quelle che ricorrono più profondamente se non quando voluminose o sintomatiche quindi in fase avanzata.
- Oltre al controllo clinico, seppur regolare ogni 3 mesi nei primi due anni, è necessario integrare il follow up con indagini radiologiche

#### 2 Complicanze post-operatorie

I problemi clinici del periodo post-operatorio immediato e intermedio risultano ovviamente condizionati dal tipo di chirurgia impiegata, dall'estensione della demolizione, dalla combinazione con l'approccio cranio facciale e dal tipo di ricostruzione effettuata.

Alcune complicanze anche gravi si manifestano precocemente nel periodo perioperatorio e necessitano di una pronta diagnosi per una rapida risoluzione: edema o emorragie cerebrali, rinoliquorrea, pneumoencefalo, tromboflebite, sovrainfezione meningite, esoftalmo, ematoma retrobulbare etc...

Solitamente è indicato l'esame Tomografico in prima istanza in quanto fornisce un primo inquadramento diagnostico ed è eseguibile, anche se il paziente è scarsamente collaborante.

Una indagine RMN è invece più indicata nel sospetto di lesione del tronco encefalico o quando vi sia la necessità di precisare l'estensione di una trombosi venosa.

Tardivamente invece si possono rilevare complicanze flogistiche come il mucocele causato da aderenze che ostruiscono il deflusso sinusale a livello frontale e la sinusite cronica.

La comparsa del trisma è una evenienza comune nei pazienti che sono stati sottoposti anche a trattamento radiante e ,soprattutto se ingravescente, potrebbe sottendere una osteoradionecrosi mandibolare o una recidiva neoplastica che impongono dunque uno studio diagnostico più approfondito.

La comparsa di una tumefazione sottocutanea in regione cervicale o una neoformazione intranasale rilevabile durante l'esame endoscopico allo stesso modo dovrebbe essere indagato ,con una biopsia e poi con accertamento radiologico, nel sospetto di una recidiva di malattia.

### **3 Problemi della tecnica di studio**

Il trattamento chirurgico o combinato della regione rinosinusale può indurre delle alterazioni radiologiche che ne complicano l'interpretazione: variazioni della morfologia conseguenti alla resezione e alla ricostruzione chirurgica, reazione infiammatoria, danno attinico, alterazione di densità del segnale dei tessuti residui.

L'insieme di questi elementi riduce significativamente le differenze tra l'eventuale recidiva neoplastica e le strutture circostanti.

È, dunque, da ritenere presupposto indispensabile all'interpretazione, sia della TC sia della RM, la conoscenza di alcuni elementi:

- istotipo e estensione della neoplasia trattata
- modalità del trattamento
- intervento chirurgico
- tipo di ricostruzione
- aree a rischio individuate in sede intraoperatoria
- quadro clinico
- decorso post trattamento ed eventuali complicanze

Ad ogni modo, la maggiore risoluzione di contrasto RM massimizza la possibilità di discriminare una eventuale recidiva dalle alterazioni post trattamento.

Una strategia di studio che preveda un esame di base a quattro mesi dal trattamento e un follow up con cadenza di quattro-sei mesi per i primi due anni garantisce un'elevata sensibilità nel controllo della malattia lororegionale e a distanza.

#### **4 Alterazioni post-chirurgiche**

In linea generale si devono considerare tre principali alterazioni determinate dalla chirurgia: resezione, ricostruzione e reattività tissutale.

##### **4.1 La resezione**

Tra questi elementi, è quella maggiormente prevedibile in quanto precisata direttamente dal resoconto dell'intervento chirurgico. Nell'ambito di ciascuna modalità di resezione c'è un grado discreto di variabilità nella demolizione correlato soprattutto alla particolare estensione della neoplasia.

È opportuno, pertanto, sapere che in una etmoido-maxillectomia la lamina papiracea può essere stata totalmente rimossa perché a contatto con la neoplasia per cui i successivi controlli radiologici possono evidenziare un collasso del grasso orbitario verso la cavità nasale residua. Nei casi in cui sia necessario effettuare sportelli ossei in regione frontale, ricostruire l'orbita con supporti in titanio e utilizzare in generale mezzi di sintesi, è ovvio che il segnale soprattutto in RMN può essere alterato.

##### **4.2 La ricostruzione**

Nelle demolizioni particolarmente ampie, quali la resezione cranio facciale, che richiedono una ricostruzione della base cranica la valutazione radiologica nel corso del follow-up deve tener conto della modalità di ricostruzione impiegata nella separazione tra splancnocranio e neurocranio che si avvale a seconda dei casi della ricostruzione multilayer, dei lembi di pericranio o anche di lembi microvascolari. Nei casi che richiedono una maxillectomia totale la ricostruzione viene affidata solitamente al lembo peduncolato di muscolo temporale o a lembi liberi ossei, osteomuscolari o di volume che alterano sensibilmente l'anatomia locale e che nel corso dei mesi vanno incontro ad atrofia e reazione cicatriziale. Questi elementi rappresentano, probabilmente, gli aspetti più complessi nella interpretazione dell'esame radiologico nel follow up dei tumori della regione sinonasale con estensione al basicranio.

### **4.3 L'aspetto TC e RM del complesso meningo-gaeale**

Nei casi in cui vi sia una infiltrazione durale, si esegue per via craniotomica o endoscopica, una resezione durale e la sua sostituzione mediante materiale omologo come la fascia lata o eterologo come i sostituti durali. La ricostruzione della base cranica si completa inoltre con lembo di galea/pericranio , con gli altri così come previsto nella ricostruzione multilayer o con lembi liberi di volume.

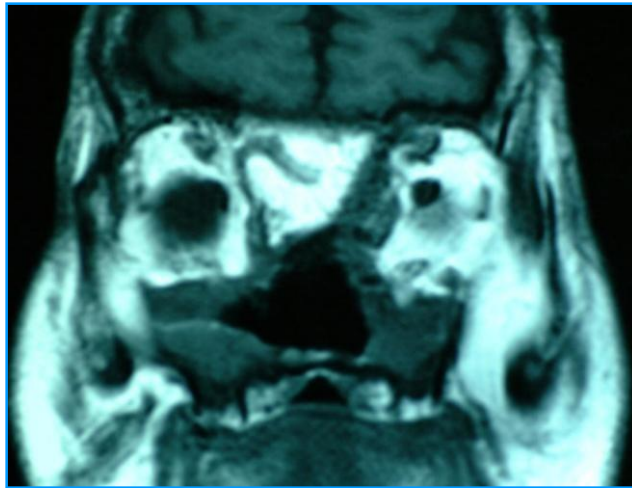
Nel periodo immediato post-operatorio è normale rilevare una discreta raccolta idro-aerea extradurale e una piccola raccolta gassosa intradurale, viceversa un pneumoencefalo in tensione può richiedere la decompressione chirurgica. Particolare attenzione deve essere posta nell'immediato post-operatorio ai pazienti che hanno subito un intervento transcranico dove allo spatolamento dei lobi frontali possono susseguire edema e contusioni cerebrali. Nei controlli a distanza l'aspetto del complessomeningo-galeale è caratterizzato soprattutto da una placca dello spessore tra i 3 e 5 mm , con enhancement sia alla TC sia alla RM dopo somministrazione di mdc e che verosimilmente è legato a una reazione infiammatoria cronica, a una ipertrofia e all'ipervascolarizzazione durale. L'esame più accurato per lo studio di questa area anatomica è la RMN nelle sequenze T2 pesate e nelle proiezioni sagittali ove sono dimostrati dettagliatamente l'estensione del complesso meningo-galeale , i suoi punti di raccordo con la dura nativa e i rapporti con la cavità nasale residua.

### **4.4 L'aspetto TC e RM dei lembi muscolari e miocutanei**

La demolizione del mascellare può richiedere l'impiego di un lembo muscolare o miocutaneo nella fase di ricostruzione. Generalmente si utilizza il muscolo temporale, riconoscibile per due elementi:

- l'aponeurosi che ne rappresenta la direttrice è densa alla TC e notevolmente ipointensa alla RM;
- la struttura a ventaglio dei fasci muscolari si modifica progressivamente nel tempo per l'ipertrofia con incremento della componente adiposa che separa i diversi fasci.

Nei lembi miocutanei gli elementi caratteristici sono rappresentati dalla cute stessa e dal grosso sottocutaneo che hanno segnale tipico sia alla TC sia alla RM.



**Figura 16:** *Si evidenzia limbo di radiale con peduncolo vascolare.*

#### **4.5 La reazione cicatriziale**

In seguito ad interventi demolitivi sul naso e sui seni paranasali non è raro, nel corso del follow-up, rilevare un ispessimento polipoide con enhancement superficiale che può essere sospetto per recidiva di malattia; in questi casi, nonostante la RMN abbia una migliore risoluzione di contrasto, a volte non consente di discriminare in maniera univoca la recidiva neoplastica dalla reazione iperplastica della mucosa del seno paranasale. Per tale motivo è spesso necessario ricorrere ad un esame clinico endoscopico diretto e un prelievo biotico.

A distanza di mesi dal trattamento chirurgico è anche possibile che la reazione cicatriziale comporti l'ostruzione del dotto naso-lacrimale, dell'ostio del seno frontale o del seno mascellare causando la comparsa di mucoceli. Normalmente questi si localizzano nella regione frontale e tendono ad erodere le pareti della cavità orbitaria causando un progressivo esoftalmo; i mucoceli sono facilmente riconoscibili radiologicamente in quanto sono omogeneamente ipodensi alla TC.

Le alterazioni dell'osso sono frequenti e riconducibili sia alla resezione che alla flogosi cronica che determinano aumento di spessore e sclerosi con aree di riassorbimento e erosione parcellare. Mentre la semeiotica di queste modificazioni è ben codificata alla TC è opportuno sottolineare il loro aspetto alla RM: elementi tipici delle modificazioni infiammatorie delle pareti sinusali sono l'ispessimento della mucosa e della parete ossea, nella quale l'ipointensità del segnale non è omogenea per la presenza di aree di segnale intermedio associata a disomogeneità del tessuto adiposo contiguo, di intensità ridotta nelle sequenze T1.

## 5 Modificazioni tipiche post- attiniche

La radioterapia causa alterazioni diffuse dei tessuti compresi nel campo di irradiazione. Nelle settimane successive al trattamento è normale rilevare variazioni di densità (TC) e segnale (RM) del tessuto adiposo determinate dalla flogosi che si traducono in un aumento di spessore della componente stromale: ciò si riflette in una disomogeneità diffusa del grasso che appare attraversato da setti solidi. I muscoli masticatori (muscoli pterigoidei mediale e laterale, temporale e massetere) subiscono delle evidenti alterazioni caratterizzate dall'ispessimento, espressione di flogosi ed edema, con relativo enhancement post- contrastografico ma è sempre utile verificare che la normale tessitura in fasci del muscolo sia mantenuta in modo da escludere l'infiltrazione neoplastica.

La struttura dell'osso irradiato risulta anch'essa alterata in questa fase precoce, soprattutto nella sua componente midollare (se presente). Per tale ragione la RM risulta più sensibile nel dimostrare aree ipointense (T1) e iperintense (T2) che si correlano con l'edema del midollo osseo.

L'edema diffuso e l'aumento di spessore sono caratteristiche costanti della mucosa nel periodo post attinico precoce che presentano intenso enhancement superficiale in assenza di sostanziali alterazioni dello strato sottomucoso. Le alterazioni tissutali post-attiniche evolvono da questa fase di flogosi subacuta ad una fase di fibrosi.

