



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN MEDICINA E CHIRURGIA

**DIPARTIMENTO DI NEUROSCIENZE
DIRETTORE PROF. EDOARDO STELLINI**

**U.O.C. DI OTORINOLARINGOIATRIA
DIRETTORE PROF. PIERO NICOLAI**

TESI DI LAUREA

**IL RUOLO DELLE MACROSEZIONI NELLE RESEZIONI *EN-BLOC*
DELL'OSSO TEMPORALE E TEMPORO-PAROTIDEE**

Relatore:

Chiar.ma Prof.ssa Elisabetta Zanoletti

Laureando:

Filippo Tonello

Matr. 1166340

Correlatore:

Dott. Diego Cazzador

ANNO ACCADEMICO: 2023-2024

Sommario

1.	Riassunto	1
2.	Abstract	3
3.	Introduzione	5
3.1.	Premessa.....	5
3.2.	Anatomia del distretto	5
3.2.1.	Osso Temporale.....	5
3.2.2.	Orecchio medio	13
3.2.3.	Parotide	20
3.2.4.	Nervo faciale	25
3.2.5.	Linfonodi cervicali	28
3.3.	Patologia oncologica coinvolgente l'osso temporale.....	29
3.3.1.	Carcinoma squamocellulare	30
3.3.2.	Carcinoma basocellulare	34
3.3.3.	Melanoma.....	35
3.3.4.	Tumori parotidei.....	36
3.3.5.	Sintomi e Clinica dei tumori dell'osso temporale.....	41
3.3.6.	Diagnosi	41
3.3.7.	Anatomia patologica e stadiazione.....	43
3.3.8.	Fattori prognostici	46
3.4.	Trattamento chirurgico	51
3.5.	Terapia non chirurgica.....	58
3.5.1.	Radioterapia	58
3.5.2.	Chemioterapia	59
4.	Scopo dello studio	61
5.	Materiali e metodi	63
5.1.	Valutazione anatomopatologica del pezzo operatorio.....	65
5.2.	Tecnica di esecuzione delle macrosezioni.....	65
5.3.	Indagine sui margini.....	65
5.4.	Analisi statistica	66
6.	Risultati	69
6.1.	Caratteristiche dei pazienti	69
6.2.	Tipo di trattamento	70
6.3.	Stato	74
6.4.	Risultati anatomo-patologici	74
6.5.	Valutazione specifica dei margini chirurgici	75
6.6.	Associazione delle variabili	78
6.7.	Confronto tra imaging e analisi anatomopatologica	79
7.	Discussione	83
7.1.	Ruolo delle macrosezioni	83
7.2.	Valore dei margini chirurgici.....	85
7.3.	Razionale della resezione tumorale <i>en-bloc</i>	87
7.4.	Ruolo della pianificazione chirurgica	88

7.5.	Limiti e punti di forza dello studio	89
7.6.	Prospettive future.....	90
8.	Conclusioni.....	91
9.	Bibliografia.....	93

1. Riassunto

Introduzione

Questo studio sorge dall'esigenza di colmare la lacuna della letteratura in merito all'analisi dei pezzi operatori provenienti dalle resezioni *en-bloc* per il trattamento dei tumori maligni della regione temporo-parotidea con il metodo delle macrosezioni. In particolare, l'attenzione viene posta nella valutazione dello stato dei margini poiché il principio della chirurgia oncologica si basa sulla completa rimozione del tumore con margini liberi.

Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è quello di analizzare i dati anatomico-patologici ottenuti mediante la tecnica delle macrosezioni dei pezzi operatori delle resezioni *en-bloc* dell'osso temporale laterale (LTBR) o subtotale (STBR) e temporo-parotidea; valutare la associazione tra le resezioni R0/R1 con le variabili demografiche, chirurgiche, tumorali e patologiche; confrontare lo stato dei margini con l'*imaging* preoperatorio.

Materiali e metodi

Sono stati esaminati 13 pazienti operati con tecnica di resezione *en-bloc* e con analisi dello *specimen* attraverso macrosezioni. Al netto dei criteri di esclusione, ne sono stati inclusi 12. L'analisi statistica è stata: descrittiva per le variabili del campione; è stato applicato il test esatto di Fischer per l'associazione tra il tipo di resezione con le variabili demografiche, tumorali, chirurgiche e patologiche; condotta mediante curve ROC per indagare l'accuratezza dell'*imaging* preoperatorio rispetto il *gold standard* (valutazione istologica).

Risultati

L'analisi anatomico-patologica ha individuato una maggior frequenza di carcinomi squamocellulari (41,7%) rispetto ad altre istologie; sono stati riscontrati noduli multipli in 3 pazienti (25,0%). L'invasione linfovaskolare è stata trovata in 4 pazienti (33,3%), l'invasione perineurale in 8 pazienti (66,7%). Le resezioni sono risultate R0 in 1 paziente (8,3%), R0 *close* in 6 pazienti (50,0%), R1 in 5 pazienti

(41,7%). Dalla valutazione globale dei margini cutanei e non cutanei, è emerso che essi sono R0 nell'80,6% dei casi, R0 *close* nel 14,7% dei casi e R1 nel 4,7% dei casi. Il margine profondo è risultato *close* o R1 nell'86,7% dei casi.

Dall'associazione tra variabili, si evince che la tecnica LTBR sia significativamente associata ad una maggior probabilità di resezione R0, a differenza dell'STBR che andando vicino a strutture nobili impone una limitata entità di resezione. Le altre variabili non hanno mostrato una significatività statistica evidente. Solamente l'invasione linfovaskolare ha dimostrato un *trend* di significatività essendo correlata ad una maggior probabilità di resezione R1, ($p=0,067$).

Per quanto concerne i margini non cutanei, la RM si è dimostrata particolarmente accurata nella determinazione dell'invasione tumorale del muscolo temporale (AUC= 0,929) e moderatamente accurata nel valutare il nervo faciale intratemporale e lo spazio parafaringeo (AUC= 0,875 e 0,817, rispettivamente). La TC, invece, si è dimostrata particolarmente accurata nell'individuare l'invasione della parete posteriore del condotto uditivo esterno (AUC= 0,917). La RM, inoltre, ha dimostrato un'accuratezza moderata nella valutazione dei muscoli massetere, sternocleidomastoideo e del bulbo della vena giugulare, con $0,7 \leq \text{AUC} < 0,8$.

Conclusioni

Il presente studio conferma l'importanza della tecnica chirurgica *en-bloc* al fine di raggiungere la resezione R0 e il ruolo dell'invasione linfovaskolare nel determinare resezioni R1. Inoltre, è stata verificata l'importanza dell'*imaging* preoperatorio il quale tuttavia potrebbe sottostimare l'estensione della neoplasia ai margini di resezione. Il margine che più frequentemente è coinvolto dalla neoplasia è risultato essere il profondo e la RM ha una buona accuratezza nella sua valutazione; ciononostante, a causa delle strutture nobili qui localizzate, lo spazio di resezione non è ampio. Questo studio può essere considerato uno studio pilota che ha ancora spazio per maturare e aggiungere ulteriori elementi a beneficio della chirurgia oncologica sull'osso temporale.

2. Abstract

Introduction

This study arises from the need to fill the gap in the literature regarding the analysis of surgical specimens from en-bloc resections for the treatment of malignant tumors of the temporo-parotid region using the macrosection method. Particular attention is focused on the evaluation of margin status since the principle of oncologic surgery is based on the complete removal of the tumor with clear margins.

Objective

The objective of this study is to analyze the histopathological data obtained through the macrosection technique of surgical specimens from lateral (LTBR) or subtotal (STBR) temporal bone resections and temporo-parotid resections; to evaluate the association between R0/R1 resections and demographic, surgical, tumor, and pathological variables; and to compare margin status with preoperative imaging.

Materials and Methods

Thirteen patients who underwent en-bloc resection and specimen analysis through macrosections were examined. Twelve patients were included due to the exclusion criteria. Statistical analysis was descriptive for sample variables; Fisher's exact test was applied to assess the association between resection type and demographic, tumor, surgical, and pathological variables; and ROC curves were used to investigate the accuracy of preoperative imaging compared to the gold standard (histological evaluation).

Results

Histopathological analysis identified a higher frequency of squamous cell carcinomas (41.7%) compared to other histologies; multiple nodules were found in 3 patients (25.0%). Lymphovascular invasion was found in 4 patients (33.3%), and perineural invasion in 8 patients (66.7%). Resections were R0 in 1 patient (8.3%), R0 close in 6 patients (50.0%), and R1 in 5 patients (41.7%). Global evaluation of cutaneous and non-cutaneous margins revealed that they were R0 in 80.6% of cases,

R0 close in 14.7%, and R1 in 4.7%. The deep margin was close or R1 in 86.7% of cases. Association analysis showed that the LTBR technique was significantly associated with a higher probability of R0 resection, unlike STBR, which, being closer to critical structures, necessitates a limited extent of resection. Other variables did not show evident statistical significance. Only lymphovascular invasion showed a trend of significance, being correlated with a higher probability of R1 resection ($p=0.067$). Regarding non-cutaneous margins, MRI proved particularly accurate in determining tumor invasion of the temporal muscle (AUC= 0.929) and moderately accurate in assessing the intratemporal facial nerve and parapharyngeal space (AUC= 0.875 and 0.817, respectively). CT was particularly accurate in identifying invasion of the posterior wall of the external auditory canal (AUC= 0.917). Additionally, MRI showed moderate accuracy in evaluating the masseter, sternocleidomastoid muscles, and the jugular bulb, with $0.7 \leq \text{AUC} < 0.8$.

Conclusions

This study confirms the importance of the en-bloc surgical technique to achieve R0 resection and the role of lymphovascular invasion in determining R1 resections. Moreover, it verifies the importance of preoperative imaging, which, however, may underestimate the extent of neoplasia at resection margins. The deep margin was found to be the most frequently involved by neoplasia, and MRI has good accuracy in its assessment; however, due to the critical structures located here, the resection space is limited.

This study can be considered a pilot study that still has room to mature and add further elements to benefit oncologic surgery of the temporal bone.

3. Introduzione

3.1. Premessa

La conoscenza dell'anatomia del distretto testa-collo all'interfaccia con l'osso temporale, è essenziale per conoscere le vie di diffusione dei tumori maligni di questa sede, siano essi a partenza dall'osso temporale stesso o primitivi della parotide, e coinvolgenti secondariamente l'orecchio e le strutture ossee temporali adiacenti.

La conoscenza dell'anatomia degli organi e dell'interfaccia dei tessuti nella regione topografica dell'osso temporale e della parotide, è altresì fondamentale per definire e pianificare il trattamento chirurgico dei tumori che si localizzano in questa sede.

3.2. Anatomia del distretto

3.2.1. Osso Temporale

Ciascun osso temporale è composto da quattro componenti: squamosa, petromastoidea, timpanica e il processo stiloideo.

La parte squamosa presenta una fossa mandibolare poco profonda associata all'articolazione temporo-mandibolare.

La parte petromastoidea è relativamente ampia: la sua porzione petrosa ospita l'apparato uditivo ed è formata da osso compatto.

Il processo mastoideo è invece trabecolare e irregolarmente pneumatico.

La parte timpanica ha la forma di un anello sottile e incompleto, le cui estremità risultano fuse alla parte squamosa.

Il processo stiloideo dà inserzione al gruppo dei muscoli stiloidei.

All'osso temporale sono associati due canali: il meato acustico esterno, sulla superficie laterale, che trasporta le onde sonore alla membrana timpanica e il meato acustico interno, sulla superficie mediale, che trasporta i nervi faciale e vestibolococleare. (1)

L'anatomia dell'osso temporale è raffigurata nella Fig. 1

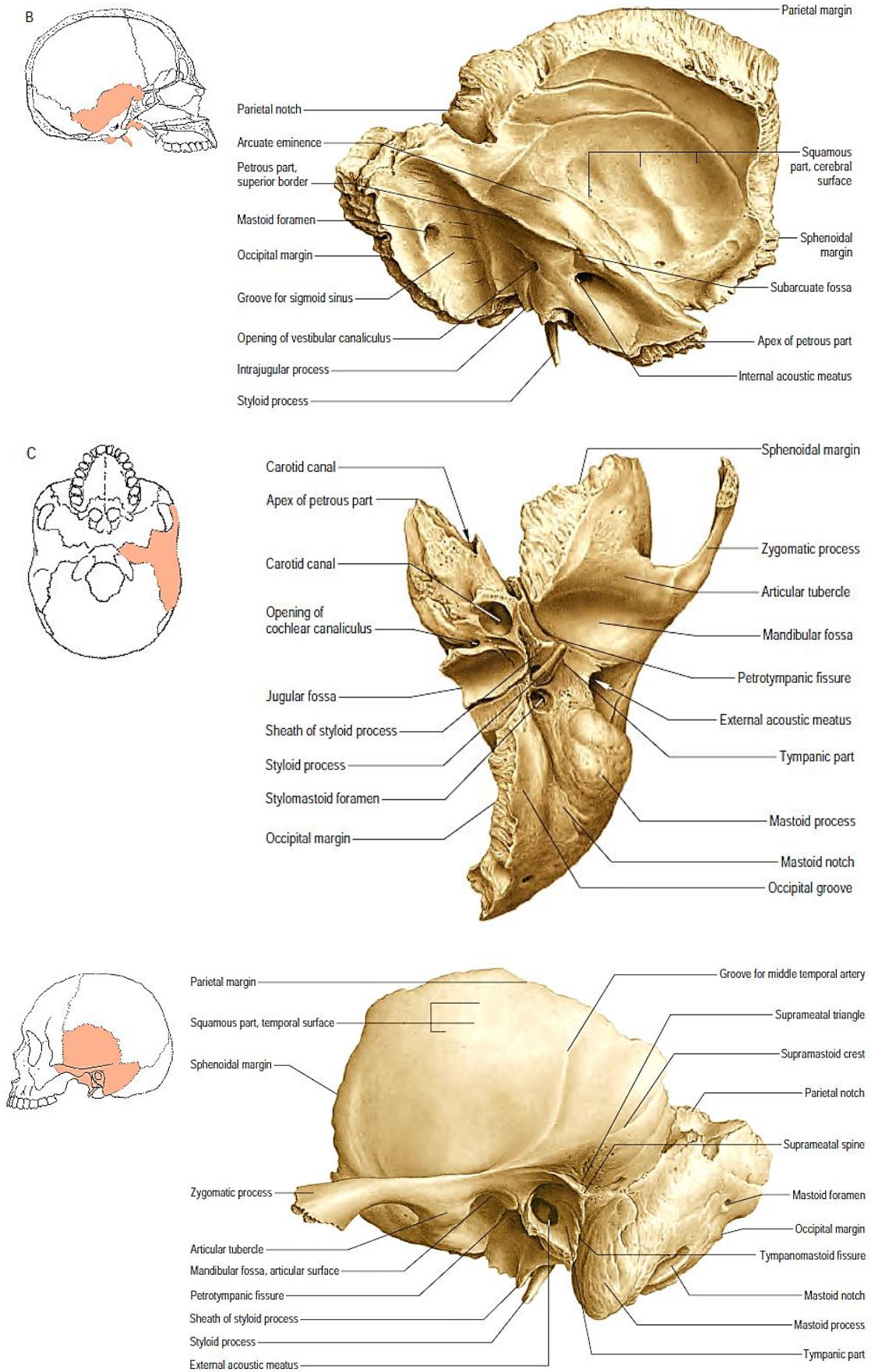


Figura 1. Anatomia dell'osso temporale. (2)

3.2.1.1. Parte squamosa

La parte squamosa giace anterosuperiormente ed è sottile.

La superficie interna della parte squamosa è concava e contiene le depressioni che corrispondono alle circonvoluzioni del lobo temporale dell'emisfero cerebrale. Il suo margine inferiore è unito alla regione anteriore della parte petrosa, ma spesso, nelle ossa adulte, appaiono tracce della sutura petrosquamosa. Il margine superiore è sottile e si sovrappone al margine inferiore dell'osso parietale a livello della sutura squamosa.

La parte squamosa presenta un processo zigomatico e una fossa mandibolare.

3.2.1.2. Processo zigomatico

Il processo zigomatico si proietta anteriormente a partire dalla regione inferiore della parte squamosa. Si articola con il processo temporale dell'osso zigomatico per delimitare l'arco zigomatico, punto di collegamento tra le fosse temporale e infratemporale.

Il processo zigomatico origina dall'unione di una radice orizzontale e una trasversa. Tra le due radici del processo zigomatico si individua la fossa mandibolare.

3.2.1.3. Fossa mandibolare

La fossa mandibolare presenta un'area articolare anteriore, formata dalla parte squamosa e un'area posteriore non articolare, formata dalla parte timpanica. La superficie articolare prende contatto con il disco articolare dell'articolazione temporomandibolare. Diversamente dalla maggior parte delle altre articolazioni sinoviali, questa è rivestita da tessuto fibroso piuttosto che da cartilagine ialina. Talvolta l'area non articolare contiene parte della parotide.

La fessura petrotimpanica divide la fossa mandibolare in una parte anteriore e una parte posteriore. Tale fessura è attraversata dall'arteria timpanica (ramo dell'arteria mascellare interna), dal nervo timpanico e dalla corda del timpano, ramo del faciale, che dalla cavità timpanica si portano nella fossa infratemporale.

3.2.1.4. Parte petromastoidea

La parte petromastoidea, benché morfologicamente sia un unico elemento, viene convenientemente suddivisa in due parti: mastoidea e petrosa.

3.2.1.5. Parte mastoidea

La parte mastoidea è la regione posteriore dell'osso temporale, e si affaccia alla parete posteriore della cavità timpanica. Presenta una superficie esterna resa ruvida dall'inserzione del ventre occipitale dei muscoli occipitofrontale e auricolare posteriore. Frequentemente, vicino al suo margine posteriore, giace un foro mastoideo, di grandezza e posizione variabile, attraversato da una vena del seno sigmoideo e da una piccola branca durale dell'arteria occipitale. Il foro può trovarsi nell'osso occipitale o nella sutura occipitotemporale, può essere parasuturale (40-50% dei crani) o assente.