A distanza di 6-7 mesi le variazioni più importanti consistono in una progressiva riduzione di volume dei muscoli masticatori che si retraggono e dal relativo aumento della componente adiposa. Le alterazioni a distanza del tessuto adiposo dipendono

, largamente, dall'entità del processo di fibrosi; in linea generale la densità TC permane non omogenea e più elevata, il segnale RM nelle sequenze T1 e T2 si riduce progressivamente. L'enhancement della superficie mucosa è meno elevato, mentre permangono identificabile una placca sottomucosa ipodensa e ipointensa il cui spessore è simmetrico. Se nel campo di irradiazione sono state comprese le ghiandole salivari maggiori, queste presentano caratteristiche di morfologia (riduzione simmetrica del volume) e struttura (iperdensità marcata ed omogenea dopo somministrazione di mdc

iodato, iperdensità in RM con mdc paramagnetico). L'assenza di saliva si traduce, infatti, in una struttura parenchimatosa e compatta del tessuto ghiandolare che si esprime clinicamente con iposcialia.

Un'attenzione particolare va posta alle modificazioni dell'encefalo secondarie alla radioterapia. Queste possono essere classificate in tre categorie in rapporto all'intervallo di tempo trascorso dal trattamento: acute, subacute e tardive.

Le reazioni acute, che si verificano in corso della terapia, sono determinate, probabilmente, da un danno dell'endotelio capillare e rottura della barriera emato-encefalica con risultante edema vasogeno (rispondente ai cortisonici).

Le alterazioni sub acute e tardive risultano invece, correlate a lesioni della sostanza bianca che possono variare o progredire dalla demielinizzazione alla necrosi con un quadro, in quest'ultima evenienza, di leucoencefalopatia diffusa necrotizzante.

Alla TC le alterazioni della sostanza bianca vanno dalla atrofia alla ipodensità diffusa o focale (necrosi da radiazione). L'incidenza di necrosi è tuttavia ridotta; si presenta con effetto massa, la somministrazione di mdc può determinare notevole enhancement, rendendo problematico escludere la recidiva neoplastica. La RM è certamente, più sensibile nell'individuare anche le più piccole alterazioni della sostanza bianca, soprattutto in sede periventricolare.

Queste risultano meglio dimostrate nelle sequenze T2 pesate sul piano coronale come minute lesioni focali iperintense; tali aree di demielinizzazione si differenziano dalle lesioni di origine vascolare (aterosclerotiche) perché distribuite secondo la topografia del campo di irradiazione (simmetriche, circoscritte). Come la TC, la RM non è invece specifica nel differenziare la necrosi cerebrale post attinica con effetto massa dalla recidiva neoplastica per cui può, in casi selezionati, essere necessario il ricorso alla biopsia stereotassica.

## **6 La recidiva neoplastica**

La probabilità di recidiva di un tumore del naso e dei seni paranasali è legata soprattutto a due fattori: l'istologia e l'estensione locale.

Hanno prognosi migliore, infatti, i pazienti con estensione neuroblastoma, carcinoma squamocellulare e carcinoma adenoidocistico. La sopravvivenza a 5 anni risulta significativamente minore nel caso di sarcoma, dei carcinomi scarsamente differenziati e del melanoma mucoso.

Per quanto riguarda le neoplasie etmoido-nasali il fattore discriminante non è costituito

tanto dall'erosione della barriera ossea (lamina cribra e foveola del pavimento della fossa cranica anteriore) quanto dall'infiltrazione della dura madre: questo rappresenta, infatti, elemento prognostico statisticamente significativo, mentre l'invasione cerebrale per alcuni autori non modifica ulteriormente la prognosi.

Nelle neoplasie maxillo-nasali, invece, l'invasione delle fosse infratemporale e pterigo-palatina e l'infiltrazione della cute della guancia costituiscono un elemento di rischio per recidiva locale e metastasi linfonodali.

Per quanto concerne l'infiltrazione dell'orbita, i dati della letteratura dimostrano che la probabilità di persistenza o recidiva neoplastica è significativa qualora la periorbita sia infiltrata soprattutto nella sua porzione posteriore. Per tale ragione non è attualmente ritenuta giustificata la resezione orbitaria con periorbita integra.

Nel considerare l'impiego dell'imaging nel follow up è utile distinguere due diversi scenari: la recidiva già accertata clinicamente e il controllo in paziente asintomatico. Nel primo caso il rilievo obiettivo e/o i sintomi consentono di focalizzare l'indagine sulla definizione dello sviluppo in profondità della lesione oltre che ad accertarne la volumetria e i limiti. In entrambe le situazioni cliniche uno degli elementi che maggiormente consente di differenziare la recidiva dalle normali alterazioni post-chirurgiche o attiniche consiste nell'accurato confronto con lo studio di base e le precedenti indagini diagnostiche. In particolar modo è da considerare sospetta l'imaging che dimostri un aumento di volume nelle aree da studiare dove al contrario ci si aspetterebbe una evoluzione fibrotica, atrofica o una sostituzione adiposa dei tessuti.

In presenza di immagini sospette per recidiva è chiaramente mandatorio l'accertamento bioptico o eventualmente una PET-TC.

Alcune considerazioni anatomico-chirurgiche, infine, consentono di focalizzare l'attenzione sull'analisi particolareggiata di aree maggiormente a rischio. Il carcinoma adenoidocistico ad esempio è caratterizzato da una frequente infiltrazione perineurale e da una crescita molto lenta pertanto i sintomi

neurologici sono tardivi, potendo comparire anche a distanza di anni. La RM, in questo caso, è l'indagine di scelta in quanto dimostra direttamente le alterazioni morfologiche (aumento di spessore) e strutturali (enhancement) ancor prima che vi sia erosione ed ampliamento di forami e fessure ossee.

Da ultimo è necessario considerare che la particolare struttura dell'osso frontale rende possibile la disseminazione intraossea o durale attraverso piccole vene prive di valvole



che connettono la diploe agli spazi durali. Una quota non marginale di recidive neoplastiche ossee o cerebrali adiacenti all'area di resezione possono in effetti svilupparsi con questa modalità.

# CAPITOLO XII

## MATERIALI E METODI

Viene riportata l'esperienza del reparto di Chirurgia Maxillo-Facciale del Policlinico Umberto I° di Roma nel trattamento delle patologie maligne sino-nasali.

Lo studio retrospettivo è stato condotto mediante la revisione dei dati raccolti relativi al periodo compreso tra il Gennaio 2000 e il Dicembre 2022.

Nello studio sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da patologia maligna del naso e dei seni paranasali con eventuale estensione al basicranio. Sono stati esclusi tutti i pazienti con patologia benigna, compresi quelli affetti da angiofibroma giovanile e papilloma invertito, e i pazienti affetti da cordoma del clivus e da carcinoma rinofaringeo. Sono stati esclusi inoltre tutti i record con un grado di incompletezza superiore al 50%, i casi di recidiva di malattia e i casi già trattati presso altre sedi, eccezion fatta per gli interventi biotici. Per ogni paziente è stata compilata una scheda ambulatoriale per la raccolta dei dati anamnestici, dell'obiettività clinica e dei referti radiologici.

La stadiazione è stata effettuata mediante studio TC e/o RMN con e senza m.d.c. e diagnosi istologica mediante biopsia. Per la stadiazione delle neoplasie epiteliali è stata applicata la classificazione TNM secondo UICC (Union for International Cancer Control) del 2010 prima e del 2017 poi; per i casi di neuroblastoma olfattorio è stato adottato lo staging di Kadish; per i tumori non epiteliali sono state applicate le relative Classificazioni secondo AJCC (American Joint Committee on Cancer).

La decisione terapeutica, basata sulle linee guida internazionali, è stata affidata ad un team multidisciplinare composto da oncologo, radioterapista, chirurgo, radiologo e anatomopatologo. Il trattamento multimodale dei tumori sino-nasali con estensione al basicranio è consistito in: trattamento neo-adiuvante (radioterapico, chemioterapico o combinato), trattamento chemioterapico esclusivo, intervento chirurgico (trancraniofacciale, endoscopico o combinato) e trattamento adiuvante (radioterapico o chemio-radioterapico). La tecnica endoscopica per il trattamento dei tumori maligni naso-sinusali è stata utilizzata a partire dal 2011, per tale motivo la popolazione generale è stata divisa in due sottogruppi temporali 2000-2010 e 2011-2020.

L'intervallo di tempo libero da malattia e la sopravvivenza sono state calcolate dalla data dell'intervento chirurgico o dalla data di fine trattamento esclusivo fino a quella dell'ultimo follow-up a disposizione. Il follow-up è stato effettuato per un periodo minimo di 24 mesi fino a un massimo di 120 mesi con una media di 58,28 mesi. Per i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico in particolar modo, è consistito in esame clinico e/o endoscopico ogni due settimane per il primo mese e mezzo e poi bimestrale per il primo anno, a scadenza trimestrale nei primi due anni e quadri-semestrale negli anni successivi fino al quinto. Successivamente il follow up è stato semestrale per i pazienti affetti da neuroblastoma olfattorio o carcinoma adenoidocistico, annuale per gli altri casi. Il follow-up radiologico della regione testa-collo è stato effettuato preferibilmente con RMN e in alcuni casi con TC con e senza mdc ogni 3-6 mesi per i primi due anni e poi a scadenza di 6-12 mesi per i successivi 3 anni. In alcuni casi lo studio del collo è stato effettuato anche con ecografia dei linfonodi del collo. La localizzazione di metastasi a distanza è stata valutata preferibilmente con Tc torace o Tc Total-body ogni 6 mesi per il primo anno e poi con scadenza annuale; in alcuni casi sono si è ricorso anche a RX torace e PET-TC total body.

L'analisi statistica dei dati ricavati è stata condotta con il supporto dell'Istituto di Statistica Medica dell'Università Sapienza di Roma e comprende test chi-quadro di Pearson e t-test; la sopravvivenza è stata calcolata attraverso l'analisi di Kaplan-Meier e i modelli di regressione di Cox.

Il nostro studio monoistituzionale ha l'obiettivo di analizzare la popolazione dei pazienti affetti da tumori maligni sino-nasali trattati presso il Policlinico Umberto I di Roma tra il 2000 e il 2020.

In particolar modo i pazienti verranno stratificati in base a stadio di malattia, tipizzazione istologica e iter terapeutico.

Verrà condotta un'analisi differenziata per i due sottogruppi temporali Gruppo 1:2000-2010 e Gruppo 2: 2011-2020. Verranno inoltre analizzati gli outcome chirurgici relativi agli approcci tradizionali ed endoscopici prendendo in esame l'incidenza di complicanze peri e post-operatorie.

Gli outcome oncologici analizzati includono l'incidenza di recidive locali o metastasi a distanza, la sopravvivenza globale a 2, 5, 10 anni ove possibile e l'intervallo libero da recidiva di malattia.