La parte mastoidea si sviluppa in basso come processo mastoideo conico ed è più estesa nei maschi adulti. I muscoli sternocleidomastoideo, splenio della testa e lunghissimo della testa si inseriscono tutti sulla sua superficie laterale, mentre il ventre posteriore del digastrico si inserisce in un'incisura mastoidea profonda, sulla sua faccia mediale. La superficie interna del processo mastoideo presenta un solco sigmoideo curvo e profondo per il seno venoso sigmoideo.

3.2.1.6. Rocca petrosa

La parte petrosa è una massa ossea incuneata tra l'osso sfenoide e l'occipitale, a livello della base cranica che accoglie il labirinto acustico. È inclinata superiormente e anteromedialmente e presenta una base, un apice, tre superfici (anteriore, posteriore e inferiore) e tre margini (superiore, posteriore e anteriore).

La base della rocca petrosa corrisponde alla porzione che si localizza sulla base cranica.

L'apice, smusso e irregolare, fa angolo con il margine posteriore della grande ala dello sfenoide e la parte basilare dell'osso occipitale. Presenta l'orifizio anteriore del canale carotico e limita il foro lacero posterolateralmente.

La superficie anteriore contribuisce alla formazione del pavimento della fossa cranica media, adattandosi al giro temporale inferiore. Dorsalmente all'apice vi è l'impronta del trigemino, che accoglie il ganglio semilunare. La parte di osso anterolaterale a tale impronta fa da tetto alla parte anteriore del canale carotico, ma spesso è insufficiente. Una cresta separa l'impronta trigeminale da un'altra cavità posteriore, la quale va parzialmente a ricoprire il meato acustico interno e la

chiocciola (coclea). Quest'ultima, a sua volta, è limitata posteriormente dall'eminanza arcuata, che corrisponde al canale semicircolare superiore (anteriore). Lateralmente la superficie anteriore ricopre il vestibolo e, in parte, il canale faciale. Tra la parte squamosa, lateralmente, e l'eminanza arcuata e le cavità appena descritte, medialmente, la superficie anteriore è formata dal *tegmen tympani*, una sottile lamina ossea che forma il tetto dell'antro mastoideo, estendendosi in avanti, superiormente alla cavità timpanica e al canale per il muscolo tensore del timpano. Anteriormente, il *tegmen* presenta un solco per il nervo grande petroso (che passa posterolateralmente, per entrare nell'osso attraverso uno iato anteriore all'eminanza arcuata). Più lateralmente si possono trovare uno iato e un solco più piccoli, ma simili, che si riferiscono al nervo piccolo petroso (che decorre attraverso il forame ovale). Lateralmente all'eminanza, la parte posteriore del *tegmen tympani* va a rivestire l'antro mastoideo.

La superficie posteriore contribuisce alla formazione della parte anteriore della fossa cranica posteriore e si continua con la superficie interna della parte mastoidea. L'orifizio del meato acustico interno si trova vicino al suo centro. Posteriormente all'orifizio del meato vi è una piccola fessura, quasi nascosta da una sottile lamina ossea, che conduce all'acquedotto del vestibolo. Quest'ultimo contiene il sacco e il dotto endolinfatico, nonché una piccola arteria e una vena.

La superficie inferiore, irregolare, contribuisce a formare la parte esterna della base cranica. Vicino all'apice della parte petrosa un'area quadrangolare è parzialmente associata all'inserzione del muscolo elevatore del velo palatino e alla cartilagine della tuba uditiva. Posteriormente a tale regione vi è l'ampio orifizio circolare del canale carotico e posteriormente all'orifizio del canale vi è la fossa giugulare, che accoglie il bulbo giugulare superiore. Il ganglio inferiore del nervo glossofaringeo giace in una depressione triangolare anteromediale rispetto alla fossa giugulare (inferiormente al meato acustico interno). Sulla protuberanza tra il canale carotico e la fossa giugulare si trova un canalicolo per il nervo timpanico, ramo del nervo glossofaringeo. Il canalicolo mastoideo per la branca auricolare del nervo vago è posizionato lateralmente, nella fossa giugulare.

Il margine superiore, il più lungo, è solcato dal seno petroso superiore.

Il margine posteriore, medialmente presenta un solco che forma, insieme all'osso occipitale, un canale per il seno petroso inferiore. Posteriormente a questo, la fossa giugulare contribuisce (insieme all'osso occipitale) alla formazione del foro giugulare ed è solcata dal nervo glossofaringeo.

Il margine anteriore è unito lateralmente alla parte squamosa dell'osso temporale a livello della sutura petrosquamosa e, medialmente, si articola con la grande ala dello sfenoide.

Alla giunzione delle parti petrosa e squamosa esistono due canali, uno sopra l'altro, separati tra di loro da una sottile lamina ossea, che conducono entrambi alla cavità timpanica: il canale superiore accoglie il tensore del timpano, il canale inferiore costituisce la tuba uditiva.

3.2.1.7. Parte timpanica

È situata tra la parte petrosa e la parte squamosa, dove è inferolaterale all'orifizio uditivo. La sua superficie posteriore, concava, forma la parete anteriore, il pavimento e parte della parete posteriore del meato acustico esterno. La membrana timpanica si inserisce su uno stretto solco timpanico sulla sua superficie mediale. La superficie anteriore, concava e quadrilatera, è la parete posteriore della fossa mandibolare e può prendere contatto con la parotide. Il margine laterale, ruvido, costituisce gran parte del margine della parte ossea del meato acustico esterno e si continua con la sua parte cartilaginea. Il foro stilomastoideo si trova tra i processi stiloideo e mastoideo: rappresenta l'estremità esterna del canale faciale ed è percorso dal nervo faciale e dall'arteria stilomastoidea.

3.2.1.8. Processo stiloideo

Il processo stiloideo è esile e appuntito, e sporge anteroinferiormente dalla faccia inferiore dell'osso temporale. La sua lunghezza varia da pochi millimetri fino a una media di 2,5 cm. Il processo stiloideo è ricoperto lateralmente dalla parotide, il nervo faciale ne attraversa la base, l'arteria carotide esterna ne incrocia la punta, inclusa nella parotide e, medialmente, il processo è separato dall'origine della vena giugulare interna grazie all'inserzione del muscolo stilofaringeo.

3.2.1.9. Meato acustico esterno

L'osso temporale contiene la porzione ossea del meato acustico esterno.

Il meato acustico esterno si estende dalla conca alla membrana timpanica: è lungo circa 2,5 cm dalla base della conca e circa 4 cm dal trago. Presenta due parti strutturalmente diverse: il suo terzo laterale è cartilagineo e i suoi due terzi mediali sono ossei. Forma una curva a S italiana, diretta dapprima medialmente, anteriormente e leggermente verso il basso (*pars externa*), quindi posteromedialmente e verso l'alto (*pars media*) e, infine, anteromedialmente e leggermente verso il basso (*pars interna*). La sua sezione è ovale e presenta il diametro maggiore inclinato obliquamente e posteroinferiormente all'esterno dell'orifizio, ma è quasi orizzontale sulla sua estremità mediale. Ci sono due restringimenti, uno vicino all'estremità mediale della parte cartilaginea, l'altro, l'istmo, nella parte ossea a circa 2 cm dal fondo della conca. La membrana timpanica, che chiude la sua estremità mediale, è disposta obliquamente, il che significa che il pavimento e la parete anteriore del meato sono più lunghi del suo tetto e della parete posteriore.

La parte cartilaginea, laterale, è lunga circa 8 mm, si continua con la cartilagine auricolare ed è legata alla parte ossea da tessuto fibroso. Esistono due o tre profonde fessure (del Santorini) nella sua parte anteriore: i tumori del meato acustico esterno oltrepassano i confini del canale attraverso queste fenditure e si diffondono ai tessuti molli circostanti.

La parte ossea è lunga circa 16 mm ed è più stretta della parte cartilaginea. In sezione sagittale è ovale o ellittica ed è diretta anteromedialmente e leggermente in basso, con una leggera convessità posterosuperiore. La sua estremità mediale è più piccola di quella laterale e termina obliquamente. La parete anteriore è segnata, tranne che superiormente, da uno stretto anello o solco timpanico, dove si inserisce il perimetro della membrana timpanica.

Rapporti del meato (Fig.2): Il processo condiloideo della mandibola si trova anteriormente al meato ed è parzialmente separato dalla parte cartilaginea da una piccola porzione di parotide. La fossa cranica media giace superiormente al meato osseo, mentre le cellule mastoidee si trovano posteriormente, separate dal meato soltanto da un esile strato osseo. La sua parte più profonda è localizzata inferiormente al recesso epitimpanico ed è anteroinferiore rispetto all'antro mastoideo: la lamina di osso che la separa dall'antro è spessa solo 1-2 mm e fornisce la via di accesso "transmeatale" per la chirurgia dell'orecchio.

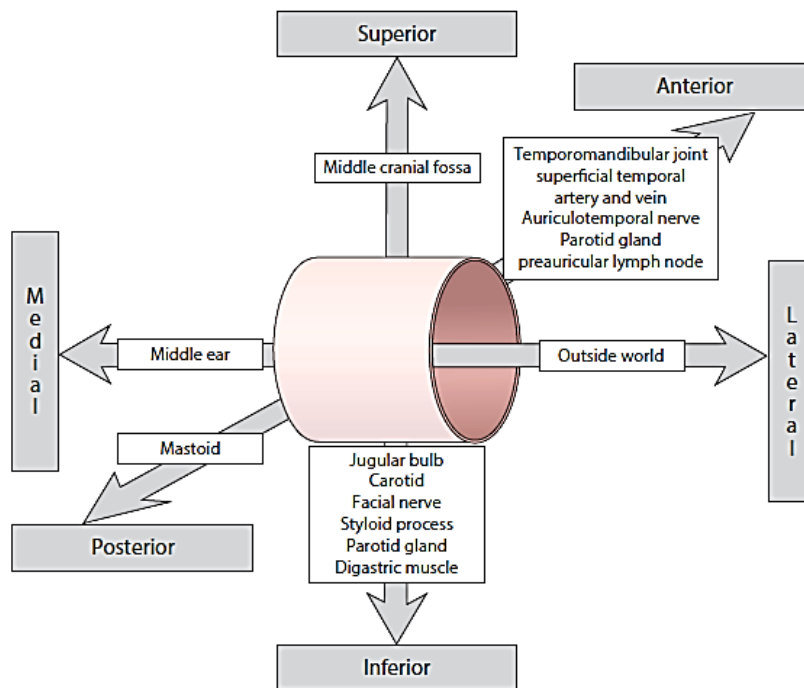


Figura 2. Rapporti del condotto uditivo esterno destro. (3)

Vascularizzazione e drenaggio linfatico: L'apporto vascolare del meato acustico esterno deriva dall'arteria auricolare posteriore, dal ramo auricolare profondo dell'arteria mascellare interna e da rami auricolari dell'arteria temporale superficiale. Le vene associate drenano nelle vene giugulare esterna e mascellare, nonché nelle vene del plesso pterigoideo. I linfatici drenano in quelli associati al padiglione.

Innervazione: L'innervazione sensitiva del meato acustico esterno deriva dal ramo auricolotemporale del nervo mandibolare che innerva le pareti anteriore e superiore, e dal ramo auricolare del nervo vago che innerva le pareti posteriore e inferiore. Anche il nervo faciale può contribuire attraverso una sua comunicazione con il nervo vago.

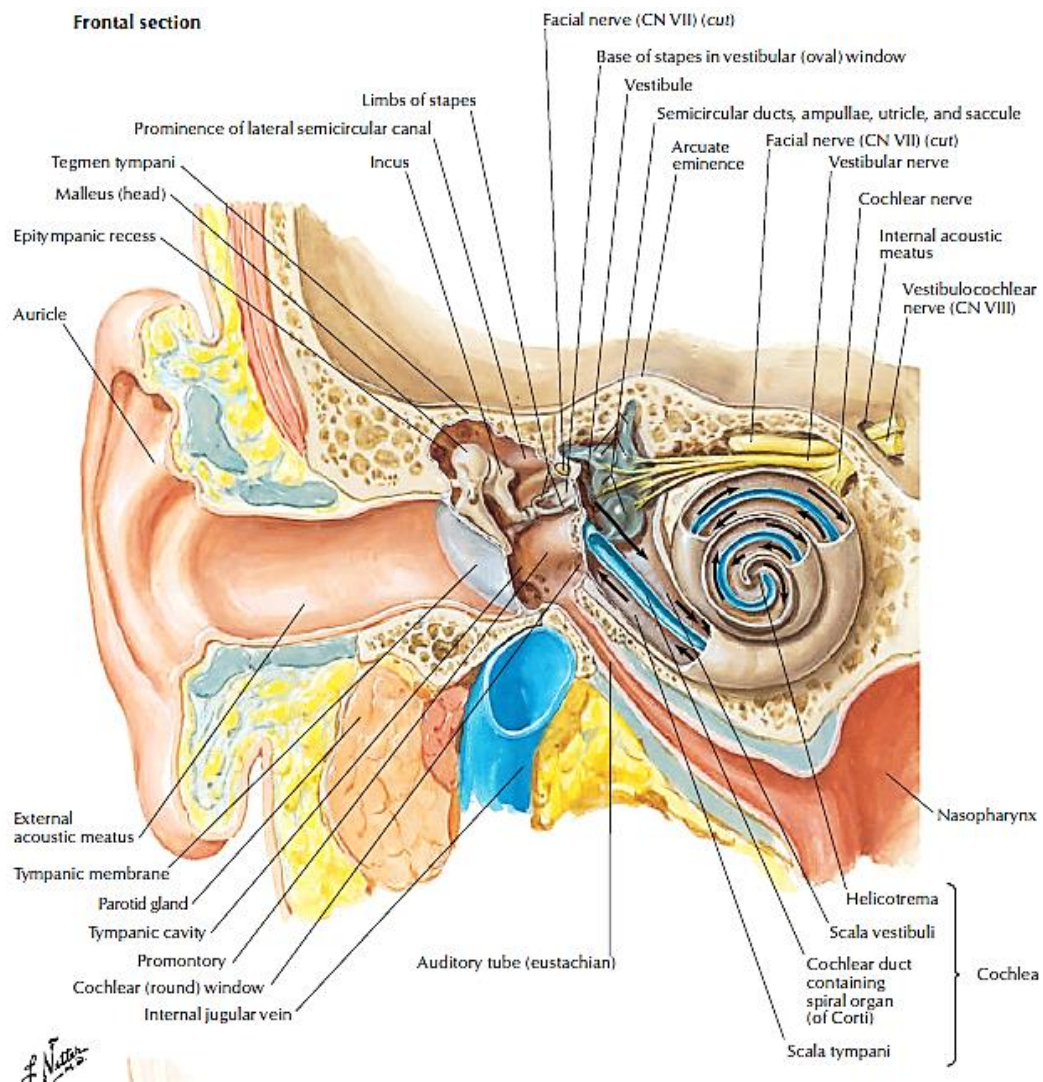


Figura 3. Sezione frontale della regione temporale passante per il condotto uditivo esterno (4)

3.2.2. Orecchio medio

L'orecchio medio è uno spazio irregolare, compreso lateralmente nella parte petrosa dell'osso temporale. È rivestito internamente da mucosa ed è pieno d'aria, che giunge dalla rinofaringe attraverso la tuba uditiva faringotimpanica. L'orecchio medio contiene tre piccole ossa - il martello, l'incudine e la staffa - chiamate nel loro insieme catena degli ossicini dell'orecchio. Esse formano una catena articolata che collega la parete laterale a quella mediale della cavità, con la funzione di trasmettere l'energia in maniera efficiente a partire dalle vibrazioni relativamente deboli provenienti dall'aria elastica e comprimibile del meato acustico esterno verso il fluido incompressibile che circonda i delicati recettori cocleari. L'accoppiamento meccanico dei due sistemi deve abbinarsi alla loro resistenza alla deformazione o "flusso", cioè alla loro impedenza, in maniera più stretta possibile.

I meccanismi protettivi inclusi nello schema funzionale dell'orecchio medio sono: la presenza della tuba uditiva (che uguaglia la pressione su entrambi i lati della delicata membrana timpanica); la forma delle articolazioni tra gli ossicini; il riflesso di contrazione dello stapedio e del tensore del timpano in risposta a suoni di intensità piuttosto elevata (che previene danni causati da escursioni eccessive o improvvise degli ossicini).

Lo spazio all'interno dell'orecchio medio può essere suddiviso in tre parti: il mesotimpano, o cavità timpanica propriamente detta, che si trova di fronte alla membrana timpanica; l'epitimpano o tetto, superiore al piano della membrana e contenente la testa del martello, nonché il corpo e il processo breve dell'incudine; infine, l'ipotimpano, localizzato sul pavimento della cavità, tra il bulbo giugulare e il margine inferiore della membrana timpanica. La cavità è delimitata lateralmente dalla membrana timpanica e medialmente dalla parete laterale dell'orecchio interno, il promontorio. Posteriormente, essa comunica con l'antro mastoideo e con le cellule mastoidee; anteriormente con la rinofaringe attraverso la tuba uditiva.

3.2.2.1. Limiti della cavità timpanica

La cavità timpanica presenta un tetto, un pavimento e le pareti laterale, mediale, posteriore e anteriore.

3.2.2.1.1. Tetto

Una lamina sottile di osso compatto, il *tegmen tympani*, separa le cavità endocranica e timpanica e forma gran parte della superficie anteriore della porzione petrosa dell'osso temporale. Si prolunga posteriormente a costituire il tetto dell'antro mastoideo e, anteriormente, ricopre il canale per il tensore del timpano. Negli adulti, le vene attraversano questa sutura dalla cavità timpanica per raggiungere il seno petroso superiore o il seno petrosquamoso, potendo quindi trasmettere a queste le infezioni mediante un processo tromboflebitico.

3.2.2.1.2. Pavimento

È una lamina di osso stretta, sottile e convessa che separa la cavità dal bulbo superiore della vena giugulare interna. L'osso può essere anche parzialmente incompleto, nel qual caso la cavità timpanica e la vena vengono separate soltanto da una membrana mucosa e da tessuto fibroso. Alternativamente, può contenere

alcune cellule mastoidee accessorie. Vicino alla parete mediale giace una piccola apertura per il ramo timpanico del nervo glossofaringeo.