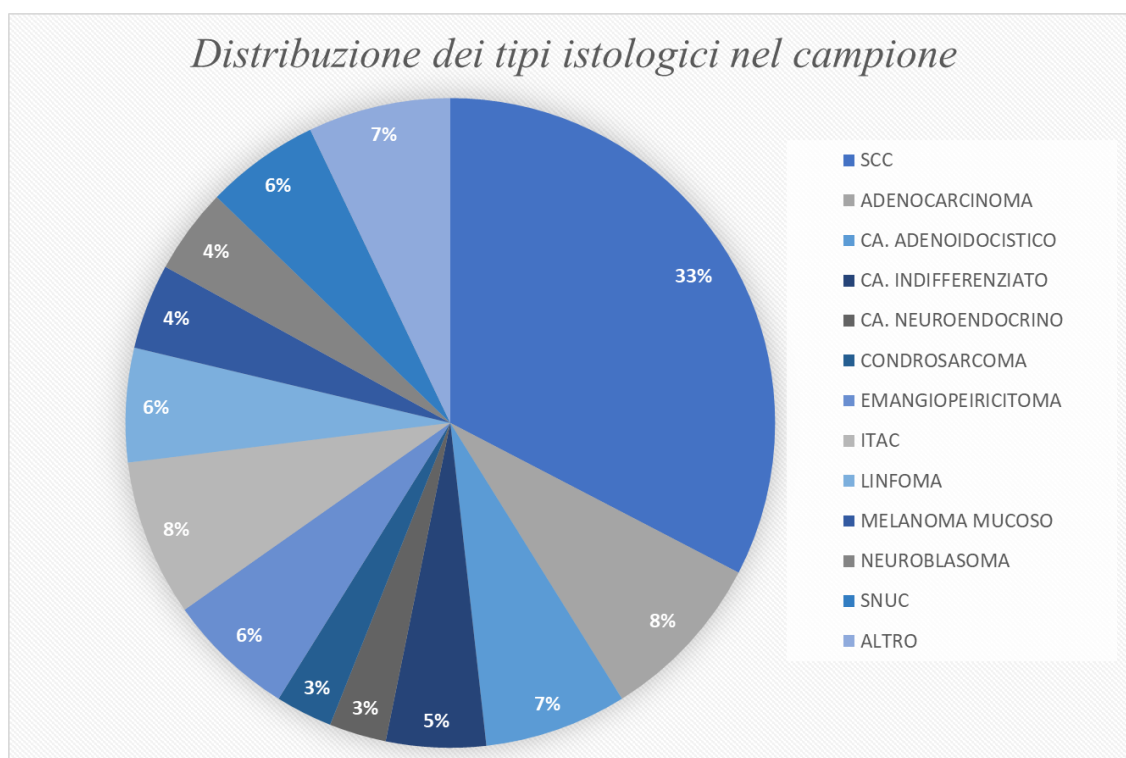


# CAPITOLO XIII

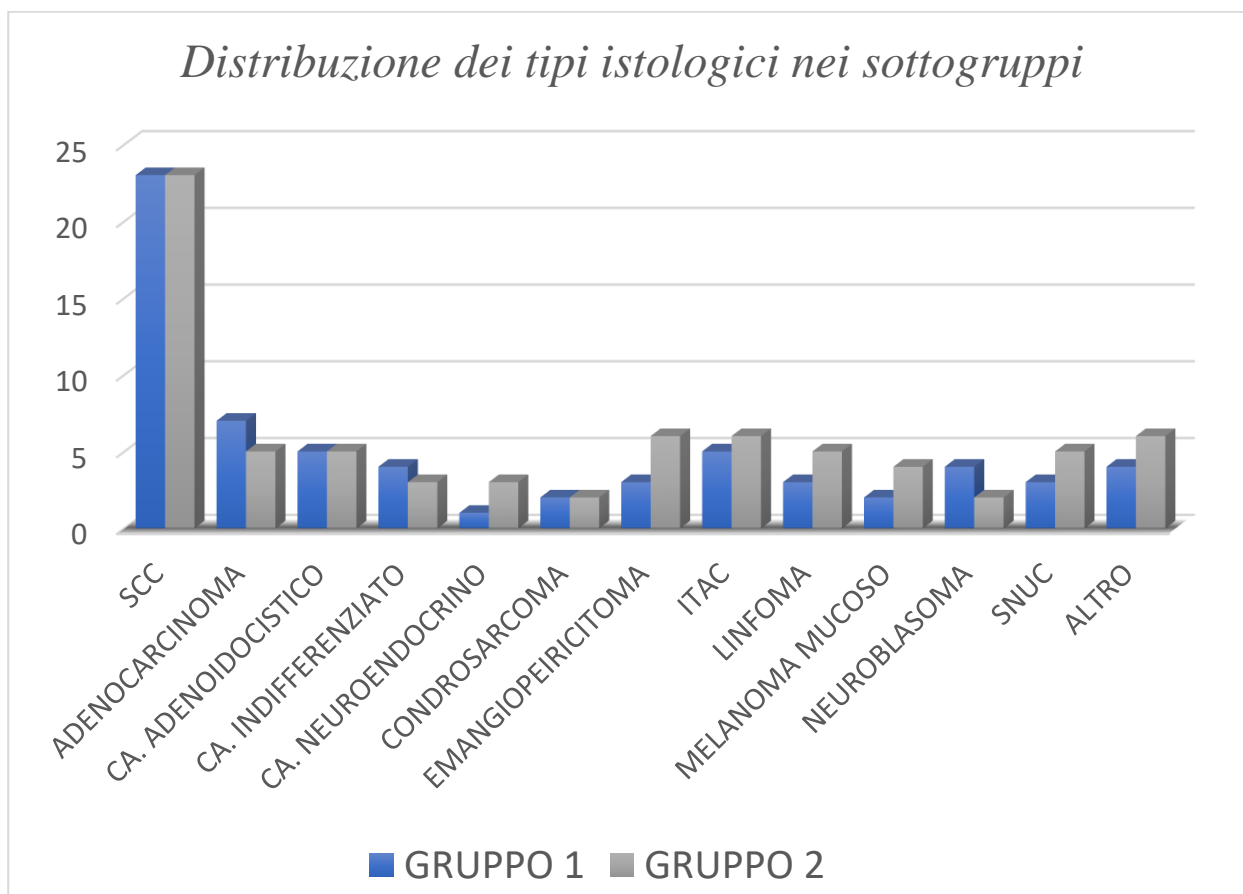
## RISULTATI

In accordo con i criteri di inclusione ed esclusione è stato selezionato per lo studio un campione costituito da 143 pazienti di cui 93 maschi (65 %) e 50 femmine (35 %) di età compresa tra i 12 anni e gli 88 anni, con età media di 60,4 anni.

Gli istotipi riscontrati sono i seguenti: 12 adenocarcinoma (8,4 %); 46 carcinoma squamocellulare (32,1 %); 10 carcinoma adenoidocistico (7 %); 11 ITAC (7,6 %); 7 carcinoma indifferenziato (4,8 %); 8 SNUC (5,6 %) ; 6 neuroblastoma olfattorio (4,1 %); 4 carcinoma neuroendocrino ( 2,8 %); 4 condrosarcoma (2,8 %); 9 emangiopericitoma (6,2 %); 6 melanoma mucoso (4,1 %); 8 linfoma (5,6 %); 2 sarcoma di Ewing (1,4 %); 1 osteosarcoma (0,7 %); 2 paraganglioma (1,4 %); 1 carcinoma a cellule chiare (0,7 %), 4 plasmacitoma ( 2,8%), 1 carcinosarcoma (0,7 %), 1 sarcoma (0,7 %) .



Il Gruppo 1, comprendente i pazienti trattati nell'intervallo di tempo compreso tra gennaio 2000 e dicembre 2010, è costituito da 66 pazienti di cui 42 maschi (63%) e 24 femmine (38%); 36 pazienti (54,5%) ha un'età inferiore a 60 anni mentre 30 pazienti (45,5%) hanno un'età superiore o uguale a 60 anni. Il Gruppo 2, comprendente i pazienti trattati nell'intervallo di tempo compreso tra gennaio 2011 e dicembre 2020, è costituito da 77 pazienti di cui 51 maschi (66,2 %) e 26 femmine (33,7 %). Nel gruppo 2, 30 pazienti (39 %) hanno un'età inferiore ai 60 anni mentre il 61% ha un'età superiore.



Solo 15 pazienti presentavano uno stadio di malattia iniziale mentre 32 uno stadio intermedio e infine 96 pazienti presentavano uno stadio localmente avanzato o molto avanzato di malattia. In fase di studio iniziale 14 pazienti avevano già metastasi linfonodali o a distanza.

*Stratificazione dei pazienti affetti da carcinomi di natura epiteliale in  
accordo con la classificazione TNM sec UICC 2017*

<b>TNM</b>	<b>GRUPPO 1</b>	<b>GRUPPO 2</b>	<b>TOT</b>
<b>T1</b>	2	3	5
<b>T2</b>	6	9	15
<b>T3</b>	15	12	27
<b>T4a</b>	24	24	48
<b>T4b</b>	7	19	26
<b>N+</b>	3	6	9
<b>M+</b>	2	3	5

*Stratificazione dei pazienti affetti da neuroblastoma olfattorio in accordo  
con la classificazione di Kadish mod. Morita 2016*

<b>STADIO</b>	<b>GRUPPO 1</b>	<b>GRUPPO 2</b>	<b>TOT</b>
<b>A</b>			
<b>B</b>	1	0	1
<b>C</b>	3	2	5

*Coinvolgimento dell'orbita e della base cranica e dell'encefalo*

*nella popolazione in esame.*

	<b>GRUPPO 1</b>	<b>GRUPPO 2</b>	<b>TOT</b>
Infiltrazione parete orbitaria	13	12	25
Invasione orbitaria	9	8	17
Infiltrazione dura madre	7	8	15
Invasione cerebrale	5	5	10

Il trattamento chirurgico, cui sono stati sottoposti i pazienti della nostra serie, si è avvalso di approcci trans-facciali, approcci coronali o subcranici, approcci combinati trans-craniofacciali, approcci endoscopici, approcci combinati transfacciali-endoscopici ed infine approcci combinati cranio-endoscopici.

Nella tabella di seguito riportiamo l'analisi del campione in esame e dei due sottogruppi, con i dati relativi al trattamento multimodale effettuato che include, oltre alla chirurgia, la radioterapia e la chemioterapia secondo schemi adiuvanti o neoadiuvanti variabili.

	TOT	APP. ENDOSCOPICO	APP. TRANSFACCIALE	APP. COMBINATO	CHT	NEOADIUV.	ADIUV	PALLIAZIONE
T1	5	3	2					
T2	15	8	5	2		2	1	
T3	27	7	8	8		5	18	
T4a	46	10	18	11	5	3	12	1
T4b	26	4	2	4	11	11	9	3
NBL stadio B	1			1				
NBL stadio C	5	1		3	1		2	
Linfoma	8				8			
Condrosarcoma I	1		1					
Condrosarcoma II	3		1	2			1	
Sarcoma	4		3		1	3	3	
Plasmacitoma	4	2		2			3	

*Legenda: NBL: neuroblastoma olfattorio, CHT: chemioterapia esclusiva; NEOADIV: trattamento adiuvante chemio e/o radioterapico; ADIUV: trattamento adiuvante radio e/o chemioterapico*



<b>GRUPPO 1</b>	TOT	APP. ENDOSCOPICO	APP. TRANSFACCIALE	APP. TRANSCRANIOFACIALE	CHT	NEOADIUV.	ADIUV	PALLIAZIONE
T1	2		2					
T2	6		4	2		2	1	
T3	15		7	8		2	8	
T4a	24		13	9	2	3	16	
T4b	7		1	3	3	2	2	
NBL stadio B	1			1			1	
NBL stadio C	3			2	1		2	
Linfoma	3				3			
Condrosarcoma I	1		1					
Condrosarcoma II	1		1					
Sarcoma	1		1			1	1	
Plasmacitoma	2			2			2	

*Legenda: NBL: neuroblastoma olfattorio, CHT: chemioterapia esclusiva; NEOADIV: trattamento adiuvante chemio e/o radioterapico; ADIUV: trattamento adiuvante radio e/o chemioterapico.*

<b>GRUPPO 2</b>	TOT	APP. ENDOSCOPICO	APP. TRANSFACCIALE	APP. COMBINATO	CHT	NEOADIUV.	ADIUV	PALLIAZIONE
T1	3	3						
T2	9	8	1				1	
T3	12	7	1			3	10	
T4a	22	10	5	3	3	3	12	1
T4b	19	4	2	1	8	9	7	3
NBL stadio B								
NBL stadio C	2	1		1			2	
Linfoma	5				5			
Condrosarcoma I								
Condrosarcoma II	2			2			1	
Sarcoma	3		2		1	2	2	
Plasmacitoma	2	2					1	

*Legenda: NBL: neuroblastoma olfattorio, Approccio combinato: transfacciale-transcranico o esterno-endoscopico; CHT: chemioterapia esclusiva; NEOADIV: trattamento adiuvante chemio e/o radioterapico; ADIUV: trattamento adiuvante radio e/o chemioterapico.*

Complessivamente i pazienti che hanno effettuato il trattamento chirurgico, sono stati 114 ovvero il 79,7% del nostro campione. Di questi 41 (36%) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico con approccio transfacciale tradizionale, 29 (25,4%) con approccio combinato trasncraniofacciale, 35 (30,7 %) sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per via esclusivamente endoscopica, mentre 9 pazienti (7,9%) sono stati trattati con approcci endoscopici combinati.

La fase ricostruttiva ha previsto in 34 casi l'impiego di un lembo libero microvascolare; in 1 caso è stato impiegato un lembo libero di retto dell'addome, successivamente sostituito da un lembo libero di grande dorsale per necrosi da sofferenza vascolare. In 28 casi la ricostruzione è stata effettuata mediante un lembo di galea-pericranio. Lo sfondato chirurgico, in 24 casi cui la chirurgia ha previsto l'exenteratio orbitae o la resezione del mascellare superiore o della fossa infratemporale, è stato colmato con il lembo pedunculato di muscolo temporale. Nei 27 casi con coinvolgimento della basecranica trattati per via endoscopica, la ricostruzione è stata eseguita utilizzando uno innesto multilayer di fascia lata prelevata dal tratto ileo-tibiale.

RICOSTRUZIONE		GRUPPO 1	GRUPPO 2	TOTALE
GALEA- PERICRANIO		25	3	28
M. TEMPORALE		17	7	24
RICOSTRUZIONE MICROVASCOLARE	Fibula	3	1	4
	Radiale	4	1	5
	Retto addom	5	1	6
	Scapola-gran dorsale	4	3	7
	Cresta iliaca		1	1
	Lembo ndd	7	4	11
	MULTILAYER		27	27

L'incidenza complessiva delle complicanze post operatoria è stata del 21,1% in quanto 17 pazienti appartenenti al gruppo 1 (29,8% dei pazienti operati nel gruppo 1) e 7 pazienti appartenenti al gruppo 2 (13,2% dei pazienti operati nel gruppo 2) hanno presentato complicanze nel periodo post operatorio.

Come si evince dalla tabella le complicanze maggiori si sono verificate in seguito ad interventi combinati trans-craniofacciali. Gli approcci endoscopici al contrario sono gravati da una minore morbilità.

COMPLICANZE	GRUPPO 1	GRUPPO 2	App.	App. Transfacciale	App. Transcraniofacciale
			Endoscopico Esclusivo//Combinato		
Cefalea	7	1	1	1	
Sinusite cronica	5		1	1	2
Mucocele	4				4
Meningite/ascesso cerebrale	3				1
Lagoftalmo	2	1		1	
Cellulite orbitaria		1	1		
Infezione	2	1	1		3
Esiti non estetici	9	1	1	3	5
Diplopia	3	1		2	1
Disturbi del visus	1	1			2
Rinoliquorrea	1				1

Nel Gruppo 1, sono stati riportati 23 casi di recidiva locale o di metastasi. In particolar modo 6 casi hanno presentato solo una recidiva locale, 4 una recidiva locale e linfonodale, 3 una recidiva locale e metastasi a distanza, 4 metastasi linfonodali, 4 casi hanno presentato metastasi ai linfonodi del collo e a distanza mentre 2 casi solo metastasi a distanza. L'intervallo libero da malattia medio è stato di 24,3 mesi.

Nel Gruppo 2 sono stati riportati 13 casi di recidiva locale o di metastasi. In particolar modo 3 casi hanno presentato solo una recidiva locale, 2 una recidiva locale e linfonodale, 5 una recidiva locale con metastasi a distanza, 2 metastasi linfonodali, 1 paziente ha presentato metastasi ai linfonodi del collo e a distanza mentre in 5 casi si sono presentate metastasi a distanza. L'intervallo libero da malattia medio è stato di 19,3 mesi.

La stima della sopravvivenza relativa ai sottogruppi in esame e al tipo di trattamento eseguito è riportata tabella seguente.

	GRUPPO 1						GRUPPO 2						TOTALE		
	STATUS						STATUS								
	VIVENTE		DECEDUTO		TOTALE		VIVENTE		DECEDUTO		TOTALE				
	N	% del totale	N	% del totale	N	% del totale	N	% del totale	N	% del totale	N	% del totale	N	% del totale	
App. Transfacciale	10	24,39%	20	48,78%	30	73,17%	7	17,07%	4	9,76%	11	26,83%	41	100,00%	
App. Endoscopico	0	.	0	.	0	.	23	65,71%	12	34,29%	35	100,00%	35	100,00%	
App. Transcraniofacciale	14	48,28%	13	44,83%	27	93,10%	1	3,45%	1	3,45%	2	6,90%	29	100,00%	
App. Transfacciale + endoscopico	0	.	0	.	0	.	4	100,00%	0	.	4	100,00%	4	100,00%	
App. Transcraniofacciale	0	.	0	.	0	.	4	80,00%	1	20,00%	5	100,00%	5	100,00%	
METASTASI	1	3,85%	14	53,85%	15	57,69%	4	15,38%	7	26,92%	11	42,31%	26	100,00%	
RECIDIVA LOCALE	2	8,00%	12	48,00%	14	56,00%	4	16,00%	7	28,00%	11	44,00%	25	100,00%	
RECIDIVA LOCOREGIONALE	1	5,88%	11	64,71%	12	70,59%	2	11,76%	3	17,65%	5	29,41%	17	100,00%	
CHT	0	.	9	36,00%	9	36,00%	9	36,00%	7	28,00%	16	64,00%	25	100,00%	
CHT neo	1	6,67%	7	46,67%	8	53,33%	1	6,67%	6	40,00%	7	46,67%	15	100,00%	
RT neo	0	.	0	.	0	.	2	66,67%	1	33,33%	3	100,00%	3	100,00%	
CHT-RT neo	1	11,11%	0	.	1	11,11%	4	44,44%	4	44,44%	8	88,89%	9	100,00%	
RT Palliativa	0	.	0	.	0	.	3	60,00%	2	40,00%	5	100,00%	5	100,00%	
RT post-op	14	21,88%	19	29,69%	33	51,56%	18	28,13%	13	20,31%	31	48,44%	64	100,00%	
RT-CHT post-op	0	.	4	44,44%	4	44,44%	4	44,44%	1	11,11%	5	55,56%	9	100,00%	

Legenda: App:approccio; CHT: chemioterapia; RT: radioterapia; Neo: neoadiuvante; post-op: postoperatoria.

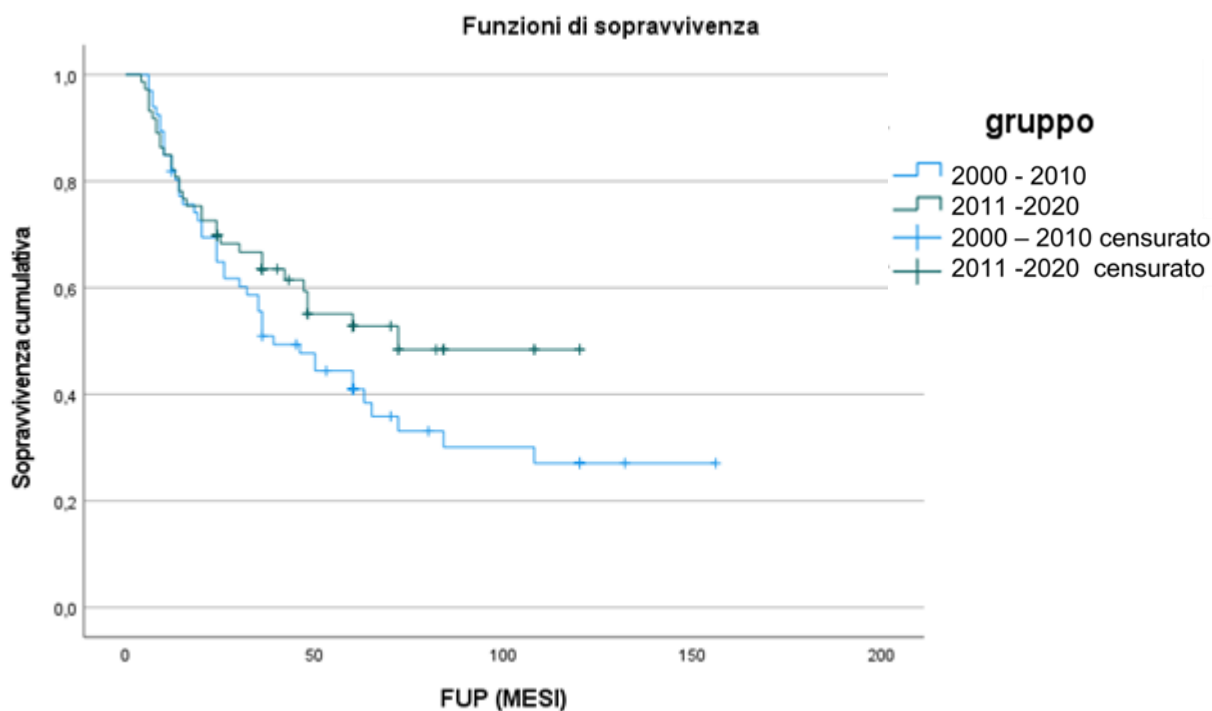
La sopravvivenza media del Gruppo 1 è stata stimata essere di 67,7 mesi, mentre quella del Gruppo 2 di 72,1 mesi. In accordo con l'analisi di Mantel-Cox non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