3.2.2.1.3. Parete laterale

La parete laterale consta, principalmente, della membrana timpanica, ma contiene anche l'anello osseo dove la membrana va ad inserirsi. In sezione, la parete ossea epitimpanica laterale è a forma di cuneo e la sua porzione inferiore appuntita è nota come scudo. Tale parte viene facilmente erosa o smussata dal colesteatoma. Vi sono delle incompletezze nella parte superiore dell'anello, che corrispondono alle piccole aperture dei canalicoli anteriore e posteriore per la corda del timpano e per la fessura petrotimpanica. Il canalicolo posteriore trasporta la corda del timpano e un ramo dell'arteria stilomastoidea alla cavità timpanica. La corda del timpano lascia la cavità timpanica attraverso il canalicolo anteriore, che si apre all'estremità mediale della fessura petrotimpanica.

La fessura petrotimpanica è una semplice fenditura di circa 2 mm di lunghezza che si apre appena superiormente e anteriormente all'anello osseo su cui va a inserirsi la membrana timpanica. Accoglie il processo anteriore e il legamento anteriore del martello e invia alla cavità timpanica il ramo timpanico anteriore dell'arteria mascellare interna.

3.2.2.1.4. Membrana timpanica

La membrana timpanica separa la cavità timpanica dal meato acustico esterno; è sottile, semi-trasparente e quasi ovale, sebbene leggermente più ampia superiormente che in basso. Giace obliquamente, a un angolo di circa 55° rispetto al pavimento meatale. Il suo diametro più lungo, anteroinferiore, è di 9-10 mm, mentre il più corto è di 8-9 mm. Gran parte della sua circonferenza è data da un anello fibrocartilagineo che si inserisce sul solco timpanico all'estremità mediale del meato. L'anello presenta cellule muscolari lisce in diverse posizioni e orientate radialmente, le quali probabilmente svolgono un ruolo nel controllo del flusso sanguigno o nel mantenimento della tensione della membrana (Henson et al. 2005). Il solco timpanico presenta un'incisura nella sua parte superiore. Due benderelle, le pieghe malleolari anteriore e posteriore, decorrono dalle estremità di questa incisura al processo laterale del martello. La piccola parte triangolare della membrana, la *pars flaccida*, si trova superiormente a queste pieghe ed è lassa e sottile. La parte

più grande della membrana timpanica, la *pars tensa*, è rigida. Il manico del martello è strettamente adeso alla superficie interna della membrana timpanica fino al suo centro, che sporge verso la cavità timpanica. Quindi, la superficie interna della membrana è convessa e il punto di maggiore convessità viene definito ombelico. Nonostante la membrana, nella sua interezza, sia convessa sulla sua superficie interna, le sue fibre radiali sono curve, con la concavità rivolta verso l'interno.

Innervazione: La membrana timpanica è innervata dal nervo auricolo-temporale e sembra percepire solo il dolore. Vi è una componente sensitiva minore, incostante, a partenza dai nervi cranici VII, IX e X, che si sovrappone a essa.

3.2.2.1.5. Parete mediale

La parete mediale della cavità timpanica è anche il limite laterale dell'orecchio interno. Le sue formazioni più importanti sono il promontorio, la finestra del vestibolo (finestra ovale), la finestra della chiocciola (finestra rotonda) e la prominente del faciale.

Il promontorio è un rilievo arrotondato e increspato da piccoli solchi che danno alloggio ai nervi del plesso timpanico. Giace superiormente alla sporgenza laterale del giro basale della chiocciola. L'apice della chiocciola si trova vicino alla parete mediale della cavità timpanica, anteriormente al promontorio. La depressione posteriore al promontorio costituisce il seno del timpano.

La finestra del vestibolo è localizzata superiormente e posteriormente al promontorio che conduce dalla cavità timpanica al vestibolo dell'orecchio interno. È occupata dalla base della staffa: la circonferenza della base si inserisce sul margine della finestra tramite un legamento anulare.

La finestra della chiocciola si trova inferiormente e poco posteriormente alla finestra del vestibolo. La finestra della chiocciola giace completamente al di sotto del margine sporgente del promontorio, in un profondo recesso o nicchia, ed è disposta alquanto obliquamente. Nelle preparazioni essiccate essa si apre anterosuperiormente dalla cavità timpanica verso la scala timpanica della chiocciola, mentre nel vivente è chiusa dalla membrana timpanica secondaria. Quest'ultima è piuttosto concava verso la cavità timpanica e convessa verso la chiocciola.

La prominenza del canale del nervo faciale indica la posizione della parte superiore del canale faciale osseo (canale di Falloppio) che accoglie il nervo faciale. Il canale attraversa la parete timpanica mediale partendo dal processo cocleariforme anteriormente, quindi decorre appena superiormente alla finestra del vestibolo, infine curva in basso nella parete posteriore della cavità. La sua parete laterale può essere parzialmente incompleta.

3.2.2.1.6. Parete posteriore

La parete posteriore della cavità timpanica è più ampia in alto che in basso. Le sue caratteristiche principali sono l'adito dell'antro mastoideo, la piramide e la fossa dell'incudine.

L'adito dell'antro mastoideo è un'apertura larga e irregolare che conduce dal recesso epitimpanico alla parte superiore dell'antro mastoideo. Un'eminanza arrotondata sulla parete mediale dell'adito, superiormente e posteriormente alla prominente del canale del nervo faciale, corrisponde alla posizione del canale semicircolare laterale.

L'eminanza piramidale è situata appena sotto alla finestra del vestibolo e davanti alla parte verticale del canale del nervo faciale. È infossata e accoglie il muscolo stapedio. La sua sommità sporge verso la finestra del vestibolo ed è perforata da una piccola fessura per il passaggio del tendine dello stapedio. La cavità nell'eminanza piramidale si prolunga in basso e posteriormente, davanti al canale del nervo faciale e comunica con il canale grazie a una fessura attraverso la quale un piccolo ramo del nervo faciale passa allo stapedio.

La fossa dell'incudine è una piccola depressione nella parte inferiore e posteriore del recesso epitimpanico. Contiene il processo breve dell'incudine, che si fissa alla fossa mediante fibre legamentose.

3.2.2.1.7. Antro mastoideo

L'antro mastoideo è un seno aereo nella parte petrosa dell'osso temporale, I suoi rapporti topografici sono di importanza chirurgica considerevole. L'adito dell'antro mastoideo, che conduce posteriormente a partire dal recesso epitimpanico, si apre nella parte superiore della sua parete anteriore. Il canale semicircolare laterale giace medialmente all'adito. La parte discendente del canale del nervo faciale si trova anteroinferiormente. La parete mediale è in rapporto con il canale semicircolare

posteriore. Il seno sigmoideo si trova distanziato posteriormente: la distanza può essere estremamente variabile e dipende dal grado di pneumatizzazione della mastoide. Il tetto è formato dal *tegmen tympani* e l'antro si trova quindi inferiormente alla fossa cranica media e al lobo temporale del cervello. Il pavimento ha numerosi orifizi che comunicano con le cellule mastoidee. La parete laterale, che offre l'accesso chirurgico ordinario alla cavità, è formata dal processo postmeatale della parte squamosa dell'osso temporale. Alla nascita, lo spessore è di soli 2 mm, ma incrementa con un tasso medio di 1 mm all'anno, realizzando uno spessore finale di 12-15 mm. Negli adulti, la parete laterale dell'antro corrisponde al triangolo soprameatale (triangolo di Macewen) sulla superficie cranica esterna. È palpabile attraverso la *cymba conchae*: il lato superiore del triangolo, la cresta sopramastoidea, è a livello della fossa cranica media; il lato anteroinferiore, che forma il margine posterosuperiore del meato acustico esterno, indica approssimativamente la posizione della parte discendente del canale del nervo facciale; il lato posteriore, formato da una tangente verticale posteriore al margine posteriore del meato acustico esterno, è anteriore al seno sigmoideo.

Nell'adulto, il volume dell'antro mastoideo è variabile, ma in media è di 1 mL, con un diametro generale di 10 mm. Diversamente dagli altri seni aerei del cranio, è presente alla nascita ed è già di dimensioni quasi adulte, anche se si trova a un livello più alto rispetto al meato acustico esterno degli adulti. I rapporti dell'antro mastoideo sono schematizzati nella Fig. 4.

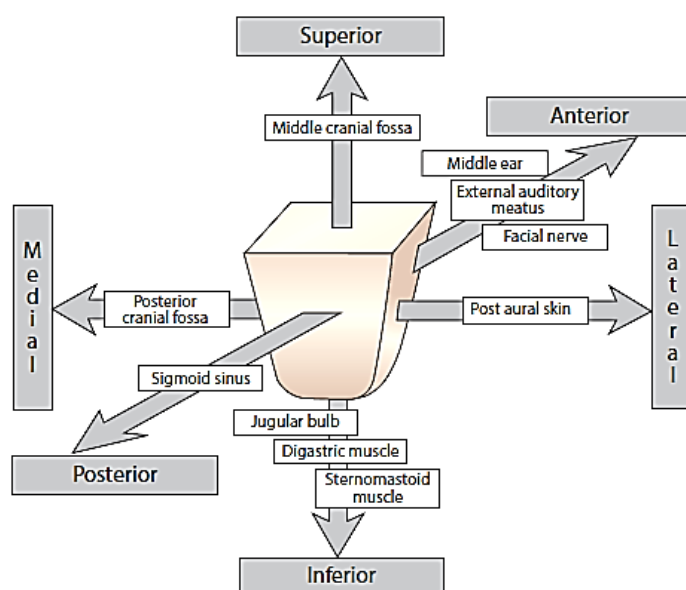


Figure 46.18 Relationships of the right mastoid antrum.

Figura 4. Rapporti dell'antro mastoideo destro. (3)

3.2.2.1.8. Cellule mastoidee

Nonostante il processo mastoideo sia ben sviluppato alla nascita, a questo stadio, le cellule mastoidee sono soltanto dei minuscoli diverticoli antrali. La loro crescita maggiore si verifica alla pubertà. Variano considerevolmente per numero, forma e dimensioni. Di solito comunicano tra di loro e sono rivestite da una mucosa formata da epitelio squamoso non ciliato, continuo con quello dell'antro mastoideo e della cavità timpanica. Si conoscono diversi tipi di processi mastoidei, tra cui i tre tipi più frequentemente descritti sono: pneumatizzato (con molte cellule aeree), sclerotico o diploico (con poche o nessuna celletta aerea), e misto (contenente sia cellule aeree che midollo osseo).

Il processo mastoideo può non avere alcuna celletta aerea nel 20% dei crani. Alternativamente, le cellule aeree possono estendersi oltre il processo mastoideo nella parte squamosa dell'osso temporale, nella radice posteriore del processo zigomatico dell'osso temporale, nel tetto osseo del meato acustico esterno, o nel pavimento della cavità timpanica, molto vicino al bulbo giugulare superiore. Raramente, alcune possono scavare il processo giugulare dell'osso temporale. Un gruppo importante può estendersi medialmente nella parte petrosa dell'osso temporale, anche fino al suo apice e mettersi in rapporto con la tuba uditiva, il canale carotico, il labirinto e il nervo abducente. Alcuni autori sostengono che queste non si continuano con le cellule mastoidee, ma comunicano indipendentemente con la cavità timpanica. Tutte queste estensioni delle cellule mastoidee possono avere importanza in patologia, dato che le infezioni possono diffondersi alle strutture a esse circostanti.

Innervazione: Le cellule mastoidee sono innervate da un ramo meningeo della branca mandibolare del nervo trigemino.

3.2.2.1.9. Parete anteriore

La regione inferiore della parete anteriore della cavità timpanica, si restringe in seguito all'avvicinamento delle pareti mediale e laterale della cavità. È una lamina sottile e forma la parete posteriore del canale carotico. È perforata dai nervi caroticotimpanici superiore e inferiore e dal ramo timpanico o da rami della carotide interna. Entrambi i canali piegano verso il basso e anteromedialmente per aprirsi nell'angolo tra le parti squamosa e petrosa dell'osso temporale e vengono separati

da un esile setto osseo. Il canale per il tensore del timpano e il setto osseo decorrono posterolateralmente sulla parete timpanica mediale e terminano immediatamente sopra la finestra del vestibolo.

Qui, l'estremità posteriore del setto piega lateralmente per formare una puleggia, il processo trocleariforme (processo cocleariforme), che costituisce un repere chirurgico per l'individuazione del ganglio genicolato del nervo faciale. Il tendine del tensore del timpano gira lateralmente e sopra la puleggia, prima di inserirsi nella parte superiore del manico del martello.

3.2.2.2. Catena degli ossicini dell'orecchio

Una catena di tre ossicini mobili, il martello, l'incudine e la staffa, trasferisce le onde sonore dalla membrana del timpano alla finestra del vestibolo attraverso la cavità timpanica. Il martello si inserisce sulla membrana timpanica e la base della staffa si inserisce sul margine della finestra del vestibolo. L'incudine è sospesa tra le due ossa e si articola con entrambe.

Vascularizzazione e drenaggio linfatico dell'orecchio medio: Svariate arterie si distribuiscono alla parete e al contenuto della cavità timpanica. Le arterie auricolare profonda, timpanica anteriore e stilomastoidea sono quelle di maggiori dimensioni.

Le vene provenienti dalla cavità timpanica terminano nel plesso venoso pterigoideo e nel seno petroso superiore.

I vasi linfatici della mucosa timpanica e antrale drenano ai linfonodi parotidei o ai linfonodi cervicali profondi superiori. I vasi drenanti l'estremità timpanica della tuba uditiva probabilmente terminano nei linfonodi cervicali profondi.

3.2.3. Parotide

La parotide è una delle tre ghiandole salivari maggiori, è costituita da una massa irregolare, lobulata e giallognola, e si localizza sotto il meato acustico esterno tra la mandibola e il muscolo sternocleidomastoideo. La ghiandola si estende inoltre in avanti sulla superficie del muscolo massetere. Nel 20% dei casi, tra l'arcata zigomatica superiormente e il dotto parotideo inferiormente, si trova una piccola ghiandola accessoria, *pars accessoria* o *socia parotidis*. La forma complessiva della parotide è variabile. Vista di lato, nel 50% dei casi presenta un profilo pressoché

triangolare. Nel 30% dei casi, tuttavia la ghiandola è più o meno di pari ampiezza e i poli superiore e inferiore si presentano arrotondati.

La sua forma più comune è a piramide capovolta, con una piccola superficie superiore, e le superfici superficiale, anteromediale e posteromediale. Si assottiglia inferiormente verso un apice smusso. La superficie superiore concava è in rapporto con la parte cartilaginea del meato acustico esterno e con il versante posteriore dell'articolazione temporomandibolare. A questo livello il nervo auricolotemporale gira attorno al collo della mandibola, avvolto nella capsula della ghiandola. L'apice si sovrappone, in misura variabile, al ventre posteriore del muscolo digastrico e al triangolo carotideo.

La faccia superficiale è ricoperta da cute e dalla fascia superficiale, che contiene i rami faciali del nervo grande auricolare, i linfonodi parotidei superficiali e il margine posteriore del muscolo *platysma*. Si estende in alto sino all'arcata zigomatica, indietro per sovrapporsi al muscolo sternocleidomastoideo, in basso in direzione dell'apice posteroinferiore sino all'angolo della mandibola e in avanti per trovarsi sul muscolo massetere sotto il dotto parotideo.

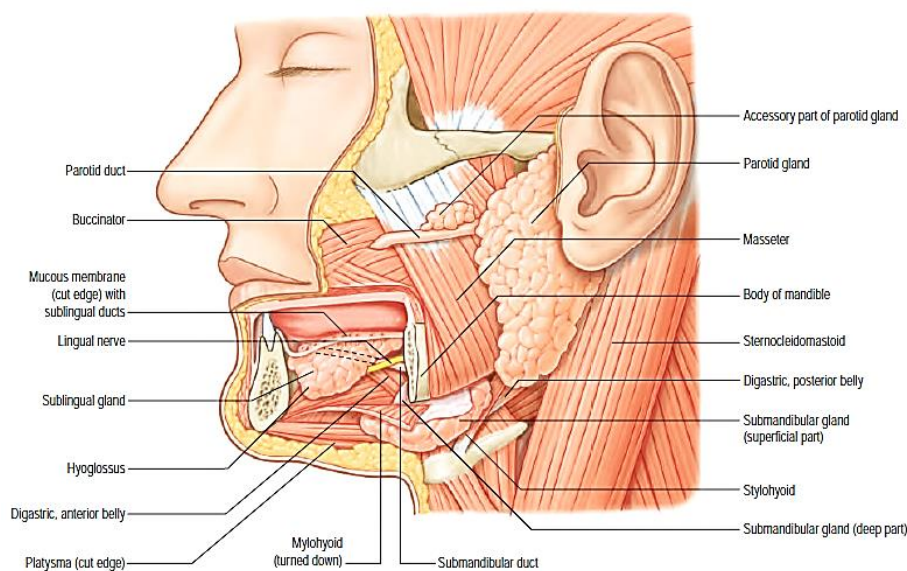


Figura 5. Ghiandole salivari di sinistra. (2)

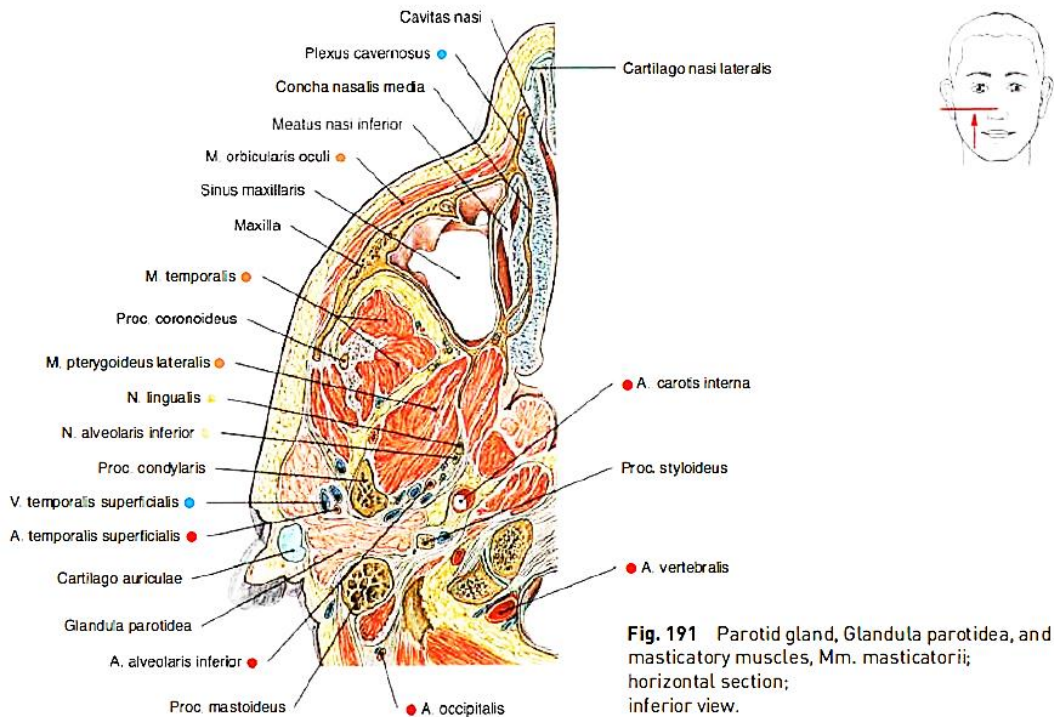


Figura 6. Ghiandola parotide e muscoli masticatori in sezione orizzontale, vista dal basso. (5)

La superficie anteromediale è solcata dal margine posteriore del ramo della mandibola. Ricopre la parte posteroinferiore del muscolo massetere, il versante laterale dell'articolazione temporomandibolare e la parte contigua del ramo della mandibola. Decorre in avanti, medialmente al ramo della mandibola, per raggiungere il muscolo pterigoideo mediale. La ghiandola può pertanto essere suddivisa in una parte superficiale più ampia e una più piccola, il lobo profondo; tali due porzioni sono unite da un istmo. I rami del nervo faciale emergono sul volto dal margine anteriore di questa superficie.

La superficie posteromediale è sagomata dai rapporti con il processo mastoideo, con il muscolo sternocleidomastoideo, con il ventre posteriore del muscolo digastrico, con il processo stiloideo e con i muscoli stiliani. L'arteria carotide esterna solca questa superficie prima di entrare nella ghiandola, mentre l'arteria carotide interna e la vena giugulare interna sono separate dalla ghiandola dal processo stiloideo e dai muscoli stiliani. Le superficie anteromediale e posteromediale si incontrano a livello del margine mediale che può proiettarsi così in profondità da porsi in contatto con la parete laterale della faringe.

Il lobo profondo della ghiandola si estende posteriormente al ramo della mandibola, nel punto in cui la sua superficie profonda viene a trovarsi immediatamente di lato al muscolo costringitore superiore della faringe. Quando un tumore della parotide, che sia benigno o maligno, si sviluppa nel lobo profondo, la massa si presenta come una tumefazione nella parete laterale della faringe e non come una tumefazione del volto; ciò significa che nel *follow-up* di un paziente sottoposto a un intervento di chirurgia sulla parotide per l'asportazione di un tumore è importante valutare l'orofaringe.

La parotide è avvolta dalla rigida capsula parotidea che deriva dallo strato di rivestimento della fascia cervicale profonda. L'infiammazione acuta della parotide può causare un intenso dolore dovuto alla distensione della capsula e alla stimolazione del nervo grande auricolare; il dolore viene esacerbato durante i pasti quando il riflesso gustativo aumenta il suo turgore all'interno della capsula.

Il dotto parotideo è lungo in media 5 cm ed è ampio 3mm, sebbene presenti un calibro minore a livello dell'orifizio orale. Origina dalla confluenza di due tributarie principali dentro la parte anteriore della parotide: il dotto appare a livello del margine anteriore della porzione superiore della ghiandola e ha un decorso orizzontale lungo fino al muscolo massetere, a metà strada tra l'angolo della bocca e l'arcata zigomatica. Se il dotto origina più in basso, può decorrere obliquamente verso l'alto. Attraversa il muscolo massetere, curva in direzione mediale a livello del suo margine anteriore con un angolo quasi retto e attraversa il cuscinetto adiposo buccale e il muscolo buccinatore di fronte alla corona del terzo dente molare superiore. Il dotto decorre poi obliquamente in avanti per una piccola distanza prima di aprirsi in una piccola papilla di fronte alla corona del secondo dente molare superiore. Il passaggio sottomucoso del dotto costituisce un meccanismo a valvola utile nel prevenire il rigonfiamento della ghiandola in caso di aumento della pressione all'interno della bocca. Attraversando il muscolo massetere, il dotto decorre tra i rami superiore e inferiore del nervo faciale e può ricevere il dotto parotideo accessorio.

La parte accessoria della ghiandola e l'arteria faciale trasversa si trovano sopra al dotto parotideo; il ramo buccale del nervo mandibolare, emergendo sotto ai muscoli temporale e massetere, viene a trovarsi sotto al margine anteriore del massetere.

3.2.3.1. Vascolarizzazione e drenaggio linfatico

La parotide riceve il suo apporto ematico dall'arteria carotide esterna e dai suoi rami che decorrono dentro e vicino alla ghiandola.

Le vene drenano nella vena giugulare esterna attraverso vasi tributari locali.

I linfonodi preauricolari si trovano nella cute che riveste la parotide e alcuni di loro si trovano nel contesto della ghiandola. Ci sono in genere 10 linfonodi nella ghiandola, la maggioranza dei quali si trova nella parte superficiale della ghiandola sopra al piano correlato al nervo faciale. La linfa proveniente dalla parotide drena nei linfonodi cervicali profondi.

3.2.3.2. Innervazione

Le fibre pregangliari decorrono nel ramo petroso inferiore del nervo glossofaringeo e contraggono sinapsi nel ganglio otico. Le fibre secretomotorie postgangliari raggiungono la ghiandola attraverso il nervo auricolotemporale.

3.2.3.3. Strutture all'interno della parotide

L'arteria carotide esterna, la vena retromandibolare e il nervo faciale attraversano, in parte o completamente, la ghiandola ramificandosi al suo interno. L'arteria carotide esterna entra nella superficie posteromediale e si divide nell'arteria mascellare interna, che emerge dalla superficie anteromediale, e nell'arteria temporale superficiale che genera la sua branca trasversa della faccia all'interno della ghiandola e si dirige verso l'alto per lasciare il suo limite superiore. Anche l'arteria auricolare posteriore può nascere dall'arteria carotide esterna all'interno della ghiandola, emergendo dalla sua superficie posteromediale.

La vena retromandibolare, formata dalla convergenza delle vene mascellare e temporale superficiale, che penetrano in prossimità del punto di emergenza delle arterie corrispondenti, è posta in superficie all'arteria carotide esterna. Scende all'interno della parotide ed emerge dietro l'apice della ghiandola, dove in genere si suddivide in un ramo anteriore, che decorre in avanti per unirsi alla vena faciale, e in un ramo posteriore, che si unisce alla vena auricolare posteriore per formare la vena giugulare esterna. Talvolta non è in connessione con la vena giugulare esterna, che è quindi di piccolo calibro, mentre la vena giugulare anteriore è più ampia.

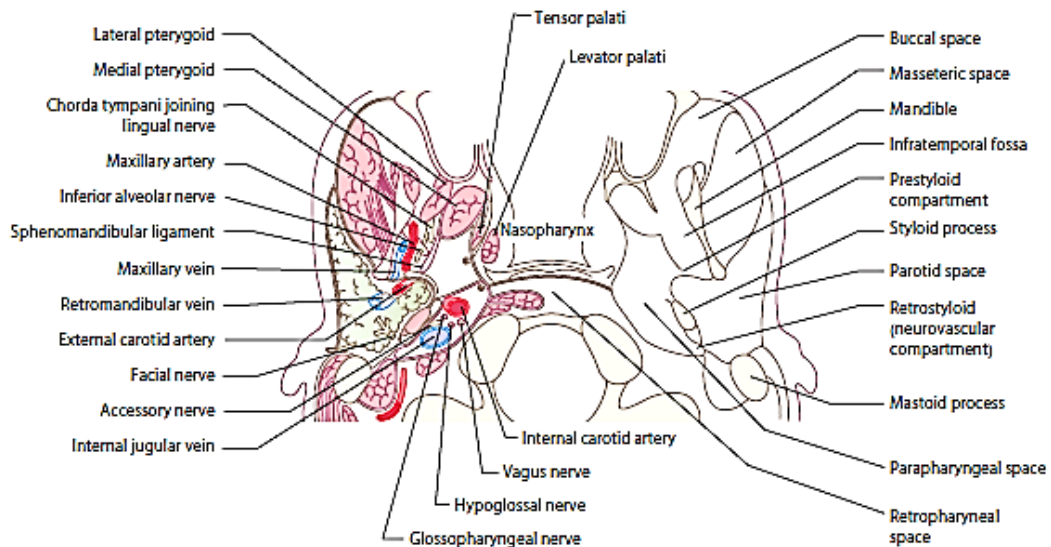


Figura 7. Sezione trasversale della testa, passante per il forame magno, tra la tuba di Eustachio e il palato. (3)

3.2.4. Nervo faciale

Il nervo faciale (Fig. 8) emerge dalla base del cranio a livello del foro stilomastoideo e quasi immediatamente emette i rami per il ventre posteriore del muscolo digastrico e per il muscolo stilojoideo, e il nervo auricolare posteriore che innerva il ventre occipitale del muscolo occipitofrontale e alcuni dei muscoli dell'orecchio.

Il nervo entra poi nella parotide sopra alla sua superficie posteromediale, poi decorre in avanti e in basso dietro il ramo della mandibola. All'interno della ghiandola si ramifica nei tronchi superiore, o temporofaciale, e inferiore, o cervicofaciale, in genere esattamente dietro e in superficie rispetto alla vena retromandibolare. I tronchi si ramificano a formare un plesso parotideo (zampa d'oca). I cinque rami terminali principali (temporale, zigomatico, buccale, marginale mandibolare, cervicale) che originano dal plesso divergono all'interno della ghiandola e abbandonano la sua superficie anteromediale, medialmente al suo margine anteriore, per innervare i muscoli mimici. Numerosi studi di microdissezione hanno dimostrato che i tipi di ramificazione e le anastomosi tra i rami, sia all'interno della parotide sia sul volto, mostrano una notevole variabilità individuale (Fig. 9): l'esclusivo ricorso alle coordinate anatomiche superficiali risulta insufficiente per la loro localizzazione e può solo indicarne in modo approssimativo il reale decorso. In termini chirurgici queste anastomosi sono importanti, e presumibilmente spiegano il motivo per cui la lesione accidentale o

volontaria di un piccolo ramo spesso non porti alla comparsa di debolezza del nervo faciale.

Il ramo temporale si divide in genere nei rami anteriore e posteriore appena dopo avere attraversato la fascia parotideomasseterina sotto l'arcata zigomatica. Spesso è presente un ramo frontale medio. Questi rami incrociano l'arco nel tessuto sottocutaneo e sopra all'arco passano all'interno dello spazio subgaleale, dove il loro decorso risulta estremamente variabile. Alcuni filamenti innervano i muscoli intrinseci sulla superficie laterale dell'orecchio e i muscoli auricolari anteriore e superiore e si anastomizzano con il ramo zigomaticotemporale del nervo mascellare e con il ramo auricolotemporale del nervo mandibolare. I rami posti più anteriormente innervano il ventre frontale del muscolo occipitofrontale, il muscolo orbicolare dell'occhio e il muscolo corrugatore e si anastomizzano con i rami lacrimale e sopraorbitario del nervo oftalmico.

I rami zigomatici sono in genere multipli. Incrociano l'osso zigomatico verso il canto laterale dell'occhio e innervano il muscolo orbicolare dell'occhio: possono anche innervare i muscoli innervati dal ramo buccale. Alcuni filamenti si anastomizzano con tralci del nervo lacrimale e con il ramo zigomaticofaciale del nervo mascellare.

Il ramo buccale è in genere singolo. È in stretto rapporto con il dotto parotideo e decorre in genere inferiormente al dotto. I rami superficiali decorrono profondamente al grasso sottocutaneo e al sistema muscolo aponeurotico superficiale (SMAS). Alcuni rami decorrono in profondità rispetto al muscolo procerico e si anastomizzano con i nervi infratrocleare e nasale esterno.

Di solito sono presenti due rami mandibolari marginali. Decorrono in avanti verso l'angolo della mandibola, coperti del muscolo *platysma*, poi curvano verso l'alto lungo il corpo della mandibola per passare sotto al muscolo depressore dell'angolo della bocca.

Il ramo cervicale emerge dalla parte inferiore della parotide e decorre in direzione anteroinferiore sotto al muscolo *platysma* verso la regione anteriore del collo. Il ramo cervicale è solitamente singolo, innerva il muscolo *platysma* e si anastomizza con il nervo cutaneo trasverso del collo.

I rami cutanei del nervo faciale accompagnano il ramo auricolare del nervo vago e si ritiene innervino la cute da entrambi le superfici dell'orecchio, a livello della conca e dell'eminanza della conca.

La conoscenza dell'anatomia topografica e chirurgica del nervo e dei suoi rami diventa pertanto fondamentale per evitarne lesioni.

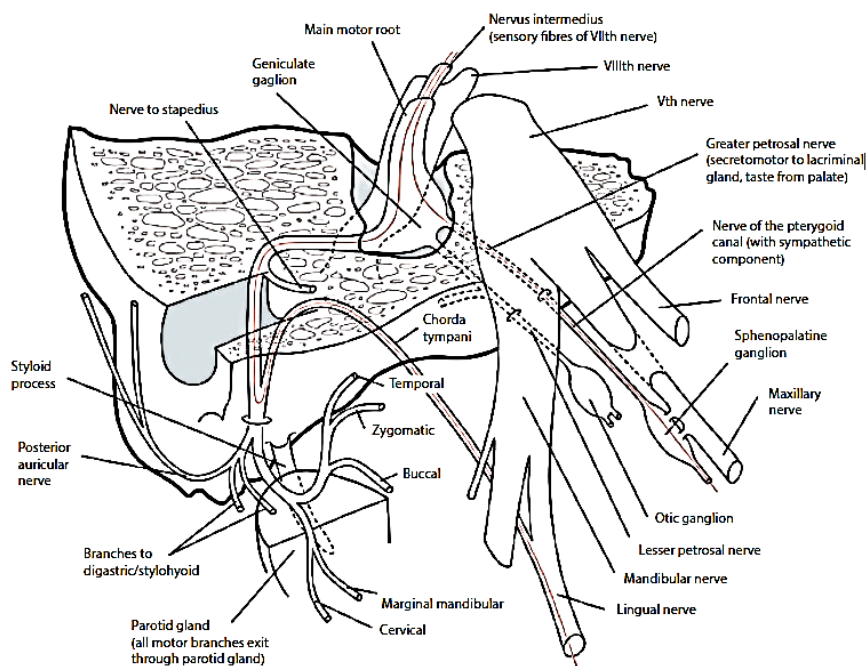


Figura 8. Decorso del nervo faciale. (3)

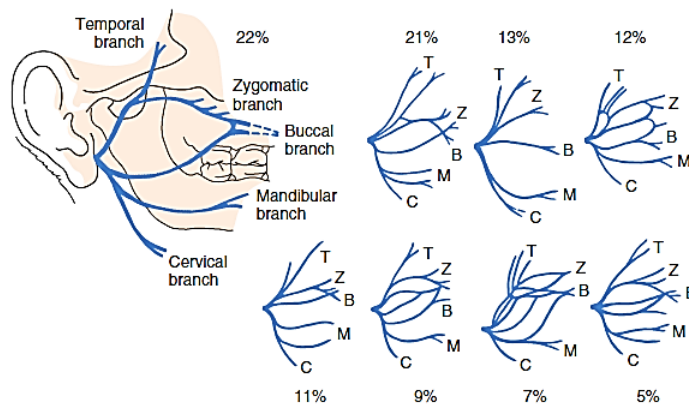


Figura 9. Branche del nervo faciale e rappresentazioni della sua variabilità anatomica. (6)

3.2.5. Linfonodi cervicali

A livello cervicale, numerosissimi sono i linfonodi: si calcola infatti che dei circa 800 linfonodi presenti in tutto il collo, approssimativamente 300 si trovano nel distretto cervicale. La loro conoscenza anatomica è imprescindibile ai fini della stadiazione diagnostica e della programmazione terapeutica perché nelle neoplasie maligne del distretto cervicocefalico, la prognosi è pesantemente condizionata dalle metastasi linfonodali.

I linfonodi del distretto cervicocefalico vengono divisi in tre catene:

- Catena orizzontale superiore: include i linfonodi sottomentonieri, sottomandibolari, parotidei, mastoidei, occipitali. Essi ricevono afferenze dalle labbra, dal mento, dalla lingua, dal naso, dalle ghiandole salivari, dal cuoio capelluto, dal meato acustico esterno e dal padiglione auricolare.
- Catene verticali: includono i linfonodi cervicali anteriori superficiali, laterali superficiali e laterali profondi e i linfonodi del nervo accessorio. Essi ricevono afferenze dai visceri del collo, dalle cavità nasali, dalle regioni sottomentoniera, mandibolare e linguale.
- Catena orizzontale inferiore: include i linfonodi sopraclavicolari. Essi ricevono afferenze dalle regioni posteroinferiori cervicali, sopra- e sottoclavicolari, e ascellare alta.

Essi vengono convenzionalmente suddivisi in sette livelli:

- I livello:
 - Ia: sottomentonieri;
 - Ib: sottomandibolari.
- II livello:
 - IIa: linfonodi cervicali laterali profondi superiori;
 - IIb: linfonodo giugulodigastrico.
- III livello: linfonodi cervicali laterali profondo medi, compreso il linfonodo giugulomoioideo.
- IV livello: linfonodi cervicali laterali profondi inferiori.
- V livello:
 - Va: Linfonodi del nervo accessorio o del triangolo posteriore;
 - Vb: linfonodi sopraclavicolari o dell'arteria cervicale trasversa.

- VI livello: linfonodi cervicali anteriori profondi: tiroidei, infrajoidei, prelaringei, pretracheali.
- VII: linfonodi paratracheali e iuxtaesofagei.