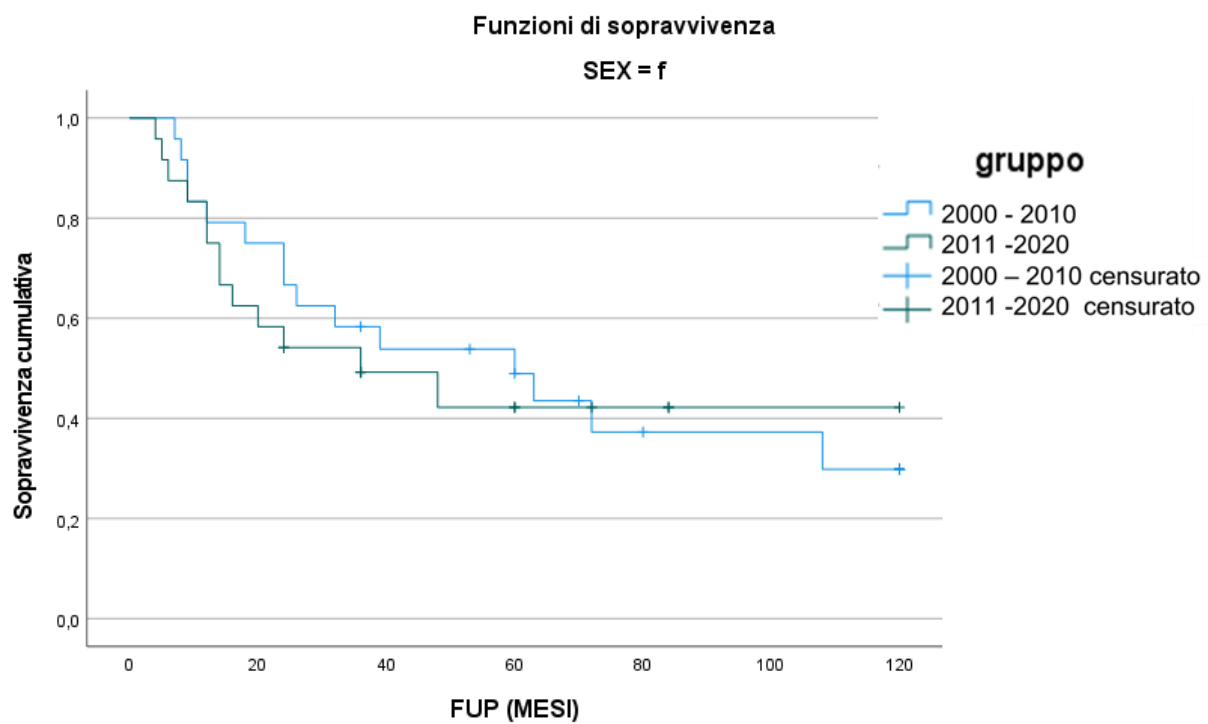
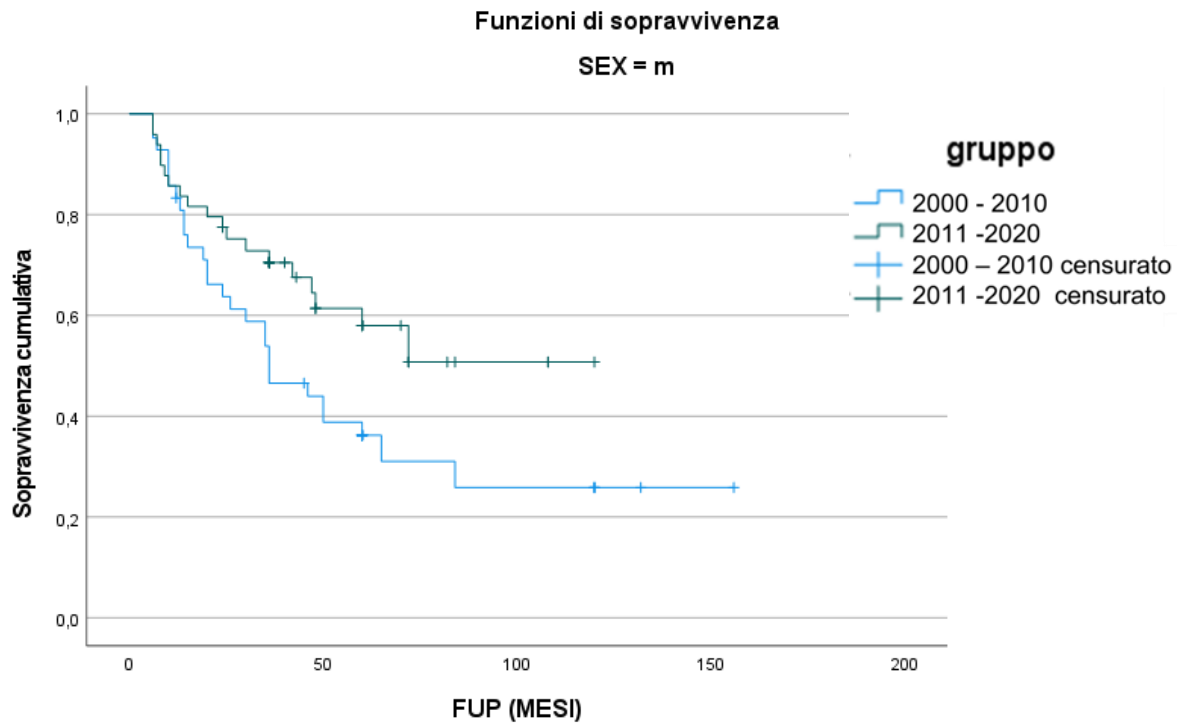
### Medie e mediane per tempo di sopravvivenza

GRUPPO	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Stima	Errore standard	Intervallo di confidenza del 95%		Stima	Errore standard	Intervallo di confidenza del 95%	
			Limite inferiore	Limite superiore			Limite inferiore	Limite superiore
<b>2000-2010</b>	67,665	7,755	52,466	82,864	39,000	8,342	22,650	55,350
<b>2011-2020</b>	72,133	6,255	59,873	84,392	72,000	.	.	.
<b>Globale</b>	76,906	6,008	65,130	88,681	50,000	8,605	33,135	66,865

a. La stima è limitata al tempo di sopravvivenza più lungo se è censurata.

Dall'analisi di Kaplan-Meier sono state ricavate le curve di sopravvivenza globali, analizzate separatamente per Gruppo e per sesso.





## CAPITOLO XIV

### DISCUSSIONI

Il management dei tumori maligni dei seni paranasali si è sviluppato per lo più nella seconda metà del ventesimo secolo anche se la primissima notizia storica risale al 1829, quando Lizars eseguì la prima resezione completa del mascellare superiore senza però riuscire a rimuovere la porzione adiacente ai processi pterigoidei. Bisogna poi attendere il 1963 quando Ketcham introdusse il concetto di resezione cranio-facciale includendo nel pezzo resecato anche il basicranio interessato ( tetto dell'etmoide) e dimostrando un miglior controllo locale di malattia con una sostanziale riduzione delle recidive.

Da allora la resezione craniofacciale negli ultimi 50 anni è stata l'approccio gold standard per il trattamento dei tumori maligni naso-sinusali. Nel corso degli anni si è assistito anche a un miglioramento degli indici di sopravvivenza nonostante la storia naturale sia complessivamente sfavorevole di questi tumori maligni: una recente revisione, confrontando le casistiche iniziali con quelle più recenti, ha mostrato che la sopravvivenza globale a 5 anni variava dal 46 al 72% (mediana 54%) e la sopravvivenza specifica di malattia dal 46 al 78% (mediana 60%).

È evidente che al miglioramento di questi indici nel corso dei decenni abbiano contribuito non solo i progressi delle tecniche chirurgiche ma anche quelli relativi alla terapia radiante e sistemica.

Sebbene la resezione craniofacciale sia stata da sempre considerata il trattamento chirurgico standard, la morbidità, a cui si associa, non è trascurabile: le sequele che normalmente ne derivano sono costituite da deficit estetici e funzionali, stenosi del vestibolo nasale, disestesia o algie nell'area infraorbitaria, disfunzioni lacrimali, cefalea persistente, diplopia ed anosmia. Anche il tasso di complicanze complessive si è ridotto negli anni variando dal 54% delle serie iniziali, a circa il 25-49% di quelle più recenti con un tasso di mortalità perioperatoria del 4-5%: questi dati riflettono essenzialmente il miglioramento delle cure mediche nel periodo perioperatorio, il

perfezionamento delle tecniche anestesiológicas e chirurgiche, l'acquisizione di una sempre crescente esperienza chirurgica e del maggiore utilizzo di team multidisciplinari con l'inclusione nell'algoritmo terapeutico di trattamenti adiuvanti o neoadiuvanti.

Negli ultimi due decenni si è assistito a un significativo interesse per l'impiego di tecniche endoscopiche per approcciare il distretto naso sinusale e la base cranica, parallelamente a una tendenza generale all'uso di procedure minimamente invasive in molte specialità chirurgiche. Seguendo questa tendenza, l'endoscopia trans-nasale dapprima limitata al trattamento della patologia infiammatoria naso sinusale, delle fistole liquorali e della patologia benigna sellare, è stata utilizzata in approcci più ampi per i tumori maligni naso-sinusali nonché per le patologie intradurali della base cranica e della fossa media (ad es. meningiomi e craniofaringiomi).

I fattori che hanno contribuito a questo ulteriore passo in avanti nel trattamento chirurgico dei tumori maligni nasosinusali e del rinobase sono stati: l'aumento delle conoscenze anatomiche attraverso una prospettiva endonasale, l'interazione e la formazione integrata dell'otorinolaringoiatra e del neurochirurgo per interventi a quattro mani, nonché il progresso tecnologico delle apparecchiature disponibili e la creazione di strumenti dedicati e differenziati. Da ultimo, l'evoluzione delle tecniche di riparazione della base cranica, tra cui l'introduzione del lembo vascolarizzato nasosettale di Haddad e lo sviluppo di agenti emostatici, hanno contribuito notevolmente all'utilizzo della tecnica endoscopica anche per i casi più complessi.

Parallelamente allo shift verso approcci minimamente invasivi, sono sorti interrogativi sulla radicalità dell'approccio endoscopico esteso nel trattamento dei tumori facendo riferimento al principio oncologico tradizionale della resezione en-bloc spesso impossibile da realizzare negli approcci endoscopici ove i tumori, che occupano le cavità nasale o i seni, devono dapprima essere asportati in maniera frammentaria (debulking). Questa fase chirurgica teoricamente può aumentare il rischio di recidiva locale o di disseminazione del tumore, tuttavia, recenti studi clinici hanno dimostrato che la tecnica chirurgica endoscopica ha risultati oncologici equivalenti agli approcci trans craniofacciali. È importante notare inoltre che, in queste aree anatomiche, anche negli approcci open, una vera e propria resezione en bloc è spesso difficile da ottenere soprattutto in presenza di invasione della base cranica. Ciò che è emerso dai risultati



pubblicati negli ultimi anni è che il determinante principale della sopravvivenza globale, è la capacità di ottenere una resezione totale con margini microscopicamente negativi, piuttosto che l'approccio chirurgico utilizzato per la resezione del tumore stesso. Lo storico diverbio tra resezione en-bloc e “piece meal resection” è da considerarsi definitivamente concluso e, ad oggi, gli approcci endoscopici e transcraniofacciali dovrebbero essere considerati complementari piuttosto che concorrenti nell'armamentario per il trattamento dei tumori maligni nasosinuali o della basecranica.

L'attuale orientamento generale nel management dei tumori nasosinuali è di più ampio respiro essendo affidato in tutti i centri oncologici ad un'équipe multidisciplinare composta da chirurgo testa-collo, neurochirurgo, radioterapista, oncologo, radiologo e anatomopatologo. Prima di propendere per il trattamento chirurgico, per un trattamento adiuvante, neoadiuvante, esclusivo o combinato, l'équipe dovrebbe prendere in considerazione fattori diversi: performance status del paziente, presenza di metastasi a distanza resecabili, malattia sistemica in progressione, esteso coinvolgimento intradurale o di strutture neurovascolari critiche, possibilità di ricostruzione efficace, tipizzazione istologica dei tumori, nuovi schemi e alternative terapeutiche.

Una volta decretata l'indicazione all'intervento chirurgico, la scelta dell'approccio chirurgico da utilizzare a sua volta dipende da molte altre determinanti: come già detto, l'approccio endoscopico è l'opzione meno invasiva, ma alcune situazioni ne precludono l'applicabilità, come ad esempio l'invasione dei tessuti molli del volto, il coinvolgimento orbitale laterale che richiede l'exenteratio orbitae, e l'impossibilità di eseguire la ricostruzione senza un'incisione esterna. Di conseguenza, molti autori, uno tra tutti Naunheim, hanno cercato di proporre protocolli di trattamento e algoritmi per selezionare l'approccio ideale nel trattamento dei tumori maligni del rinobase. Intuitivamente, piccole lesioni senza coinvolgimento della porzione laterale dell'orbita o della cute, con possibilità di ricostruzione con lembo nasosettale o innesti autologhi, vengono trattati preferibilmente tramite approccio endoscopico. Al contrario, le lesioni più estese, con coinvolgimento facciale e orbitale dovrebbero essere trattate con un approccio tradizionale. Da ultimo, è importante riconoscere l'esperienza della singola équipe chirurgica che raggiunge risultati migliori utilizzando le tecniche in cui è maggiormente confidente.

È indubbio però che l'impiego della tecnica chirurgica endoscopica sia in aumento: Husain e colleghi nel 2019, utilizzando il National Cancer Database (NCDB), hanno identificato tendenze ed esiti associati alla gestione chirurgica dei tumori maligni rinosinusalici: su un totale di 10.193 pazienti trattati tra il 2010 e il 2015, circa il 71,9% dei pazienti sono stati operati con un approccio tradizionale (la maggior parte con tumori T3-T4) mentre il 28,1% ha avuto una procedura puramente endoscopica (la maggior parte con tumori T1-T2). Nella meta-analisi condotta da Lu e colleghi pubblicata nel 2019 si prende in esame un intervallo di tempo più recente e si registrano percentuali inferiori limitatamente alle tecniche tradizionali. Su 900 pazienti le resezioni endoscopiche e open sono state utilizzate rispettivamente in 399 (44%) e 501 (56%) casi. In un'altra revisione sistematica e meta-analisi, Jiang e colleghi hanno riscontrato che su un campione di 1373 pazienti il 47,6% era stato operato endoscopicamente (soprattutto per i tumori in stadio iniziale) e il 52,4% con un approccio aperto (principalmente tumori in stadio avanzato). Questi dati sembrano confermare la tendenza ad un uso più frequente della chirurgia endoscopica, soprattutto nei tumori in stadio precoce. Ciononostante, le procedure cranio-facciali o transfacciali trovano ancora indicazioni nei casi di malattia in stadio avanzato.