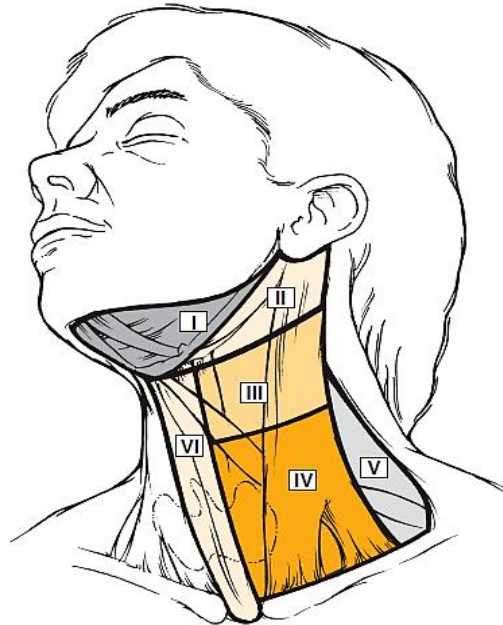


Figura 10. Livelli linfonodali del collo. (6)

3.3. Patologia oncologica coinvolgente l'osso temporale

Tutti e tre i foglietti embrionali primordiali contribuiscono alla formazione della normale struttura dell'osso temporale e quindi lo spettro delle neoplasie che possono svilupparsi in esso è vasto. (7) Le neoplasie maligne della base cranica laterale sono rari tumori che originano dagli organi uditivi, dalla ghiandola parotide e dalla articolazione temporomandibolare. (8)

Tra tutti i tumori della testa e del collo, i carcinomi del temporale ne rappresentano solo lo 0,2%. (9)

Queste neoplasie coinvolgono più frequentemente i maschi (60%), con un'età media intorno ai 60 anni. (10,11) Più di due terzi dei pazienti hanno una storia di precedenti neoplasie, soprattutto della cute (35,7%) e della parotide (14,0%). I pazienti più giovani con neoplasie della base cranica presentano sarcomi mentre i più anziani hanno neoplasie maligne del canale uditivo ($p=0.004$), dell'orecchio esterno ($p=0.0001$) o della cute periauricolare ($p=0.00028$). (10)

La più frequente neoplasia maligna della parotide è il carcinoma mucoepidermoide, seguito dall'adenocarcinoma, dal carcinoma a cellule aciniche, e dal carcinoma adenoidocistico. Altre importanti cause di neoplasia maligna della parotide sono le diffusioni metastatiche di tumori cutanei della testa e del collo. (12,13)

La stima dei tumori del canale uditivo è pari a 1 su 1 000 000 persone per anno; (14) è quindi 10 volte meno frequente dei neurinomi dell'acustico, che sono di per sé una patologia molto rara.

3.3.1. Carcinoma squamocellulare

Il carcinoma squamocellulare si manifesta sotto forma di una placca a margini netti, di colore rosso e superficie squamosa, con grado variabile di produzione di cheratina e si possono ulcerare negli stadi più avanzati. Le cellule hanno nuclei atipici (più grandi e ipercromici) e ricordano quelle dello strato spinoso.

Il carcinoma primario a cellule squamose (SCC) rappresenta circa il 60% dei tumori che insorgono nel canale uditivo, nell'orecchio medio o nella cavità mastoidea. Come la maggior parte delle neoplasie epiteliali, i tumori del canale uditivo esterno e dell'orecchio medio si manifestano tipicamente nella quinta e sesta decade di vita. (15)

I carcinomi a cellule squamose che coinvolgono l'orecchio ricordano morfologicamente i loro corrispettivi in altre localizzazioni cutanee, iniziando come papule che si espandono, invadono localmente e infine erodono. Le prospettive sono più negative quando i carcinomi a cellule squamose insorgono nel condotto uditivo esterno. In questi casi possono anche invadere la cavità cranica o metastatizzare ai linfonodi regionali determinando una mortalità a 5 anni pari a circa il 50%. (16)

È stata suggerita una eziologia multifattoriale per il carcinoma dell'osso temporale. Per i tumori che nascono dal condotto uditivo esterno, il principale fattore di rischio sembra essere l'esposizione a radiazioni ionizzanti, mentre la suscettibilità genetica è stata ipotizzata per persone non esposte alle radiazioni. (15) La radioterapia alla testa e al collo è stata considerata un fattore predisponente soprattutto negli asiatici, in cui la più alta prevalenza di carcinomi nasofaringei trattati in prima linea con

radioterapia può aver generato una maggior incidenza di carcinomi all'osso temporale. In letteratura è stata proposta anche come fattore di rischio la otite media suppurativa cronica, ma non ci sono prove statisticamente significative di questa associazione. Si pensa che anche i disinfettanti clorurati abbiano un ruolo nell'etiopatogenesi del carcinoma dell'orecchio medio e che anche il papillomavirus umano possa avere una associazione con il carcinoma squamocellulare del temporale.(15)

L'SCC è un tumore con un basso potenziale metastatico e la sua via di diffusione metastatica più comune è quella linfatica. Questa via è praticamente necessaria per la diffusione sistemica. (17)

I sintomi che più frequentemente sono associati a questa neoplasia sono riportati, con le relative frequenze, nella Tab. I. (7)

	Gidley (18)	Masterson (19)	Gillespie (20)	Nyrop (21)	Leonetti (22)	Pensak (23)
Otorrea	62	55	73	45	69	84
Otalgia	52	53	53	35	73	74
Perdita di udito	44	n/a	33	25	69	62
Paralisi del VII n.c.	16	17	13	n/a	30	18

Tabella I. Frequenze dei sintomi presentati (%)

La parotide può essere anche sede di metastasi di tumori primitivi di altri organi (polmone, cute). In particolare, questo avviene per i tumori cutanei poiché i linfonodi parotidei drenano la maggior quantità di linfa dai tumori cutanei della testa e del collo. (24) Tra tutti i carcinomi squamocellulari parotidei, oltre l'80% dei tumori ha origine metastatica, caratterizzati da metastasi linfonodali, intraparotidiche o paraparotidiche, del carcinoma squamocellulare primario; e solo il 10-20% costituisce tumori primari originati dal parenchima della ghiandola. I carcinomi primitivi che hanno generato le metastasi parotidiche sono situati principalmente sulla pelle del viso e del cuoio capelluto anteriore. La prognosi dei pazienti con metastasi parotidiche cSCC è relativamente sfavorevole con un'OS a cinque anni che raramente supera il 50%. (25)

Il volume del tumore asportato $\geq 50 \text{ cm}^3$ è un predittore indipendente di ridotta OS e sopravvivenza specifica di malattia (DSS), ma non predice la libertà da recidiva locoregionale. Renehan et al., in un loro studio retrospettivo di pazienti sottoposti a parotidectomia per neoplasie parotidiche primitive, hanno riscontrato che una dimensione del tumore superiore a 4 cm era significativamente associata a una prognosi di sopravvivenza sfavorevole. Inoltre, altri autori hanno dimostrato che una dimensione del tumore superiore a 3 cm è associata con un aumento dei tassi locali e di recidiva locoregionale. È interessante notare come molti autori non sono riusciti a dimostrare un'associazione diretta tra dimensioni maggiori del tumore ed esiti di sopravvivenza inferiori. (26)

Sono state proposte diverse classificazioni, ma né l'International Union Against Cancer (UICC) né l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno finora approvato nessun sistema per la stadiazione dei tumori dell'orecchio e dell'osso temporale. Ciò continua a rappresentare un problema quando si confrontano i risultati riportati da diverse istituzioni e si tenta di arrivare a linee guida accettate a livello globale su come affrontare la malattia. Tra le numerose classificazioni proposte nel tempo, Goodwin e Jessels descrissero nel 1980 un sistema a tre stadi correlato alla profondità del tumore, seguiti da Stell e McCormack che suggerirono un sistema in cui qualsiasi diffusione extratemporale era considerata come T3. Clark et al. hanno poi proposto di differenziare tra lesioni T3 a prognosi più favorevole (con coinvolgimento della parotide, dell'articolazione temporo-mandibolare e della pelle) e quelle a prognosi peggiore (quando sono coinvolte la dura madre e la base cranica). Il gruppo dell'Università di Pittsburgh ha elaborato una classificazione clinica basata sulla tomografia computerizzata preoperatoria e sull'esame obiettivo. Nel 2000 Moody et al. hanno suggerito di aggiornare il sistema di stadiazione di Pittsburgh per enfatizzare l'importanza del coinvolgimento clinico del nervo facciale, sulla base del presupposto che la paralisi del nervo indica la possibilità che il tumore si sia diffuso loco-regionalmente e abbia invaso la parete mediale dell'orecchio medio o della mastoide. Ad una presentazione clinica con paresi o paralisi facciale verrebbe quindi assegnato uno stadio T4. Questo è attualmente il sistema più comunemente utilizzato per la stadiazione del carcinoma dell'osso temporale (Tab. II). (27)

Tumore primitivo (T) - AJCC staging system	
T_{is}	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumore ≤2 cm nella dimensione maggiore con <2 fattori di rischio ¹
T2	Tumore >2cm con o senza fattori di rischio aggiunti o qualunque dimensione con ≥ 2 fattori di rischio
T3	Tumore con invasione dell'osso mascellare, mandibolare, temporale o dell'orbita
T4	Tumore con invasione dello scheletro assiale o appendicolare o invasione perineurale della base cranica
Tumore primitivo (T) – Stadiazione secondo l'Università di Pittsburgh (modificato da Moody)	
T1	Tumore limitato al condotto uditivo esterno (CUE) senza erosione ossea o coinvolgimento dei tessuti molli
T2	Tumore con solo erosione del CUE (non a tutto spessore) o limitato coinvolgimento dei tessuti molli (<0,5cm)
T3	Tumore erode a tutto spessore il condotto uditivo esterno e limitato coinvolgimento dei tessuti molli (<0,5cm) o coinvolgimento dell'orecchio medio e/o processo mastoideo
T4	Tumore erode la coclea, l'apice della rocca petrosa, parete mediale dell'orecchio medio, forame giugulare, o dura madre, o con esteso coinvolgimento dei tessuti molli (≥ 0,5cm), oppure coinvolgimento dell'articolazione temporomandibolare o del processo stiloideo oppure paralisi faciale
Linfonodi regionali (N)	
N_x	Linfonodi regionali non studiati
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, >3cm nella dimensione maggiore
N2	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, con dimensioni >3 ma <6 cm; oppure multiple metastasi linfonodali ipsilaterali, nessuna di >6cm; oppure metastasi linfonodali bilaterali o controlaterali, nessuna >6cm nella dimensione maggiore.
N3	Metastasi linfonodali >6cm.
Metastasi a distanza (M)	
M_x	Le metastasi a distanza non possono essere studiate
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza
Stadio totale	
I	T1 N0
II	T2 N0
III	T3 N0; T1 N1
IV	T4 N0; T2-4 N1

Tabella II. AJCC staging system e Stadiazione secondo l'Università di Pittsburgh (modificato da Moody). (27,28)

¹ Le caratteristiche ad alto rischio includono profondità >2 mm o livello di Clark ≥ 4, invasione perineurale, localizzazione sull'orecchio o sul labbro e scarsa differenziazione.

Il sistema di classificazione di Pittsburgh non predice accuratamente la prognosi dei casi avanzati perché definisce tumori della stessa categoria come resecabile/non resecabile (T4). Shinomiya et al. ha proposto di dividere i T4 in due categorie a seconda dei fattori prognostici di invasione encefalica, invasione della arteria carotide interna e dell'invasione della vena giugulare interna: la resezione dei tumori con invasione dell'arteria carotide interna o dell'encefalo è impossibile senza gravi complicanze postchirurgiche. (29)

Molti autori ritengono i margini di resezione positivi come il principale responsabile di recidive locali e inefficace RT postoperatoria. (29)

La prognosi per i pazienti con TBSCC varia considerevolmente, a seconda principalmente dell'estensione del tumore primario, della diffusione mediale o posteriore alla capsula otica, della mastoide, del coinvolgimento della dura madre (sebbene non associato a inoperabilità), della manipolazione del nervo facciale (il cui sacrificio/conservazione viene valutato preoperatoriamente per stadio T e tipo di resezione), e della radicalità oncologica, ossia la presenza di margini chirurgici negativi (giudizio consentito solo per resezioni *en-bloc*). (30)

3.3.2. Carcinoma basocellulare

Il secondo più frequente tumore maligno del condotto uditivo esterno, invece, è il carcinoma basocellulare (BCC) e ne rappresenta circa il 30%. (31)

È un peculiare tumore cutaneo localmente aggressivo, caratterizzato da cellule simili a quelle dello strato basale dell'epidermide o della matrice del follicolo pilifero e che è associato a mutazioni che attivano la via di *Hedgehog*. Il carcinoma basocellulare è la più comune neoplasia invasiva dell'uomo, che conta circa 1 milione di casi ogni anno negli Stati Uniti. Si tratta di tumori a lenta crescita che metastatizzano raramente. La maggior parte di essi viene diagnosticata in uno stadio precoce ed è curata tramite asportazione locale. Tuttavia, una piccola percentuale dei tumori (<0,5%) è localmente aggressiva e, in rari casi si sono riscontrate metastasi a distanza. (16)

I tumori epiteliali e mesenchimali che insorgono nell'orecchio (esterno, medio, interno) sono rari, eccezion fatta per i carcinomi squamocellulari e basocellulari dell'orecchio esterno. Questi carcinomi tendono a insorgere negli uomini anziani e

sono associati all'esposizione prolungata al sole. Al contrario, i carcinomi a cellule squamose del canale insorgono più frequentemente in donne di età medio-avanzata e non sono associati all'esposizione solare. Le lesioni a cellule basali e quelle a cellule squamose sono localmente invasive, ma raramente diffondono. (16)

Il tasso di sopravvivenza globale a 5 anni riportato nel BCC è del 77,8%, senza casi di recidiva a distanza. Inoltre, il BCC sembra avere anche un modello di crescita diverso, rispetto al SCC, originando principalmente da strutture più laterali e superficiali. (31)

3.3.3. Melanoma

Il melanoma è un altro tumore cutaneo che può, sebbene raramente, localizzarsi nella cute che ricopre la regione temporale, dunque infiltrare in profondità anche la parotide e l'osso temporale determinando erosioni ossee, poiché ha un comportamento silente ed aggressivo. (32)

Il melanoma è il più letale tra tutti i tipi di tumore maligno della cute ed è fortemente associato a mutazioni acquisite causate dall'esposizione alle radiazioni UV solari. I melanomi hanno una pigmentazione particolarmente variegata e hanno bordi irregolari. Essi hanno una crescita radiale, ossia orizzontale all'interno dell'epidermide e derma superficiale, e dopo un periodo di tempo variabile (e imprevedibile) hanno una fase di crescita verticale durante la quale le cellule tumorali invadono verso il basso come una massa espansiva. In base alle caratteristiche patologiche del melanoma si può valutare la probabilità di diffusione metastatica e la prognosi:

- profondità di invasione della neoplasia (spessore di Breslow);
- numero di mitosi;
- evidenza di regressione del tumore (presumibilmente dovuta alla risposta immunitaria dell'ospite);
- ulcerazione della cute sovrastante;
- presenza di infiltrato linfocitario nella neoplasia;
- sesso;
- localizzazione;
- coinvolgimento linfonodale. (16)

3.3.4. Tumori parotidei

Nonostante la morfologia relativamente semplice, le ghiandole salivari danno origine a non meno di 30 neoplasie istologicamente definite. Le neoplasie delle ghiandole salivari rappresentano meno del 2% di tutti i tumori nell'uomo e circa il 65-80% di esse originano nella parotide, seppur nella metà dei casi sono benigne. I tumori delle ghiandole salivari in genere si sviluppano nell'adulto e solo nel 5% in minori di 16 anni. In generale c'è una leggera prevalenza femminile che tuttavia può variare con l'istologia.

Le neoplasie che originano dalle ghiandole salivari sono il 3% dei tumori della testa e collo; la maggior parte coinvolgono la parotide e di questi, 15-32% sono maligni. (33)

Il nervo facciale, che si divide nei suoi rami terminali all'interno della ghiandola parotide, può fornire una via attraverso la quale i carcinomi possono diffondersi nell'osso temporale. Sebbene siano stati segnalati vari gradi di invasione lungo il nervo, l'invasione completa è estremamente rara. (34)

I quattro tipi istologici di carcinoma parotideo di alto grado principali sono: carcinoma mucoepidermoide (MEC), carcinoma duttale salivare (SDC), carcinoma ex adenoma pleomorfo (CEPA) e carcinoma adenoideocistico (AdCC). Quasi tutti i casi di SDC sono ad alto grado, ma gli altri tre tipi presentano gradi variabili di malignità che vanno da basso ad alto. (35)

Il tumore maligno primitivo più comune delle ghiandole salivari è il carcinoma mucoepidermoide ed insorge principalmente nelle parotidi (60-70%). È associato nella metà dei casi alla traslocazione cromosomica bilanciata $t(11;19)(q21;p13)$ che crea un gene di fusione tra porzioni di geni *CRTC1* e *MAML2*, la quale ha una azione di disturbo delle vie di segnale Notch e cAMP-dipendenti. Benché apparentemente circoscritti, mancano di capsule ben definite e spesso presentano margini infiltranti. Il decorso clinico e la prognosi dipendono dal grado della neoplasia. I tumori di basso grado possono invadere localmente e recidivare nel 15% dei casi, ma metastatizzano raramente; il tasso di sopravvivenza a 5 anni è superiore al 90%. Al contrario, le neoplasie ad alto grado e, in misura minore, quelle a grado intermedio, sono invasive e più difficili da asportare radicalmente.

Recidivano fino al 30% dei casi, mentre nel 30% metastatizzano a distanza, garantendo una sopravvivenza a 5 anni solo del 50%.

Il carcinoma adenoido-cistico è un tumore imprevedibile, a lenta crescita, con tendenza ad invadere gli spazi perineurali. Sono frequenti le recidive e il 50% si diffonde a sedi distanti (ossa, fegato, polmoni, encefalo), talora decenni dopo l'exeresi.

Il carcinoma a cellule aciniche rappresenta solo il 2-3% dei tumori delle ghiandole salivari. Il decorso clinico dipende dal grado di pleomorfismo. Il 10-15% metastatizza i linfonodi. (16)

Il carcinoma ex adenoma pleomorfo è il risultato dell'accumulo di alterazioni genetiche, proteiche, metaboliche ed epigenetiche in un adenoma pleomorfo, ossia la più comune neoplasia delle ghiandole salivari. L'adenoma pleomorfo è un tumore benigno composto da una miscela di cellule epiteliali (duttali) e mioepiteliali, queste ultime spesso con una morfologia simil-mesenchimale. Si sa poco sull'origine dell'adenoma pleomorfo, tranne che l'esposizione alle radiazioni aumenta il rischio. L'incidenza di trasformazione maligna è del 2% circa per tumori presenti da meno di 5 anni ma aumenta al 10% per quelli presenti da oltre 15 anni. Le neoplasie in genere prendono la forma di adenocarcinomi o carcinomi indifferenziati. Sono altamente infiltranti e possono rimpiazzare completamente la lesione preesistente rendendo difficile convalidare la diagnosi di carcinoma derivato da un adenoma pleomorfo. Purtroppo, questi carcinomi, quando compaiono, sono tra i più aggressivi di tutte le neoplasie maligne delle ghiandole salivari, con tassi di mortalità del 30-50% a 5 anni. (16)

I carcinomi duttali originano dalle cellule epiteliali dei dotti ghiandolari. Si osservano principalmente nel seno, nelle ghiandole salivari e nella prostata. Nella parotide il carcinoma duttale può essere primario e raramente secondario. (36) Il carcinoma duttale salivare è un tumore maligno altamente aggressivo che colpisce prevalentemente la ghiandola parotide. Coinvolge frequentemente la porzione extracranica del nervo facciale e ha una propensione a metastatizzare attraverso l'osso temporale attraverso la diffusione perineurale. (37) Ha una prognosi sfavorevole, con un tasso di sopravvivenza a cinque anni solitamente inferiore al

60%. La chirurgia più chemioradioterapia postoperatoria sono l'opzione terapeutica preferita, ma l'efficacia clinica è scarsa e il rischio di recidiva è elevato.(38)

Indipendentemente dalle caratteristiche istologiche, le neoplasie delle parotidi producono un'evidente tumefazione anteriore e inferiormente all'orecchio, tipicamente non mobili alla palpazione nel caso di tumori maligni avanzati. (16)

A causa dello stretto rapporto tra la ghiandola e il nervo faciale, le neoplasie parotidiche si possono manifestare con alterazioni della normale funzione del settimo nervo cranico. Nello specifico, gli istotipi tumorali che maggiormente infiltrano il faciale determinando paresi o paralisi sono i carcinomi adenoidocistico e duttale di alto grado. I meccanismi secondo cui tali segni si esplicano sono attribuiti alla infiltrazione diretta delle cellule tumorali all'interno del nervo piuttosto che alla compressione estrinseca o altre cause di disfunzione nervosa. Tale reperto ha un importante impatto terapeutico e prognostico; infatti, spesso i tumori maligni della parotide associati a debolezza facciale sono di alto grado (86,7%), circa metà di questi pazienti avranno recidive e la sopravvivenza a 5 anni è del 40%. (39)

Per quanto concerne i tumori che originano dalla parotide, Morse et al. dimostra che gli stadi T e N avanzati sono associati più frequentemente a margini positivi (rispetto agli stadi T1 e N0, T2: odds ratio (OR) = 1,81; T3: OR = 3,58; N1: OR = 1,49; N2/3: OR = 1,50). Rispetto all'adenocarcinoma NOS, il carcinoma adenoidocistico è associato ad un aumento della probabilità di presentare margini positivi, invece il carcinoma mucoepidermoide (MEC) di basso grado presenta una diminuzione della probabilità. I pazienti trattati presso centri ad alto volume, avevano una probabilità ridotta di margini positivi (OR = 0,68), nonostante queste strutture trattino usualmente pazienti più complicati. Il trattamento presso strutture a medio e basso volume è stato associato a un aumento dei tassi di margini positivi (OR = 1,31 e OR = 1,32, rispettivamente). (40)

I pazienti con carcinoma a cellule aciniche o mucoepidermoide hanno minor probabilità di ricevere una resezione dell'osso temporale rispetto al carcinoma adenoidocistico. Inoltre, anche il grado istologico è significativamente associato a TBR: pazienti con gradi intermedio o alto ricevono più facilmente TBR come i pazienti con carcinomi moderatamente differenziati (grado II) e scarsamente differenziati (grado III). (35) Inoltre, qualora il carcinoma fosse scarsamente differenziato, la recidiva sarà più probabile. (41)

I margini positivi si verificano con un tasso più elevato nelle neoplasie della parotide in generale rispetto ad altri siti tumorali. (41)

Per quanto riguarda l'inquadramento clinico del paziente e la stadiazione, oggi l'esame di scelta per il primo inquadramento diagnostico per le lesioni parotidiche è l'ecografia, sebbene sia operatore-dipendente e non consente di visualizzare le parti più profonde della ghiandola. TC e RM forniscono importanti informazioni riguardo le dimensioni del nodulo, la presenza di infiltrazione nei tessuti adiacenti -incluso l'osso-, l'invasione vascolare o perineurale macroscopica e lo stato linfonodale. Le neoplasie di questo distretto, assieme a quelle delle cavità nasali e dei seni paranasali, sono quelle in cui si ha maggior discrepanza tra diagnosi patologica iniziale e seconda valutazione patologica. (42)

Come già discusso nel paragrafo trattante il carcinoma squamocellulare, la parotide può essere sede di metastasi di cSCC e la classificazione utilizzata per la stadiazione è il TNM riportato nella Tab. III (8° edizione) presa dalle linee guida AIOM 2018 dei tumori della testa e del collo. (43)

Tumore primitivo (T) – Stadiazione secondo l'Università di Pittsburgh (modificato da Moody)

T1	Tumore di dimensione ≤ 2 cm senza estensione extraparenchimale
T2	Tumore di dimensione > 2 cm ma ≤ 4 cm senza estensione extraparenchimale
T3	Tumore di dimensione > 4 cm e/o con estensione extraparenchimale
T4a	Tumore con invasione cutanea, mandibolare, canale uditivo e/o nervo faciale
T4b	Tumore che invade la base cranica, pterigoide, avvolge la carotide interna

Linfonodi regionali (N)

Nx	Linfonodi regionali non studiati
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, ≤ 3 cm ENE-
N2a	Metastasi in un solo linfonodo ipsilaterale di dimensione massima tra 3 e 6 cm ENE-
N2b	Metastasi in più linfonodi ipsilaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ di 6 cm ENE -
N3a	Metastasi in un linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE-
N3b	Metastasi in qualsiasi linfonodo linfonodo ENE+
pN0	Assenza di metastasi linfonodali regionali
pN1	Metastasi in un solo linfonodo ipsilaterale di dimensione massima ≤ 3 cm ENE-
pN2a	Metastasi in un solo linfonodo ipsilaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE + o di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -
pN2b	Metastasi in più linfonodi ipsilaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN2c	Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -
pN3a	Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione > 6 cm ENE -
pN3b	Metastasi in un linfonodo > 3 cm ENE + o multipli linfonodi omolaterali o controlaterali o bilaterali ENE +

Metastasi a distanza (M)

Mx	Le metastasi a distanza non possono essere studiate
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Stadio totale

I	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0
III	T3, N0, M0; T1-3, N1, M0
IVa	T4a-b, N0-1, M0; T1-4a, N2, M0
IVb	T4b, ogni N, M0; ogni T, N3, M0
IVc	Ogni T, ogni N, M1

Tabella III. Linee guida AIOM 2018 dei tumori della testa e del collo per la stadiazione delle metastasi parotidiche di SCC. (43)

3.3.5. Sintomi e Clinica dei tumori dell'osso temporale

La clinica dei pazienti con tumori dell'osso temporale può essere sfumata e, soprattutto negli stadi iniziali, i sintomi sono pochi, come gonfiore del canale uditivo. (8) Inoltre, i sintomi sono il riflesso della sede primitiva del tumore e dell'eventuale infiltrazione a strutture limitrofe o ai nervi cranici.

Sebbene la posizione superficiale, il carcinoma dell'osso temporale è spesso diagnosticato tardivamente perché i sintomi e i segni precoci sono poco specifici e facilmente confusi per una malattia infiammatoria dell'orecchio. (15) Per questo motivo, una biopsia andrebbe presa in considerazione quando otorrea e/o otorragia sono resistenti al trattamento. (44) In letteratura, la media del tempo che intercorre tra la comparsa dei sintomi e la diagnosi varia da 12,4 mesi a 3,9 anni. (44) I principali sintomi sono: perdita di udito (46,5%), paresi o paralisi del facciale (38,9%), massa parotidea (38,2%), otalgia (24,2%), tinnito (22,9%), otorrea (21,0%), massa cervicale (10,8%), otorragia (10,8%), vertigini (10,2%), diplopia (1,3%). Qualora ci fosse un'infiltrazione dello spazio parafaringeo, ci saranno: trisma (9,6%), disfagia (3,8%), raucedine (3,2%), deficit del nervo linguale (1,9%), odinofagia (1,3%). (10)

3.3.6. Diagnosi

Una diagnosi precoce è cruciale per un trattamento tempestivo e un *outcome* migliore. (15)

Tutti i pazienti con sospetto carcinoma dell'osso temporale dovrebbero subire uno studio completo otorinolaringoiatrico e una micro-otoscopia con un numero e dimensioni adeguate di biopsie. L'istologia è cruciale per pianificare un trattamento poiché i diversi tipi di carcinoma che coinvolgono l'osso temporale hanno storie naturali differenti. Secondo le recenti linee guida dell'oncologia del distretto testa-collo, la stadiazione dovrebbe essere fatta tramite reperti radiologici nelle regioni anatomiche coinvolte (tomografia computerizzata ad alta risoluzione dell'osso temporale, risonanza magnetica con contrasto, ecografia del collo con o senza citologia dei linfonodi). La tomografia con emissione di positroni dovrebbe essere usata per scovare metastasi a distanza nei casi avanzati.

L'*imaging* radiologico gioca un ruolo centrale nella stadiazione preoperatoria perché l'anatomia dell'osso temporale ostacola l'esame obiettivo. La TC ad alta risoluzione dell'orecchio è obbligatoria perché è altamente sensibile nel rilevare l'erosione ossea precoce, che spesso è il primo segno della diffusione locale della malattia. Nel 1990, Arriaga ha confrontato le scansioni TC di 13 pazienti con prove intraoperatorie e patologiche strettamente correlate dell'estensione patologica della malattia. (45) La scansione TC ad alta risoluzione consente una valutazione affidabile di qualsiasi invasione della parete del canale dell'arteria carotide interna, del bulbo giugulare e della capsula otica. I principali limiti della TC consistono nella difficoltà di distinguere la mucosa infiammatoria dal tessuto neoplastico, in particolare dove non vi è alcuna erosione ossea significativa. La RM con mezzo di contrasto rivela l'estensione del tumore e differenzia meglio il tumore dai tessuti molli non neoplastici. Può identificare il coinvolgimento dell'apice petroso o dell'articolazione temporo-mandibolare e l'invasione della dura madre o l'estensione intracranica. È stato inoltre dimostrato che la RM con mezzo di contrasto riesce quasi sempre a rilevare il coinvolgimento della ghiandola parotide e le metastasi dei linfonodi del collo. La TC ossea e la RM con mezzo di contrasto possono essere considerate tecniche complementari ai fini di una corretta stadiazione. (15) Inoltre, il ruolo della TC e RM è fondamentale anche nel follow-up della neoplasia. A causa dell'alta frequenza di recidive locali nel periodo post-operatorio, molti autori consigliano uno schema di sorveglianza stretto tramite RM con mezzo di contrasto: ogni due mesi nel primo anno, ogni quattro mesi nel secondo anno e ogni sei mesi tra il terzo e il quinto anno.(46,47)

Le tre cose da tenere in considerazione nella fase pre-operatoria sono:

- i) presenza di coinvolgimento occulto della parotide nei casi in cui il tumore coinvolga la porzione cartilaginea o la parete anteriore del condotto uditivo esterno. In questi casi è indicata la parotidectomia se il tumore è *early-stage*.
- ii) Tumore che si estende nello spazio parafaringeo e nella fossa infratemporale.
- iii) La valutazione accurata dell'estensione del tumore basata sull'immagine preoperatoria è più difficile nei casi ricorrenti rispetto al tumore primario. In altre parole, è difficile determinare con precisione

se le aree di ridotta densità ossea sono causate dall'invasione del tumore o dall'infiammazione o dagli effetti post-trattamento. In questi casi, l'intervento chirurgico deve essere attentamente considerato, soprattutto se tali reperti si osservano intorno al foro giugulare o al canale dell'arteria carotide interna. (29)

3.3.7. Anatomia patologica e stadiazione

La precisa definizione anatomopatologica delle istologie dei tumori dell'osso temporale non è mera questione classificativa, ma ha implicazioni terapeutiche e prognostiche, alla luce dei diversi comportamenti biologici (aggressione locale, metastasi regionali e a distanza) dei diversi carcinomi primitivi dell'orecchio. Inoltre, come già anticipato dei precedenti paragrafi, la stadiazione e lo stato dei margini hanno un importante ruolo prognostico.

Le altre caratteristiche che peggiorano la prognosi includono l'invasione dei tessuti adiacenti (58,9%), l'invasione perineurale (39,5%), l'invasione linfovaskolare (12,8%) e la diffusione extracapsulare (9,0%). I linfonodi positivi si riscontrano nel 34,3% dei casi. Queste caratteristiche si incontrano in più della metà dei pazienti. (10)

Gupta et al. (48) hanno insistito nelle linee guida dell'International Collaboration on Cancer Reporting sull'importanza di classificare istologicamente i tumori dell'osso temporale (come fatto da Shinomiya et al.(49)) per chiarire la loro diversa propensione alla diffusione locale, regionale o a distanza.

I margini del pezzo operatorio risultano negativi nel 73,2% dei casi, vicini (<5mm) alla massa tumorale nel 8,3% dei casi, microscopicamente positivi nel 8,3% dei casi e grossolanamente positivi nel 5,1% dei casi. (10) Lo stato dei margini chirurgici è correlato alla sopravvivenza globale, infatti Komune et al. dimostra che i pazienti con margini negativi hanno una sopravvivenza significativamente migliore rispetto a coloro che hanno margini positivi ($p= 0,035$). I pazienti con margini microscopicamente positivi e con massa tumorale vicina al margine non hanno risultati significativamente peggiori rispetto a pazienti con margini negativi. (10,50). La resezione *en-bloc* con margini negativi migliora notevolmente la prognosi ($p< 0,001$). (29)

Nei casi con margini di resezione positivi, è possibile che nella diagnosi preoperatoria ci sia stata una sottostima del tumore esistente. (40)

I margini positivi sono fortemente associati all' *overall survival* (OS), indipendentemente dal paziente, dal tumore e da fattori istituzionali (62% contro 79% OS a 5 anni, HR = 1,34). Ciò è in accordo con la ricchezza della letteratura. Inoltre, questa associazione è rimasta vera anche se la maggior parte dei pazienti con margini positivi hanno ricevuto terapia adiuvante. Ciò sottolinea che i margini positivi hanno un valore prognostico negativo anche se trattati secondo le linee guida. Quando stratificati per istologia, i margini positivi sono rimasti associati all'OS nel carcinoma mucoepidermoide (MEC) di alto grado, ma non hanno raggiunto la significatività, similmente nell'adenocarcinoma NOS. Lo stato del margine positivo ha ridotto l'OS a 5 anni dal 74% al 52% nel MEC di alto grado, ma solo dal 91% all'89% nella MEC di basso grado. Tuttavia, il 61% di quelli con MEC di basso grado e margini positivi hanno ricevuto RT, contro solo il 20% di quelli con margini negativi; quindi, si può ipotizzare che l'associazione tra lo stato del margine positivo e il controllo locoregionale possa essere significativa anche nei tumori a basso grado. (40) Altri studi suggeriscono che i margini positivi possono influenzare la prognosi in molti tipi istologici di tumori della parotide. Amit et al. recentemente hanno dimostrato in una coorte di 507 pazienti con carcinoma adenoido-cistico in un unico istituto che i margini positivi erano associati a un *hazard ratio* per l'OS di 2,68. (51)

Si osservano metastasi linfonodali e a distanza nei casi in cui si è riscontrata invasione perineurale, vascolare e/o dei dotti linfatici durante l'esame istopatologico. (29) L'assenza di linfonodi metastatici è significativamente associata con un aumento della sopravvivenza libera da malattia. (11)

Il rischio di recidiva dipende dal tipo istologico poiché diversi tumori hanno diverse aggressività. Il tasso di recidiva maggiore è stato individuato nei pazienti con neoplasia maligna primitiva delle ghiandole salivari: tutti hanno avuto metastasi a distanza nel giro di 2 anni. (52) Globalmente, indipendentemente dal tumore primitivo, Gidley et al. hanno riscontrato un rischio di recidiva di 28,7% in 10 anni; la recidiva è locale nel 12,7% dei casi, regionale (6,4%) o a distanza (13,4%). Le più comuni sedi di metastasi a distanza sono, in ordine, polmone, encefalo e cute. (10) La media del tempo di recidiva è di circa un anno. (10,11)