Per quanto riguarda il confronto tra le due tecniche bisogna sottolineare che in realtà pochi studi offrono l'analisi dei risultati con una comparazione basata su una stratificazione accurata dei pazienti; uno di questi è lo studio retrospettivo di Hagemann su 225 pazienti trattati tra il 2010 e il 2015 con approccio endoscopico o craniofacciale. Lo stato di T era significativamente più grande nei pazienti sottoposti a resezione cranio-facciale. Per gli interventi endoscopici invece, il rischio di emorragia era inferiore e la degenza ospedaliera più breve indipendentemente dallo stadio del tumore. I tassi di sopravvivenza globale e malattia-specifica sono risultati essere migliori per i casi endoscopici mentre il miglioramento dei tassi di sopravvivenza libera da recidiva non ha raggiunto la significatività statistica. La diffusione del tumore sia locoregionale che a distanza ha invece inficiato la sopravvivenza in entrambe i sottogruppi.

Rawal e colleghi nel 2016 hanno pubblicato una metanalisi per la valutazione dell'approccio endoscopico e hanno concluso che gli out come della chirurgia endoscopica sono simili o talvolta migliori di quelli riportati in letteratura per gli approcci open. Higgins e colleghi compararono i due approcci e hanno riscontrato una

sopravvivenza di 87,4% e 76,8% per l'approccio endoscopico e craniofacciale rispettivamente. Nel recente studio comparativo di Lenze, Zanation e colleghi, è emerso che, l'approccio endoscopico è gravato da un numero inferiori di complicanze intra e post-operatorie. Il tasso di complicanze totale registrato per la popolazione di 199 pazienti presa in esame è stato del 14,6%. I pazienti sottoposti resezione open avevano un tasso più elevato di complicanze intraoperatorie (5,9 % vs. 0%), di complicanze post-operatorie (19,5% vs. 3,7%) e di complicanze in generale (21,0% vs. 3,7%). La probabilità di reintervento precoce (<6 mesi) o tardivo (>6 mesi), invece, non differiva significativamente in base all'approccio chirurgico.

I nostri dati sono in linea con quelli della letteratura corrente e suggeriscono che gli approcci endoscopici e quelli craniofacciali sono ugualmente efficaci per i tumori maligni rinosinusalali con coinvolgimento del basicranio riportando percentuali di sopravvivenza simili (67,7 mesi vs 72,1 mesi).

Dai risultati ricavati dal nostro studio emerge che la tecnica chirurgica endoscopica è associata ad out-come chirurgici migliori con una netta riduzione di alcune complicanze infettive ed estetiche.

A differenza degli altri studi abbiamo trovato una minor incidenza di fistola liquorale post operatoria nel gruppo dei pazienti trattati per via endoscopica: dei 41 pazienti operati per via tradizionale 2 hanno subito un reintervento per rinoliquorrea o pneumoencefalo.

Il campione esaminato nel nostro studio risulta essere insufficiente per l'analisi multivariata finalizzata all'individuazione dei fattori prognostici di malattia. Negli studi più complessi è emerso che i fattori determinanti per la sopravvivenza a lungo termine e l'intervallo libero da malattia sia costituito essenzialmente dall'invasione orbitaria o encefalica e dai margini di resezione. Non sempre univoca e coerente sembra essere invece la correlazione tra sopravvivenza e stadio di malattia. In particolar modo per i tumori T3, cioè quei tumori che hanno infiltrato le strutture circostanti, la parete mediale dell'orbita, il palato, il tessuto sottocutaneo o la lamina cribriiforme, è stata evidenziata una prognosi peggiore.

L'analisi Chi-square ha messo in luce invece come lo stadio di T influenzi ,in maniera statisticamente significativa, il tipo di chirurgia nel secondo gruppo seppure con una

ulteriore flessione negli ultimi anni: essendo la nostra serie di pazienti stata raccolta per un lungo intervallo di tempo (2000-2020), questa è sensibilmente influenzata da tutti quegli sviluppi scientifici e tecnologici che si sono susseguiti nel corso degli anni.

Un altro fattore importante nel considerare l'approccio terapeutico è la qualità di vita del paziente (QoL). Per oltre mezzo secolo, gli studi sulla chirurgia della base cranica si sono concentrati su endpoint clinici, come le complicanze, il controllo locale, la risposta alla terapia adiuvante e la sopravvivenza. L'importanza della QoL dei pazienti è stata ampiamente accettata negli ultimi due decenni ed è diventata un obiettivo fondamentale delle cure mediche. Essa viene solitamente valutata attraverso vari questionari standardizzati, destinati a pazienti, caregiver e medici. Una recente revisione sistematica della letteratura ha registrato un QoL più elevato nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico nell'era moderna (dal 1999 a oggi), rispetto al periodo precedente (prima del 1999). La chirurgia trans-craniofaciale comporta sequele sia fisiche che psicologiche, che possono includere deformità facciali, disfagia, dislalia, anosmia, disturbi del visus e dell'umore, tutti fattori che hanno un impatto significativo sulla QoL dei pazienti. Secondo uno studio prospettico condotto da Abergel e colleghi, la QoL dovrebbe peggiorare entro 6 mesi dall'intervento di resezione mediante tecnica chirurgica open, soprattutto per i pazienti con deformazioni o sottoposti a radioterapia, per poi migliorare significativamente a 12 mesi dopo l'intervento. Nello studio di Glicksman pubblicato nel 2017, sono stati riscontrati punteggi di QoL più elevati nel gruppo della chirurgia endoscopica in due domini: la funzione fisica e l'impatto sulle emozioni. L'approccio endoscopico è risultato essere un predittore indipendente di migliori punteggi di QoL, sebbene sia stato suggerito un potenziale bias di selezione. Risultati simili sono stati riportati in una metanalisi pubblicata nel 2012. Una recente revisione sistematica ha riportato che i miglioramenti della QoL sembrano essere maggiori e si manifestano più precocemente quando viene utilizzato l'approccio endoscopico. I fattori associati a punteggi di QoL più bassi dopo l'intervento sono in generale lo stadio di malattia, l'età avanzata, la comorbilità, l'entità della resezione e il trattamento radiante. Riconoscere la storia naturale della QoL dopo l'intervento di resezione di tumori maligni nasosinusalì può aiutare a prevedere le difficoltà, ad informare adeguatamente i pazienti sul decorso previsto della malattia e ad intercettare precocemente disturbi specifici nei pazienti con un rischio maggiore o

un esito sfavorevole in modo tale da indirizzare prontamente interventi medici specifici.

Fattore determinante della qualità di vita dei pazienti è su tutti la preservazione dell'orbita. Tale argomento è stato a lungo discusso negli anni e se prima l'exenteratio orbitae era pratica comune in qualsiasi caso di coinvolgimento orbitario, oggi si ritiene che la preservazione dell'orbita sia oncologicamente sicura anche nei casi di infiltrazione della periorbita o del contenuto extraconale. Diverso è il caso di infiltrazione dei muscoli oculomotori, dell'apice o del grasso endorbitario che impone mandatoriamente l'asportazione del contenuto orbitario. Come illustrato da Castelnuovo, anche l'istologia del tumore può orientare la scelta del percorso terapeutico: ad esempio, nei casi di tumori di alto grado chemiosensibili, la terapia sistemica è associata a migliori indici di sopravvivenza e di controllo locale di malattia. Il trattamento chemioterapico di induzione è stato considerato come opzione allo scopo di preservare l'orbita già dal 2009 quando Hanna e colleghi riportarono la loro esperienza su 46 pazienti trattati con chemioterapia adiuvante seguita poi da trattamento chirurgico o chemio-radioterapico definitivo. Gli autori ottennero una risposta alla terapia neo-adiuvante del 67% potendo, di conseguenza, eseguire nell'87% dei casi la resezione chirurgica con il risparmio dell'orbita.

Come abbiamo visto, i risultati pubblicati con la tecnica endoscopica mostrano outcome chirurgici e oncologici simili o migliori, se confrontati con gli approcci open. Sebbene questi risultati siano incoraggianti, dobbiamo presentare alcune puntualizzazioni. In primo luogo, a causa dell'incidenza relativamente bassa di questi tumori, la maggior parte degli studi pubblicati fino ad oggi sono non randomizzati, raccolgono una relativa piccola serie di casi e sono stati condotti in singoli centri riflettendo, in generale, l'esperienza di un singolo chirurgo e quindi forniscono solo una bassa classe di evidenza. In secondo luogo, la maggior parte delle serie di chirurgia endoscopica sono costituite da pazienti con uno stadio di malattia più basso rispetto ai pazienti trattati con approcci aperti. Il follow-up nelle serie endoscopiche inoltre è di certo più breve rispetto agli approcci aperti, il che può falsare gli indici di recidiva a lungo termine (es. l'estesioneuroblastoma). Infine, poiché la resezione craniofacciale è considerata l'attuale gold standard, qualsiasi gruppo che dimostri l'inferiorità della

chirurgia endoscopica potrebbero non riportare tali risultati e la letteratura soffrirebbe quindi di bias di pubblicazione.

Per ovviare a queste problematiche, gli studi più recenti tendono ad essere multicentrici e soprattutto multidisciplinari offrendo un panorama più completo sulle possibilità terapeutiche dei tumori del naso, dei seni paranasali e del rinobase. Il management di questi tumori, infatti, non è solamente chirurgico ma include a pieno titolo anche il trattamento radioterapico, chemioterapico e immunoterapico. Non è insensato pensare che le nuove modalità di radioterapia e chemioterapia e la chirurgia robotica potranno giocare un ruolo significativo nel trattamento di questi tumori maligni nel prossimo futuro cambiando il panorama di ciò che oggi consideriamo della chirurgia d'avanguardia. Proprio come gli approcci endoscopici hanno stravolto il precedente gold standard della resezione craniofacciale per il trattamento della patologia maligna rinosinusale, tecnologie emergenti e tecniche future potrebbero rendere irrilevante l'attuale diatriba tra chirurgia endoscopica e transfacciale.

## CONCLUSIONI

I tumori nasosinusalali e del rinobase sono rari, rappresentano circa il 3% dei tumori del distretto testa collo, frammentati in decine di tipi istologici che riflettono l'estrema eterogeneità cellulare e tissutale di questa area.

Il trattamento dei tumori maligni deve essere affidato a centri specializzati che possiedano un rodato team multidisciplinare composto da neurochirurgo, chirurgo tesa-collo, nonché radioterapista e oncologo medico.

In generale possiamo sostenere che gli outcome oncologici migliori vengono ottenuti, per i tumori resecabili, dalla chirurgia seguita da radioterapia. Ci sono poi alcuni tipi istologici che beneficiano del trattamento chemioterapico adiuvante come i carcinomi indifferenziati SNUC, i carcinomi neuroendocrini SNEC e i neuroblastomi olfattori di alto grado.

Da più di 50 anni la resezione cranio-facciale viene praticata ormai come procedura standard universalmente accettata con una sopravvivenza a 5 anni, secondo le varie casistiche superiore al 65%.

È tuttavia noto che gli approcci trans-facciali possono inficiare drasticamente la qualità di vita dei pazienti a causa di sequele permanenti come deficit estetici e facciali, stenosi del vestibolo nasale, deficit nervosi a carico del nervo trigemino o facciale, algie facciali, lagofalmo e possono inoltre, essere associati a sintomi persistenti come cefalea, diplopia ed anosmia.

Recentemente, grazie allo sviluppo tecnologico (trapani intranasali, ottiche a 45° e strumenti a doppia angolazione) e alla accresciuta esperienza chirurgica, si è assistito all'introduzione della tecnica chirurgica endoscopica nel trattamento della patologia tumorale maligna naso-sinusale, tecnica fino ad allora limitata alla patologia infiammatoria o tumorale benigna.