L'erosione ossea estesa ha correlato con una peggiore prognosi del carcinoma squamoso dell'osso temporale, mentre il coinvolgimento esteso dei tessuti molli non sembra essere collegato alla prognosi; quindi, Sugimoto et al hanno sospettato che la transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) sia associata all'erosione ossea estesa nel carcinoma squamoso dell'osso temporale. L'EMT è un processo mediante il quale le cellule epiteliali perdono la polarità e le adesioni cellula-cellula e subiscono una ristrutturazione drammatica del citoscheletro. Insieme alla perdita di adesione delle cellule epiteliali e dei componenti del citoscheletro, le cellule che subiscono EMT acquisiscono espressione di componenti mesenchimali e acquisiscono un fenotipo migratorio. La guarigione delle ferite e la progressione del carcinoma verso fenotipi invasivi e metastatici coinvolgono anche l'EMT localizzato. Le prove crescenti suggeriscono che le cellule tumorali attivino un programma di EMT dormiente (essenziale nel corso dell'embriogenesi) per promuovere la migrazione, l'invasione e la metastasi. Il fattore di crescita trasformante TGF β è un fattore di crescita che è stato dimostrato essere in grado di innescare l'EMT e di promuovere l'abilità invasiva di molte cellule epiteliali in vitro. Questi fenomeni suggerivano un possibile ruolo del TGF- β nell'EMT per il carcinoma squamoso dell'osso temporale. Hanno quindi esaminato la correlazione tra coinvolgimento osseo ed EMT. Lo studio ha mostrato un aumento significativo dell'espressione di vimentina tra i pazienti con coinvolgimento osseo esteso. TGF β è stato dimostrato essere in grado di innescare l'EMT in vitro ed è sovraespresso in molti tumori maligni umani, compreso il carcinoma squamoso. La sovraespressione di TGF- β 1 nelle prime fasi della carcinogenesi fornisce principalmente effetti soppressori tumorali tramite l'inibizione della crescita, mentre la sovraespressione di TGF- β 1 nelle fasi tardive della carcinogenesi promuove la progressione tumorale, la metastasi e l'EMT, potenzialmente attraverso la perdita di molecole di adesione, angiogenesi, attivazione di proteasi e soppressione immunitaria. Nel carcinoma squamoso dell'osso temporale, ci si aspetta che l'EMT sia indotta da TGF- β 1. Si sa che l'osso include abbondante TGF- β 1, e il canale uditivo esterno (EAC) e l'orecchio medio (ME) sono strutture ossee. Il TGF- β 1 rilasciato dall'osso distrutto dopo l'invasione del carcinoma squamoso può quindi indurre l'EMT nell'osso temporale. Questa teoria è in linea con la correlazione che abbiamo identificato tra erosione ossea ed EMT. Nello studio attuale, è stata osservata una grande differenza nel tasso di

sopravvivenza a 5 anni tra i tumori in stadio precoce (T1 e T2; tasso di sopravvivenza a 5 anni, 80%) e quelli in stadio avanzato (T3 e T4; 45%), indicando che il carcinoma squamoso primario in stadio avanzato dell'osso temporale segue un corso estremamente aggressivo. Questo potrebbe essere correlato all'aumento della malignità tumorale causato dal rilascio di TGF- β 1 dovuto al coinvolgimento osseo, così come all'induzione associata di EMT. Inoltre, in questo studio, la doppia colorazione delle cellule SCC positive all'EMT ha dimostrato che le aree positive al TGF- β 1 si verificavano nelle stesse aree che mostravano guadagni di vimentina, anche se non è stata identificata una colocalizzazione esatta. Questo potrebbe indicare che il TGF- β 1 è rilasciato dalle stesse cellule tumorali. Questo fenomeno implica che, nel carcinoma squamoso progressivo dell'osso temporale, il TGF- β 1 sia rilasciato sia dall'osso distrutto che secretato dalle stesse cellule tumorali. Tuttavia, i meccanismi esatti alla base dell'induzione di EMT devono ancora essere chiariti. (53)

Attualmente né l'Unione internazionale contro il cancro (UICC) né l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) ha prodotto un sistema di stadiazione per i tumori dell'orecchio e dell'osso temporale. Il sistema di stadiazione più comune utilizzato per i tumori che coinvolgono l'osso temporale nelle pubblicazioni è quello dell'Università di Pittsburgh, indipendentemente dalla sede del tumore primitivo e dall'istologia. (54)

3.3.8. Fattori prognostici

3.3.8.1. Parametri clinici e patologici convenzionali

Considerata la ben nota diversità del comportamento tumorale, dell'invasività locale e delle vie metastatiche dei diversi istotipi, le conclusioni prognostiche raggiunte in diversi studi hanno purtroppo un valore limitato a causa dell'eterogeneità istologica delle serie considerate. È generalmente accettato che la prognosi e la sopravvivenza globale variano considerevolmente a seconda dell'istotipo tumorale, dello stadio della malattia, dei protocolli di trattamento e della radicalità oncologica dell'intervento chirurgico. Da qui l'importanza della diagnosi precoce e del trattamento radicale efficace. Data la particolare sede anatomica del TBSCC, la prognosi è significativamente influenzata da un eventuale coinvolgimento diretto

delle strutture vicine. L'estensione del tumore primario (stadio T) è generalmente considerata uno dei fattori prognostici più importanti ed è spesso correlata alla prognosi in modo ancora più forte rispetto allo stadio N. La presenza di metastasi regionali è correlata con le recidive locali, ma non con le recidive del collo, e riflette l'aggressività del tumore primario, che si ritiene si diffonda microscopicamente; pertanto sono necessarie resezioni più ampie sia nel sito della lesione primaria che in sottosedì che non sono macroscopicamente coinvolte. Le metastasi a distanza (più frequentemente a polmone, ossa, fegato e cervello) sono associate a una prognosi molto sfavorevole e dovrebbero essere considerate come malattia allo stadio IV.

Per quanto riguarda i parametri patologici della malattia, la maggior parte degli studi non ha trovato alcuna correlazione tra prognosi e grado patologico. Il coinvolgimento delle strutture vicine, come i tessuti molli, dovrebbe essere considerato per le sue implicazioni prognostiche, così come lo stadio del tumore primario e l'estensione locale. Il coinvolgimento di diverse strutture temporali è emerso chiaramente come il fattore prognostico più forte all'analisi multivariata. La diffusione anteriore alla ghiandola parotide o all'articolazione temporo-mandibolare sembra avere una prognosi migliore rispetto alla diffusione mediale o posteriore alla capsula otica, alla mastoide, all'area infralabirintica, agli spazi parafaringei e all'invasione della dura madre. Anche il coinvolgimento del nervo faciale prima dell'intervento chirurgico è stato riconosciuto come un importante fattore prognostico, tanto che la revisione di Moody del sistema di stadiazione di Pittsburgh si è basata proprio sul coinvolgimento clinico del settimo nervo cranico.

La letteratura è per lo più concorde nel giudicare i margini positivi un significativo fattore prognostico negativo. La resezione completa con margini liberi è l'obiettivo principale della chirurgia oncologica dell'osso temporale. Il trattamento di salvataggio in caso di recidiva è stato associato a una prognosi peggiore rispetto al trattamento primario. I pazienti in cui la malattia era recidivata avevano maggiori probabilità di recidivare nuovamente dopo un ulteriore trattamento. (15)

La scarsa prognosi è dovuta spesso all'alto tasso di recidive locali, specialmente nelle forme localmente avanzate. (44)

Le ragioni della sua aggressività risiedono nella natura della malattia stessa e nelle numerose vie lungo le quali il tumore può diffondersi da questo sito. Invece di creare una barriera alla diffusione del tumore, l'osso temporale funge da mezzo per la diffusione microscopica attraverso i canali ossei e i vasi intraossei. (55)

In ogni caso, il livello di evidenza in letteratura è debole perché l'incidenza della patologia è bassa quindi i risultati sono basati su campioni limitati, inoltre molte indagini includono diversi istotipi di tumori negli stessi campioni, aumentando i fattori confondenti nelle valutazioni finali. (44)

Moffat e Wagstaff (56) hanno anche affermato che il coinvolgimento dei linfonodi è un forte indicatore di una prognosi sfavorevole nel SCC dell'osso temporale, anche se i vasi linfatici del canale uditivo non sono ben sviluppati e la ghiandola parotide contiene la prima barriera di linfonodi che drenano il canale uditivo esterno.

La presenza di margini positivi è associata ad una storia naturale peggiore anche nel caso di carcinomi parotidici adenoidocistici. (51)

3.3.8.2. Il potenziale ruolo clinico dei biomarcatori

Sebbene i miglioramenti nelle tecniche diagnostiche abbiano portato a una diagnosi più precoce, la prognosi del TBSCC rimane sfavorevole, soprattutto per la malattia in stadio avanzato. È necessario identificare nuovi parametri in grado di prevedere l'esito e orientare le decisioni razionali sul trattamento. Negli ultimi anni, la ricerca oncologica si è concentrata sulla biologia dei tumori e ha scoperto diversi biomarcatori la cui espressione potrebbe essere associata al comportamento di diverse neoplasie o predire la loro risposta alla terapia. A differenza del caso della maggior parte delle neoplasie umane, solo pochi studi hanno affrontato questo argomento nel TBSCC.

Nel 2011, Sugimoto et al. hanno valutato retrospettivamente il ruolo della transizione epiteliale-mesenchimale (EMT) in 16 casi di TBSCC, riportando che l'analisi statistica non è riuscita a confermare alcuna differenza significativa nella sopravvivenza specifica della malattia tra pazienti con e senza evidenza di EMT. (53)

Marioni et al. hanno studiato il ruolo di STAT3 fosforilato e hanno concluso che la sua espressione nelle cellule tumorali non mostrava alcuna correlazione

significativa con i principali parametri clinico-patologici, sopravvivenza libera da malattia o sopravvivenza specifica per malattia nei pazienti con TBSCC. Marioni et al. hanno anche studiato retrospettivamente il ruolo prognostico della neo-angiogenesi nel TBSCC misurando la densità microvascolare valutata con CD105 in una coorte di 20 pazienti. L'endogлина (CD105) è una glicoproteina di membrana cellulare associata alla proliferazione, inducibile dall'ipossia e parte del complesso recettoriale del *transforming growth factor- β* (TGF- β), una citochina pleiotropica che modula l'angiogenesi. Marioni et al. hanno riscontrato che l'espressione di CD105 nelle cellule endoteliali attivate era significativamente associata al tasso di recidiva di TBSCC e alla *disease-free survival* (DFS) e hanno suggerito che l'espressione di CD105 potrebbe essere utile per individuare i pazienti a più alto rischio di recidiva della malattia locale dopo il trattamento. L'evidenza che gli anticorpi contro CD105 reagiscono preferenzialmente con le cellule endoteliali attive dei tessuti angiogenici potrebbe rivelarsi estremamente utile ai fini dello sviluppo di terapie mirate ai vasi vascolari. Il gruppo di Marioni ha recentemente studiato il ruolo della proteina oncosoppressore MASPIN (*Mammary Serin Protease INhibitor*) nel TBSCC, riscontrando un'espressione citoplasmatica di MASPIN significativamente più elevata nei pazienti che non hanno manifestato recidiva del loro carcinoma. Tali risultati indicano la necessità di ricercare più marcatori molecolari potenzialmente utili nella prognosi del TBSCC con l'obiettivo di migliorare le attuali strategie diagnostiche. Alcune proteine o percorsi potrebbero emergere come potenziali bersagli della terapia molecolare, portando allo sviluppo di nuovi approcci terapeutici multidisciplinari, come in altre neoplasie umane. La bassa incidenza del TBSCC rende difficile la conduzione di studi clinici, ma la combinazione di terapie mirate con approcci tradizionali potrebbe rivelarsi efficace nel migliorare la risposta dei pazienti al trattamento, in particolare nei casi avanzati.

(15)

3.3.8.3. Score prognostico

Il gruppo di Padova ha proposto uno score prognostico per il carcinoma squamocellulare del temporale utilizzando come parametri (Tab. IV):

- categoria T secondo il sistema di stadiazione revisionato di Pittsburgh;
- grado istologico;
- coinvolgimento della dura madre;
- diffusione non anteriore dalle lesioni T4.

VARIABILI	CLASSE VARIABILE	PUNTO
Sistema di stadiazione di Pittsburgh rivisto: categoria T	1	1
	2	2
	3	3
	4	4
Coinvolgimento durale se categoria T4	Non coinvolto	+0
	Coinvolto	+1
Diffusione del tumore se categoria T4	Anteriore	+0
	Non anteriore	+1
Grado istologico	1	+0
	2	+1
	3	+2
PUNTEGGIO TOTALE		

Tabella IV. Nuovo score prognostico TBSCC.

Nota: Un punteggio ≥ 5 è associato a TBSCC con prognosi peggiore. Tumore non anteriore: diffuso a sottosedì diverse dai tessuti molli periauricolari o dallo spazio parotideo (medialmente, inferiormente e posteriormente nell'osso temporale e nella base cranica).

Se il punteggio fosse < 5 , la prognosi sarebbe migliore: un punteggio ≥ 5 presenta un tasso di recidiva significativamente più elevato e una sopravvivenza libera da malattia (DFS) più breve. Anche una mortalità specifica per malattia significativamente più elevata e una sopravvivenza malattia-specifica (DSS) più breve sono stati associati a punteggi pari o superiori a 5. (9)

3.4. Trattamento chirurgico

La procedura chirurgica è stata descritta la prima volta nel 1954 da Pearson e Lewis. (57) Molti anni dopo, la tecnica è stata rifinita da Conley e Novack a quello che è oggi noto come intervento di resezione di osso temporale laterale (LTBR). (58) Il razionale dell'intervento di resezione dell'osso temporale *en-bloc* per tumori parotidei risiede nel fatto che ci sono prolungamenti della ghiandola parotide all'interno dei recessi anatomici che interferiscono con la completa rimozione del tumore (59): essenziale è ottenere margini di resezione negativi. Per ottenere un considerevole risultato oncologico, è opportuno servirsi di un approccio chirurgico integrato che coinvolga un chirurgo della testa e del collo, di un otoneurochirurgo e di un chirurgo che si occupi della fase di ricostruzione. (11)

La completa escissione con margini liberi all'esame istopatologico finale è il principale scopo della chirurgia dei tumori dell'osso temporale e la letteratura, generalmente giudica i margini negativi come un fattore prognostico positivo. La complessità dell'anatomia e la rarità della malattia (anche nei centri di terzo livello), hanno reso complicato sviluppare appropriate tecniche chirurgiche. Oggigiorno si hanno principalmente due opzioni di resezione: *en-bloc* e *piecemeal*. La *en-bloc* TBR include la rimozione della cartilagine e dell'osso del canale uditivo esterno con il timpano, i tessuti molli periauricolari, la parotide (con o senza il nervo faciale) e dei linfonodi del collo. (60)

Oggi, la resezione *en-bloc* appare più adeguata dal punto di vista oncologico rispetto alla *piecemeal*, tuttavia questo argomento rimane ancora oggetto di discussione. (61). Infatti, la maggior parte degli otorinolaringoiatri è favorevole alla resezione *en-bloc* dell'osso temporale laterale, anche se alcuni sostengono ancora che i tumori dovrebbero essere rimossi tramite *piecemeal*. La differenza sostanziale è la possibilità che offre la resezione *en-bloc* di poter valutare lo stato dei margini chirurgici, cosa non possibile con la resezione *piecemeal*. Con quest'ultima, i margini di resezione vengono controllati intraoperatoriamente per verificarne la radicalità oncologica nel corso della resezione frammentaria. Diversi autori oggi scelgono la *piecemeal* come approccio standard a causa delle difficoltà tecniche delle procedure *en-bloc*, che non sono sempre giustificate da un tasso di guarigione migliore. (15)

Convenzionalmente, la resezione dell'osso temporale (TBR) è classificata in laterale (LTBR), subtotale (STBR) e totale (TTBR), secondo la posizione del segmento mediale dell'osteotomia. La TBR laterale è indicata per lesioni che coinvolgono il canale uditivo esterno e la fossa glenoidea senza coinvolgimento dell'orecchio medio; la TBR subtotale è indicata per lesioni che coinvolgono l'orecchio medio. La TBR totale sacrifica la arteria carotide, il seno sigmoideo e gli ultimi nervi cranici. (8) (Fig.11 e 12)

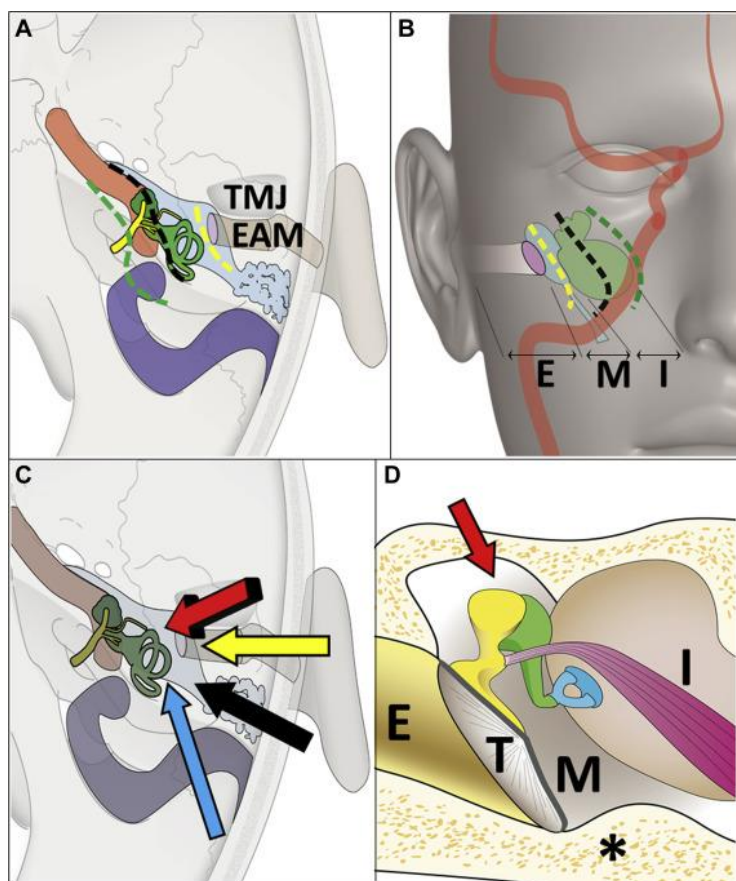


Figura 11. Anatomia della base cranica laterale, classificazione convenzionale della resezione radicale dell'osso temporale e classificazione della timpanotomia. (A) Anatomia della base cranica laterale. Rosso, arteria carotide interna; verde, orecchio interno; blu, seno sigmoideo; celeste, orecchio medio e cellule mastoidee. ATM, articolazione temporomandibolare; MAE, meato acustico esterno. Linea tratteggiata gialla, resezione laterale dell'osso temporale (TBR); linea tratteggiata nera, TBR subtotale; linea tratteggiata verde, TBR totale. (B) Classificazione convenzionale della TBR radicale. E, orecchio esterno; M, orecchio medio; I, orecchio interno. Linea tratteggiata gialla, TBR laterali; linea tratteggiata nera, TBR subtotali; linea tratteggiata verde, TBR totali. (C) Vista superiore della base cranica. La timpanotomia coinvolge l'apertura chirurgica dell'orecchio medio e viene spesso eseguita dall'ORL attraverso il meato acustico esterno (freccia gialla) o la mastoide (freccia nera). Le facce superiori (freccia rossa) e posteriori (freccia blu) dell'orecchio medio possono essere aperti tramite via transcranica. (D) Vista anteriore dell'orecchio destro. E, orecchio esterno; T, membrana timpanica; M, orecchio medio; I, orecchio interno; giallo, martello; verde, incudine; blu, staffa; rosa, tensore del timpano; freccia rossa, timpanotomia transcranica; *pavimento dell'orecchio medio. (8)