È possibile quindi classificare le tecniche chirurgiche della patologia maligna nasotmoidale in tecniche esclusivamente "open", in tecniche combinate open ed endoscopiche ed in tecniche esclusivamente endoscopiche.

Indipendentemente dalla tecnica scelta, l'obiettivo dovrebbe essere la totale resezione totale con margini negativi.

L'infiltrazione durale massiva e laterale, l'estensione al lobo frontale, al contenuto orbitario o all'infrastruttura, controindicano solitamente la tecnica puramente endoscopica perché un approccio combinato o open garantiscono un maggior controllo sui margini di resezione. Viceversa, per lesioni selezionate senza coinvolgimento facciale, encefalico, palatale o orbitale laterale, la tecnica endoscopica sembra essere un'alternativa meno invasiva con risultati oncologici equivalenti.

Nonostante negli ultimi decenni la chirurgia di questo distretto abbia virato più favorevolmente verso approcci minimamente invasivi, la chirurgia open deve necessariamente far parte dell'armamentario del neurochirurgo e del chirurgo testa-collo in primis per garantire la radicalità anche in tumori più estesi e in secondo luogo per rendere possibili ricostruzioni complesse che spesso richiedono trasferimenti di lembi microvascolari.



## BIBLIOGRAFIA

- Taha Z. Spichlander, MD; Pete S. Batra MD; Martin J Citardi, MD; William E. Bolger, MD; Donald C Lanza, MD: Outcomes for Endoscopic Resection of Sinonasal Squamous Cell Carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 1983-7
- Sofie Bogeaerts, MD; Vincent Vander Poorten, MD, PhD, Sandra Nuyts, MD, PhD; Walter Van Den Bogeaert MD, PhD, Mark Jorissen MD, PhD: Results of Endoscopic Resection followed by Radiotherapy for Primarily Diagnosed Adenocarcinoma of the Paranasal Sinuses. *Head and Neck* 2008; 30: 728-736
- Piero Nicolai, MD; Paolo Castelnovo, MD; Davide Lombardi, MD; Paolo Battaglia, MD; Maurizio Bignami, MD; Luca Pianta, MD; Davide Tomenzoli, MD: Role of Endoscopic Surgery in the Management of Selected Malignant Epithelial Neoplasms of the Naso-Ethmoidal Complex. *Head and Neck* 2008; 29: 1075-1082
- Terenzi V, Cassoni A, Pucci R, Marengo M, Fadda MT, Raponi I, Della Monaca M, Valentini V. Orbital lesions, an interdisciplinary pathology. The experience of the maxillo-facial surgeons. *Ann Ital Chir.* 2022;92:271-279. PMID: 35333194.
- Valentini V, Giovannetti F, Cassoni A, Terenzi V, Priore P, Raponi I, Bosco S, Alesini F, Mezi S, Musio D, Tombolini V. Sinonasal Undifferentiated Carcinoma in a Patient Previously Treated for an Intestinal-Type Adenocarcinoma: Metachronous Neoplasms or Recurrence of a Different Tumor Type? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Nov;71(Suppl 3):1779-1781. doi: 10.1007/s12070-017-1126-1. Epub 2017 Apr 20. PMID: 31763244; PMCID: PMC6848618.
- Iannetti G, Valentini V, Rinna C, Ventucci E, Marianetti TM. Ethmoido-orbital tumors: our experience. *J Craniofac Surg.* 2005 Nov;16(6):1085-91. doi: 10.1097/01.scs.0000164332.81428.ba. PMID: 16327559.
- Valentini V, Fabiani F, Nicolai G, Torroni A, Gennaro P, Marianetti TM, Iannetti G. Use of microvascular free flaps in the reconstruction of the anterior and middle skull base. *J Craniofac Surg.* 2006 Jul;17(4):790-6. doi: 10.1097/00001665-200607000-00035. PMID: 16877936.
- Giovannetti F, Ruggeri A, Buonaccorsi S, Pichierri A, Valentini V. Endoscopic endonasal approaches for cerebrospinal fluid leaks repair. *J Craniofac Surg.* 2013 Mar;24(2):548-53. doi: 10.1097/SCS.0b013e318268cf15. PMID: 23524739.
- Piero Nicolai, MD; Paolo Battaglia, MD; Maurizio Bignami, MD; Andrea Bolzoni Villaret, MD; Giovanni Delù, MD; Tarek Khrais, MD; Davide Lombardi, MD; Paolo Castelnovo, MD. Endoscopic Surgery for Malignant Tumors of the Sinonasal Tract and Adjacent Skull Base. *Am J Rhinol* 2008; 22: 1-22
- Davide Tomenzol, MD; Paolo Castelnovo, MD; Fabio Pagella, MD; Marco Berluchi, MD; Luca Pianta, MD; Giovanni Delù, MD; Roberto Maroldi, MD; Piero Nicolai, MD: Different

Endoscopic Surgical Strategies in the Management of Inverted Papilloma of the Sinonasal Tract: Experience with 47 Patients. *Laryngoscope* 2004; 114: 193-200

- Larry L Myers, MD; Brian Nussenbaum, MD; Carol R. Bradford, MD; Theodoros N. Teknos, MD; Ramon M. Esclamando, MD; Gregory T. Wolf, MD: Paranasal Sinus Malignancies: An 18-Year Single Institution Experience. *Laryngoscope* 2002; 112: 1964-9
- Giulio Cantù, MD; Stefano Riccio, MD; Gabriella Bimbi, MD; Massimo Suquadrelli, MD; Sarah Colombo, MD; Alvaro Compan, MD; Marco Rossi, MD; Madia Pompilio, MD; Carlo L. Solero, MD: Craniofacial Resection For Malignant Tumors Involving the Anterior Skull-Base. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 647-652
- Allen M. Chen, MD; Megan E. Daly, MD; Ivan El Sayed, MD; Joaquin Garcia, MD; Nancy Y. Lee, MD; M. Kara Bucci, MD, Michael J. Kaplan, MD: Patterns of Failure After Combined-Modality Approaches Incorporating Radiotherapy for Sinonasal Undifferentiated Carcinoma of Head and Neck. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2008; 70: 338-343
- Bradford S. Hoppe, MD; Carl J. Nelson, MBA; Daniel R. Gomez, MD; Lauren D. Stegman, MD, PhD; Abraham J Wu, MD; Suzanne L. Wolden, MD; David G. Pfister, MD; Michael J. Zelefsky, MD; Jatin P. Shah, MD; Dennis H. Kraus, MD; Nancy Y. Lee, MD: Unresectable Carcinoma of the Paranasal Sinuses: Outcomes and Toxicities. *Int J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2008; 72: 763-769
- David I. Rosenthal, MD; Jerry L. Barker, MD; Adel K. El Naggar, MD; Bonnie S. Glisson, MD; Merrill S. Kies, MD, et al: Sinonasal Malignancies with Neuroendocrine Differentiation. Patterns Of Failure According to Histologic Phenotype. *Cancer* 2004; 11: 2567-2573
- Danny Rischin; Sandro Porceddu; Lester Peters; Jarad Martin; June Corry; LeAnn Weih: Promising Results with Chemoradiation in Patients with Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Head And Neck* 2004; 26: 435-441
- Teri S. Katz, MD; William M. Mendenhall, MD; Christopher G. Morris, MS; Robert J. Amdur, MD; Russell W. Hinerman, MD; Douglas B. Villaret, MD: Malignant Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. *Head And Neck* 2002; 24: 821-829
- Emily D. Tanzler, BS; Christopher G. Morris, MS; Christine A. Orlando, DO; John W. Werning, MD; William M. Mendenhall, MD: Management of Sinonasal Undifferentiated Carcinoma. *Head And Neck* 2008; 30: 595-599
- Pierre Y. Musy, MD, PhD; James F. Reibel, MD; Paul A. Levine, MD: Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: The Search for Better Outcome. *Laryngoscope* 2002; 112: 1450-1455
- R. Christopher Miyamoto, MD; Lyon L. Gleich, MD; Paul W. Biddinger, MD; Jack L. Glukman, MD: Esthesioneuroblastoma and Sinonasal Undifferentiated Carcinoma: Impact of Histological Grading and Clinical Staging on Survival and Prognosis

- Paolo G. Castelnuovo, MD; Evaristo Belli, MD; Maurizio Bignami, MD; Paolo Battaglia, MD; Federica Sberze, MD; Giustino Tomei, MD: Endoscopic Anterior Craniotomy Resection for Malignant Nasoethmoid Tumors Involving the Anterior Skull Base. *Skull Base* 2006; 16: 15-18
- John D. Casler, MD; Andrew M. Doolittle, MD; Eric A. Mair, MD: Endoscopic Surgery of the Anterior Skull Base. *Laryngoscope* 2005; 115: 16-24
- Mohamed S. Kabli, MD; Hrayr K. Shahinian, MD: Application of the Supraorbital Endoscopic Approach to Tumors of the Anterior Cranial Base. *Journal Craniofac Surg* 2005; 16: 1070-4
- Luke Buchmann, MD; Christopher Larsen, MD; Ania Pollack, MD; Ossama Tawfik, MD; PhD; Kevin Sykes, MPH; Larry A. Hoover, MD, FACS: Endoscopic Techniques in Resection of Anterior Skull Base/Paranasal Sinus Malignancies. *Laryngoscope* 2006; 116: 1749-1754
- G. Bimbi, MD; M. Squadrelli Saraceno, MD; S. Riccio, MD; G. Gatta, MD; L. Licitra, MD; G. Cantù, MD: Adenocarcinoma of Ethmoid sinus: an Occupational Disease. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24: 199-203
- Ernest S. Chiu, MD; Dennis Kraus, MD; Duc T. Bui, MD; Babak J. Mehrara, MD; Joseph J. Disa, MD; Mark Bilsky, MD; Jatin P. Shah, MD; Peter Cordeiro, MD: Anterior and Middle Cranial Fossa Skull Base Reconstruction Using Microvascular Free Tissue Techniques, Surgical Complications and Functional Outcomes. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 514-520
- Giulio Cantù, MD; Carlo L. Solero, MD; Rosalba Miceli, PhD; Luigi Mariani, MD; Franco Mattavelli, MD; Massimo Squadrelli Saraceno, MD; Gabriella Bimbi, MD; Stefano Riccio, MD; Sarah Colombo, MD; Laura Locati, MD; Patrizia Olmi, MD; Lisa Licitra, MD: Wich Classification for Ethmoid Malignant Tumors Involving the Anterior skull Base? *Head And Neck* 2005; 27: 224-231
- Ian Ganly, MD; Giulio Cantù, MD; Patrick Gullane, MD; Ivo Janecka, MD; Paul Levine, MD; Luiz R. Medina dos Santos, MD; Victor Schramm, MD; William Wei, MD; Jatin P. Shah, MD: Craniofacial Resection For Malignant Paranasal Sinus Tumors: Report of an International Collaborative Study. *Head And Neck* 2005; 27:574-584
- Ian Ganly, MD; Giulio Cantù, MD; Patrick Gullane, MD; Ivo Janecka, MD; Paul Levine, MD; Luiz R. Medina dos Santos, MD; Victor Schramm, MD; William Wei, MD; Jatin P. Shah, MD: Complications of Craniofacial Resection for Malignant Tumors of the Skull Base: Report of an International Collaborative Study. *Head And Neck* 2005; 27: 445-451
- José Luis Llorente, MD; Juhdit Perez-Escuredo, MD; César Alvarez Marcos, MD; Carlos Suarez, MD; Mario Hermsen, MD: Genetic and Clinical Aspects of Wood Dust Related Intestinal-Type Sinonasal Adenocarcinoma: A Review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*
- Paul P. Knecht, MD, PhD; Kim W. Ah-See, MD; Lilly-Ann vd Velden, MD, PhD; Jeroen Kerrebijn, MD, PhD: Adenocarcinoma of the Ethmoidal Sinus Complex, Surgical Debulking and Topical Fluorouracil May Be the Optimal Treatment. *Arch Otolaryngol Head And Neck Surg* 2001; 127:141-146
- Shawn P. McKay; Terry Y. Shibuya; William B. Armstrong; Hau-Sin Wong; Apraham M. Panossian, Joel Ager; Robert H. Mathog: Cell Carcinoma of Paranasal Sinuses and Skull Base. *Am J*

Otolaryngology 2007; 28: 294-301

- James T. Kryzanky, MD; Donald J. Annino Jr, MD; Carl B. Heilman, MD: Complication Avoidance in the Treatment of Malignant Tumors of the Skull Base. *Neurosurg Focus* 2002; 12: 1-6
- Chae-Seo Rhee, MD; Tae-Bin Won, MD; Chul Hee Lee, MD et al: Adenoid Cystic Carcinoma of the Sinonasal Tract: Treatment Result. *Laryngoscope* 2006; 116: 982-6
- J. Podboj, MD; L. Smid, MD: Endoscopic Surgery with Curative Intent for Malignant Tumors of the Nose and Paranasal Sinuses. *EJSO* 2007; 33:1081-6
- Evaristo Belli, MD; Guido Rendine, MD; Noemi Mazzone, MD: Malignant Ethmoidal Neoplasms: A Cranionasal Endoscopy Approach. *J Craniofac Surg* 1009; 20: 1240-4
- Anand K. Devaiah , MD; Christopher Larsen, MD; Ossama Tawfik, MD, PhD; Paul O'Boynick, MD; Larry A. Hoover, MD: Esthesioneuroblastoma: Endoscopic Nasal and Anterior Craniotomy Resection. *Layngoscope* 2003; 113: 2086-2090
- Giulio Cantù, MD; Carlo Lazzaro Solero, MD; Luigi Mariani, PhD; Franco Mattavelli, MD; Natalia Pizzi, MD; Lisa Licitra, MD: A New Classification for Malignant Tumors Involving the Anterior Skull Base. *Arch Otolaryngol Head And Neck Surg* 1999; 125: 1252-7
- Carlo L. Solero, MD; Francesco Di Meco, MD; Prakash Sampath, MD; Franco Mattavelli, MD; Natalia Pizzi, MD; Pietro Salvatori, MD; Giulio Cantù, MD: Combined Anterior Craniofacial Resection for Tumors Involving the Cribriform Plate: Early Postoperative Complications and Technical Considerations. *Neurosurgery* 2000; 47: 1296-1303
- Giulio Cantù, MD; Carlo L. Solero, MD; Natalia Pizzi, MD; Luciano Nardo, MD; Franco Mattavelli, MD: Skull Base Reconstruction After Anterior Craniofacial Resection. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 1999; 27: 228-234
- F. DiMeco, MD; K. W. Li, MD; C. Mendola, MD; G. Cantù, MD; C. L. Solero, MD: Craniotomies Without Burr Holes Using an Oscillating Saw. *Acta Neurchir (Wien)* 2004; 146: 995-1001
- Frierson HF Jr, MD; Mills SE, MD; Fechner RE, MD; Taxy JB, MD; Levine PA, MD: Sinonasal Undifferentiated Cracinoma. An Aggressive Neoplasm Derived from Schneiderian Epithelium and Distinct from Olfactory Neuroblastoma. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:771-9
- Ketcham AS, MD; Wilkins RH, MD; Van Buren JM, MD; Smith RR, MD: A Combined Intracranial Facial Approach to the Paranasal Sinuses. *Am J Surg* 1963; 106: 698-703
- Stammberger H, MD; Anderhuber W, MD; Walch C, et al: Possibilities and Limitations of Endoscopic Management of Nasal and Paranasal Sinus Malignancies. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1999; 53: 199-205
- Kuhn UM, MD; Mann WJ, MD; Amedeo RG, MD: Endonasal Approach for Nasal and Paranasal Sinus Tumor Removal. *ORL Otorhinolaryngol Relat Spec* 2001; 63: 366-371
- Casiano RR, MD; Numa WA, MD; Falquez AM, MD: Endoscopic Resection of Esthesioneuroblastoma. *Am J Rhinol* 2001; 15: 271-279
- Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting—the MSKCC experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(3):691– 702

- Blanco AI, Chao KSC, Ozyigit G, et al. Carcinoma of paranasal sinuses: long- term outcomes with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(1):51–58  
Dirix P, Nuyts S, Geussens Y, et al. Malignancies of the nasal cavity and paranasal sinuses: long-term outcome with conventional or three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(4):1042–1050
- McKay SP, Shibuya TY, Armstrong WB, et al. Cell carcinoma of the paranasal sinuses and skull base. *Am J Otolaryngol* 2007;28(5):294–301
- Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, Maseda E, Lopez A. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck* 2004;26(2):136–144
- Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, Semrau R, Eckel HE, Mueller RP. Single modality and multimodality treatment of nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33(2):222–228
- Cantu` G, Solero CL, Mariani L, et al. Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors—a series of 91 patients. *Head Neck* 1999;21(3):185– 191
- Jansen EP, Keus RB, Hilgers FJ, Haas RL, Tan IB, Bartelink H. Does the combination of radiotherapy and debulking surgery favor survival in paranasal sinus carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(1):27–35
- Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Head Neck* 2002;24(9):821–829
- P. Castelnovo, P. Battaglia, M. Bignami, F. Ferreli, M. Turri-Zanoni, E. Bernardini, R. Lenzi, I. Dallan Endoscopic transnasal resection of anterior skull base malignancy with a novel 3D endoscope and neuronavigation *ACTA otorhinolaryngologica ita lica* 2012;32:189-191
- Hagemann J, Roesner J, Helling S, et al. Long-term Outcome for Open and Endoscopically Resected Sinonasal Tumors. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019;160(5):862-869. doi:10.1177/0194599818815881
- Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: a 25-year experience. *Head Neck*. 2006;28:867-873
- Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011;1:255-261.
- . Rawal RB, Farzal Z, Federspiel JJ, et al. Endoscopic resection of sinonasal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;155:376-386
- Castelnovo P, Lambertoni A, Sileo G, et al. Critical review of multidisciplinary approaches for managing sinonasal tumors with orbital involvement. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021;41(SUPPL.1):S76-S89. <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-41-2021-08>
- Iannetti G, Valentini V, Rinna C, et al. Ethmoido-orbital tumors: our experience. *J Craniofac Surg* 2005;16:1085-1091. <https://doi.org/10.1097/01.scs.0000164332.81428>
- Castelnovo P, Turri-Zanoni M, Battaglia P, et al. Sinonasal malignancies of anterior skull base:

histology-driven treatment strategies. *Otolaryngol Clin North Am* 2016;49:183-200. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2015.09.012>

- Farina D, Borghesi A, Botturi E, et al. Treatment monitoring of paranasal sinus tumors by magnetic resonance imaging. *Cancer Imaging* 2010;10:183-193. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.0025>
- Reyes C, Mason E, Solares CA. Panorama of reconstruction of skull base defects: from traditional open to endonasal endoscopic approaches, from free grafts to microvascular flaps. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2014 Oct;18(Suppl 2):S179-86. doi: 10.1055/s-0034-1395268. PMID: 25992142; PMCID: PMC4399583.
- Mukoyama N, Nishio N, Kimura H, Kishi S, Tokura T, Kimura H, Hiramatsu M, Maruo T, Tsuzuki H, Fujii M, Iwami K, Takanari K, Kamei Y, Ozaki N, Sone M, Fujimoto Y. Prospective Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients Undergoing Anterolateral Craniofacial Resection with Orbital Exenteration. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2020 Oct;81(5):585-593. doi: 10.1055/s-0039-1694010. Epub 2019 Jul 24. PMID: 33134027; PMCID: PMC7591358.
- Dodhia S, Fitzgerald CWR, McLean AT, Yuan A, Valero Mayor C, Adilbay D, Mimica X, Gupta P, Cracchiolo JR, Patel S, Wong RJ, Shah J, Ganly I, Cohen MA. Predictors of surgical complications in patients with sinonasal malignancy. *J Surg Oncol*. 2021 Oct;124(5):731-739. doi: 10.1002/jso.26598. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34236707; PMCID: PMC9405412.
- Ferrari M, Bossi P, Mattavelli D, Ardighieri L, Nicolai P. Management of sinonasal adenocarcinomas with anterior skull base extension. *J Neurooncol*. 2020 Dec;150(3):405-417. doi: 10.1007/s11060-019-03385-8. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31897925.
- Naunheim MR, Goyal N, Dedmon MM, Chambers KJ, Sedaghat AR, Bleier BS, Holbrook EH, Curry WT, Gray ST, Lin DT. An Algorithm for Surgical Approach to the Anterior Skull Base. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2016 Aug;77(4):364-70. doi: 10.1055/s-0036-1580598. Epub 2016 Mar 18. PMID: 27441163; PMCID: PMC4949060.
- Rothweiler R, Metzger MC, Voss PJ, Beck J, Schmelzeisen R. Interdisciplinary management of skull base surgery. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2021 Oct-Dec;11(4):601-607. doi: 10.1016/j.jobcr.2021.09.002. Epub 2021 Sep 11. PMID: 34567964; PMCID: PMC8449084.
- Meccariello G, Deganello A, Choussy O, Gallo O, Vitali D, De Raucourt D, Georgalas C. Endoscopic nasal versus open approach for the management of sinonasal adenocarcinoma: A pooled-analysis of 1826 patients. *Head Neck*. 2016 Apr;38 Suppl 1:E2267-74. doi: 10.1002/hed.24182. Epub 2015 Sep 3. PMID: 26335008.
- Lenze NR, Quinsey C, Sasaki-Adams D, Ewend MG, Thorp BD, Ebert CS Jr, Zanation AM. Comparative Outcomes by Surgical Approach in Patients with Malignant Sinonasal Disease. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2021 May 29;83(Suppl 2):e353-e359. doi: 10.1055/s-0041-1729978. PMID: 35832968; PMCID: PMC9272237.
- Rajendran B. Surgical outcomes of endoscopic versus open resection for the management of sinonasal malignancies. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2020 Dec 31;46(6):373-378. doi: 10.5125/jkaoms.2020.46.6.373. PMID: 33377461; PMCID: PMC7783184.
- Thompson LDR, Franchi A. New tumor entities in the 4th edition of the World Health Organization

classification of head and neck tumors: Nasal cavity, paranasal sinuses and skull base. *Virchows Arch.* 2018 Mar;472(3):315-330. doi: 10.1007/s00428-017-2116-0. Epub 2017 Apr 25. PMID: 28444451.

- Ferrari M, Taboni S, Carobbio ALC, Emanuelli E, Maroldi R, Bossi P, Nicolai P. Sinonasal Squamous Cell Carcinoma, a Narrative Reappraisal of the Current Evidence. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 7;13(11):2835. doi: 10.3390/cancers13112835. PMID: 34200193; PMCID: PMC8201377.
- López F, Shah JP, Beitler JJ, Snyderman CH, Lund V, Piazza C, Mäkitie AA, Guntinas-Lichius O, Rodrigo JP, Kowalski LP, Quer M, Shaha A, Homma A, Sanabria A, Ferrarotto R, Lee AWM, Lee VHF, Rinaldo A, Ferlito A. The Selective Role of Open and Endoscopic Approaches for Sinonasal Malignant Tumours. *Adv Ther.* 2022 Jun;39(6):2379-2397. doi: 10.1007/s12325-022-02080-x. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35352310; PMCID: PMC9122878.
- Thariat J, Carsuzaa F, Marcy PY, Verillaud B, de Gabory L, Ferrand FR. Precision Postoperative Radiotherapy in Sinonasal Carcinomas after Endonasal Endoscopic Surgery. *Cancers (Basel).* 2021 Sep 25;13(19):4802. doi: 10.3390/cancers13194802. PMID: 34638287; PMCID: PMC8508309.