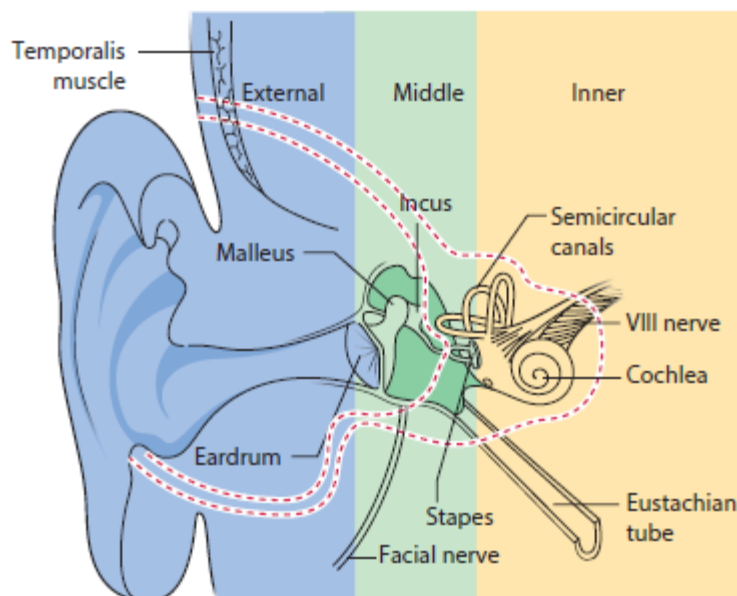


Figura 12. Anatomia dell'osso temporale sinistro nel piano coronale; evidenzia l'estensione della resezione laterale dell'osso temporale (linea tratteggiata rossa). (7)

La LTBR è una petrosectomia laterale *en-bloc* attraverso una craniotomia temporale: il canale uditivo esterno viene completamente rimosso, compreso il timpano e parte della mastoide. La resezione può essere estesa anteriormente al condilo e alla fossa glenoidea, posteriormente oltre il seno sigmoideo, inferiormente al bulbo giugulare e superiormente al pavimento della fossa cranica media. Poiché la resezione rimane laterale al labirinto, la funzione uditiva neurosensoriale e il nervo facciale possono potenzialmente essere preservati, se non invasi dal tumore. L'STBR, eseguito mediante craniotomia temporo-occipitale, è un'estensione mediale dell'LTBR che coinvolge il labirinto e il canale uditivo interno. La resezione si estende dal canale carotideo alla fossa giugulare e può essere estesa alla fossa cranica posteriore, posteriormente attraverso il seno sigmoideo e al bulbo giugulare. In questa procedura la funzione uditiva neurosensoriale e il nervo facciale vengono inevitabilmente sacrificati. La TTBR comprende l'apice petroso, a seconda dell'estensione del tumore. Nelle LTBR, STBR e TTBR la dura madre può essere preservata o rimossa se coinvolta dal tumore; in quest'ultimo caso la lacuna dovrà essere riparata con la fascia.

I confini della resezione *en-bloc* vengono pianificati prima dell'intervento sulla base degli studi di imaging (RM con mezzo di contrasto) per cercare di garantire margini sicuri affinché il tumore si trovi interamente all'interno del volume asportato. La

resezione *en-bloc* si basa non sull'estensione del tumore, ma sull'identificazione di un piano di dissezione appropriato attraverso il tessuto sano. (15)

Kadakia sottolinea che è da preferire l'intervento di LTBR, sebbene molto aggressivo, alla mastoidectomia abbinata alla parotidectomia poiché si è visto che il rischio di recidiva locale è molto più comune nei pazienti trattati con sola mastoidectomia, nonostante questi non avessero segni palesi di coinvolgimento osseo ($p=0.0022$). Invece, non ci sono sostanziali differenze in termini di metastasi a distanza nei due gruppi ($p=0.5949$). (52)

La resezione *piecemeal* prevede la rimozione prima della parte morbida del tumore e quindi la resezione della base dell'impianto. La perforazione dell'osso circostante fa parte della procedura. Questo approccio fu sostenuto per la prima volta da Heyer nel lontano 1899, con risultati inizialmente sconfortanti. (62)

Non è facile raggiungere la radicalità richiesta dai principi della chirurgia oncologica nei casi di TBSCC perché le strutture nobili vicine come il cervello, l'arteria carotide interna e il foro giugulare limitano l'entità delle resezioni. Le attuali controindicazioni alla chirurgia curativa nel TBSCC comprendono il coinvolgimento del seno cavernoso, una massiccia estensione intracranica, una malattia del collo non resecabile, metastasi a distanza o cattive condizioni di salute generali. Nei casi di diffusione intracranica con coinvolgimento durale o cerebrale, la rimozione chirurgica curativa è indicata se è possibile ottenere una resezione in blocco con margini liberi da tumore. Sebbene tecnicamente fattibile, è difficile dire se la resezione dell'osso temporale possa essere efficace quando la malattia coinvolge l'arteria carotide interna perché questa situazione è comunque associata ad un esito oncologico sfavorevole. La resezione carotidea aumenta inoltre significativamente il rischio di infarto cerebrale postoperatorio senza migliorare la sopravvivenza. Nel 1997, Moffat et al. hanno proposto una procedura di resezione ossea temporale estesa *en-bloc*, preservando l'arteria carotide interna e la rimozione frammentaria dell'apice petroso (se coinvolto). Al giorno d'oggi, la petrosectomia subtotale/totale in blocco è considerata una procedura sicura ed efficace per la maggior parte dei tumori che si estendono all'orecchio medio e/o interno e/o alle strutture circostanti. (15)

Per quanto riguarda la gestione del collo, essa è scontata qualora fosse clinicamente positivo mentre il ruolo della dissezione del collo per il TBSCC è controverso. Poiché questo tumore si sviluppa all'interno delle strutture ossee, le metastasi linfonodali spesso si verificano quando il tumore primario è già in stadio avanzato. L'incidenza delle metastasi ai linfonodi cervicali è compresa tra il 10% e il 23%, e i livelli I e II sono quelli più comunemente coinvolti. Nella letteratura disponibile, l'*imaging* radiologico è generalmente ritenuto ragionevolmente affidabile ai fini dell'individuazione di metastasi linfonodali e della pianificazione della dissezione curativa del collo. Sebbene alcuni autori eseguano la dissezione del collo di *routine* in tutti i pazienti, nella maggior parte dei casi questa procedura viene presa in considerazione solo per i casi con dimostrazione clinica e/o radiologica di malattia regionale o coinvolgimento parotideo. Tuttavia, Gidley e De Monte hanno riferito che, nonostante il coinvolgimento linfonodale complessivo sia basso e alcuni tumori possano essere trattati radicalmente con il solo LTBR, la maggior parte dei casi richiede una concomitante dissezione della parte superiore del collo (livelli I-II). La dissezione del collo è stata raccomandata in tutti i casi di TBSCC localmente avanzati. Tale procedura è suggerita anche in casi selezionati ad alto rischio in base all'istopatologia e all'estensione del tumore primario o per facilitare la resezione e l'esposizione dei vasi quando è consigliata la ricostruzione del lembo. Moffat et al. hanno suggerito di eseguire dissezione del collo sopra-omoioideo (IIa-IIb-III) anche nei casi T1-T2, non per trattare o ridurre le metastasi cervicali, ma allo scopo di una stadiazione appropriata e per selezionare i pazienti che necessitano di RT adiuvante. Occasionalmente, è stato utilizzato il campionamento intraoperatorio dei linfonodi cervicali superiori clinicamente negativi per accertare se sia indicata la dissezione del collo. (15)

Per quanto riguarda la parotide, va specificato che essa ha uno strettissimo rapporto con il condotto uditivo esterno e che al suo interno contiene linfonodi che drenano la linfa proveniente dalle strutture della regione temporale, dunque può essere sede di metastasi. Alcuni autori, tuttavia, presuppongono che una ghiandola parotide clinicamente negativa non abbia alcun coinvolgimento microscopico, e quindi di solito considerano la parotidectomia solo quando vi è evidenza clinica e/o radiologica del coinvolgimento della ghiandola o margini molto ravvicinati. D'altra parte, Zhang et al. hanno analizzato i risultati istopatologici e hanno concluso che i

tumori potrebbero estrudere nella ghiandola parotide anche in assenza di risultati radiografici preoperatori positivi. Morris e colleghi hanno affermato che una parotidectomia superficiale è obbligatoria in tutti i casi di malattia avanzata per controllare le metastasi occulte dei linfonodi parotidei. Alcuni autori raccomandano la parotidectomia superficiale come parte delle resezioni *en-bloc* per tutti i tumori che insorgono dall'EAC a causa della debole resistenza all'invasione dei tessuti molli preauricolari. Sebbene il lobo profondo sia raramente coinvolto, la parotidectomia totale è stata raccomandata nei casi di coinvolgimento diretto della parotide. (15)

L'ultima fase dell'intervento è quella ricostruttiva poiché per raggiungere la radicalità oncologica, la rimozione dei tessuti comporta l'esposizione estesa delle strutture nobili. Le ricostruzioni dopo resezioni ossee temporali devono necessariamente mirare a riparazioni sia anatomiche che funzionali. Gli obiettivi delle strategie di ricostruzione sono quindi quelli di garantire una buona chiusura della ferita cutanea e un'adeguata copertura della dura madre in modo da prevenire la fuoriuscita di liquido cerebrospinale, compensare la perdita della funzione del nervo facciale e aiutare a ripristinare l'udito. Moncrieff et al. hanno ritenuto che i difetti più larghi di 9 cm richiedano un lembo libero, mentre quelli inferiori a 5 cm possono essere chiusi anche con trasferimento di tessuto locale, e un lembo peduncolato potrebbe essere preso in considerazione per difetti di larghezza compresa tra 5 e 9 cm. I lembi cutanei locali inizialmente utilizzati sono stati successivamente sostituiti con lembi miocutanei peduncolati della parte superiore del tronco. Questi lembi fornivano volume, ma i loro limiti risiedevano nella lunghezza e nella propensione alla tensione, che talvolta influenzavano la loro capacità di chiudere il bordo superiore di difetti di grandi dimensioni. Al giorno d'oggi, la ricostruzione con lembi liberi è diventata lo standard di cura per i difetti cutanei e della base cranica di grandi dimensioni perché possono essere realizzati con tessuti ben vascolarizzati e di dimensioni adeguate. Consentono inoltre procedure di salvataggio con un lembo miocutaneo peduncolato se la ricostruzione primaria fallisce. Il lembo radiale dell'avambraccio è considerato la prima scelta per piccoli difetti perché è relativamente facile da prelevare e ha un buon apporto di sangue attraverso vasi di grosso calibro. Altre fonti suggerite di lembi liberi sono i muscoli retto dell'addome e *latissimus dorsi*, la coscia antero-laterale e i lembi

lateralali del braccio. Le moderne ricostruzioni chirurgiche possono riparare grandi ferite chirurgiche riducendo le complicanze postoperatorie di ampie resezioni eseguite per ottenere margini liberi. (15)

Il tasso di mortalità perioperatoria non supera il 5% nei casi sottoposti a resezione e ricostruzione dell'osso temporale. I tassi complessivi di morbilità postoperatoria variavano considerevolmente, a seconda dello stadio del tumore e del tipo di procedura chirurgica. Leong et al. hanno riferito che le complicanze più comuni si verificano nell'immediato periodo postoperatorio e riguardano principalmente la ferita chirurgica (ematoma, infezione, sieroma); le complicanze successive (>2 settimane) erano solitamente casi di deiscenza della ferita e necrosi del lembo. (15)

Quando diventa obbligatorio sacrificare il nervo facciale a causa del suo coinvolgimento da parte del tumore, la riparazione del nervo con un innesto può essere eseguita intraoperatoriamente in tutti i casi di paralisi completa di durata inferiore a 12 mesi. L'età avanzata, la RT postoperatoria e il deficit del facciale preoperatorio non costituiscono controindicazioni assolute alla ricostruzione immediata del nervo. Il nervo grande auricolare è generalmente considerato una buona opzione per questo innesto nervoso. La perdita dell'udito è stata normalmente accettata come inevitabile per raggiungere la radicalità oncologica per le neoplasie dell'osso temporale, ma gli sforzi sono aumentati per riportare i pazienti alla migliore qualità di vita possibile. (15)

Quanto più un tumore parotideo si avvicina alla base cranica nella sua crescita craniale e/o posteriore, tanto più la resezione corre il rischio di non ottenere margini liberi. I tumori parotidei avanzati sono spesso gravati da recidiva locale o margini positivi, a causa dello stretto contatto con la mastoide e/o il canale uditivo esterno. La mastoide, l'osso timpanico e il periostio, così come i nervi maggiori, non costituiscono una barriera per la progressione del tumore, anzi rappresentano una via di diffusione, soprattutto per i carcinomi adenoido-cistici. In questo contesto, le convenzionali parotidectomie allargate comunemente utilizzate per ottenere margini liberi nello spazio parafaringeo e nei tessuti molli del collo, spesso non riescono a ottenere margini netti all'interfaccia tra tumore e mastoide o base cranica. (63)

Per arrivare a mantenere il tumore interamente all'interno di un blocco circondato da margini negativi (R0) e rimuovere il tumore insieme a tutte le potenziali vie di

diffusione (ad esempio strutture ossee, linfatiche e nervose), come descritto anche per i tumori da altri siti della testa e del collo, è da preferire la resezione temporo-parotidea alla parotidectomia allargata. (63)

Quando non è previsto il sacrificio del nervo facciale e il tumore è in aderenza al foro stilo-mastoideo, la ricerca del nervo con le convenzionali procedure di dissezione (anterograda o retrograda) rischia di incidere sul tumore e di compromettere il concetto di rimozione compartimentale. Per questo si deve identificare con sicurezza il nervo nella mastoide con dissezione centrifuga nel suo tratto extratemporale per prevenire qualsiasi rischio di fuoriuscita del tumore. [26]

Nella chirurgia dei tumori che coinvolgono la parotide, la mastoidectomia e la resezione dell'osso temporale consentono la conservazione del nervo facciale quando sono oncologicamente sicure, raggiungendo margini negativi e consentendo un eventuale innesto del nervo facciale (quando è richiesto il sacrificio del nervo). Nonostante gli indicatori prognostici sfavorevoli di paralisi facciale, *i.e.* tumori ricorrenti e invasione perineurale, un numero significativo di pazienti può essere salvato con successo quando una procedura sull'osso temporale viene combinata con la parotidectomia. (64)

Pertanto, nonostante la scarsità della letteratura in quest'argomento, la resezione temporo-parotidea *en-bloc*, comprendente parotide, osso temporale e tessuti molli sembra garantire un adeguato studio dei margini di resezione e rispettare efficacemente i principi fondamentali dell'oncologia chirurgica. (63)

3.5. Terapia non chirurgica

3.5.1. Radioterapia

È noto che la prognosi per i pazienti affetti da TBSCC trattati con la sola chemio-radioterapia (CRT) è insoddisfacente. Solo pochissimi studi hanno riscontrato che la sola RT ha prodotto risultati paragonabili alla chirurgia combinata alla RT. Per quanto efficace possa essere la RT adiuvante postoperatoria, non sostituisce la chirurgia radicale da eseguire prima. La maggior parte degli autori concorda sul fatto che la chirurgia radicale sia la prima scelta, seguita dalla RT postoperatoria per i casi avanzati. Solo pochi raccomandano di sottoporre tutti i pazienti a radioterapia adiuvante. Pertanto, la RT adiuvante è generalmente indicata per

tumori avanzati (T3–T4), o in caso di caratteristiche patologiche aggressive, come invasione perineurale, margini *close* (<5 mm) o positivi, metastasi linfonodali o diffusione extracapsulare. Le indicazioni alla RT postoperatoria nei pazienti con malattia in stadio precoce (T1–T2) sono più dibattute. Alcuni autori riferiscono che di solito si tratta il letto tumorale con un potenziamento della RT fino a una dose totale di 66–70 Gy per ottenere il controllo locale in caso di margini chirurgici positivi o tumore residuo dopo l'intervento chirurgico. Pfreundner et al. hanno suggerito che la RT adiuvante a fascio esterno, pianificata sulla base della TC 3D, dovrebbe coprire un volume target che includa almeno l'osso petroso, la fossa parotide e la regione retroauricolare. Nei casi con evidenza clinica e/o istologica di patologia del collo, dovrebbero essere irradiati anche i linfonodi accessori giugulari e spinali. Numerosi studi hanno affermato che la RT postoperatoria migliora i tassi di sopravvivenza malattia-specifica anche nei casi con margini chirurgici positivi. Nei pazienti con malattia non resecabile che si estende oltre la dura madre, la RT sembra essere una valida opzione palliativa. Il solo trattamento con radiazioni è associato a scarsi tassi di guarigione, ma la maggior parte degli autori consiglia dosi totali comprese tra 65 e 75 Gy per i pazienti non operabili. (15)

Nel caso in cui la malattia si estendesse nella porzione labirintica, forse è da preferire una RT post-operatoria piuttosto che una labirintectomia. (64)

3.5.2. Chemioterapia

Poiché le metastasi a distanza sono rare per questo tumore, ai pazienti non viene somministrata di routine la chemioterapia sistemica (CT). Esistono prove dell'efficacia della CT nei tumori T4, nella malattia residua e nella malattia metastatica (M+). Una combinazione di cisplatino con 5-fluorouracile (5FU) è stata suggerita come l'associazione più efficace per la palliazione: non è stata associata ad alcun miglioramento significativo nel tasso di sopravvivenza, ma ha migliorato il controllo del dolore. Nakagawa et al. hanno provato a sottoporre pazienti con TBSCC avanzato a CRT neoadiuvante, ma hanno scoperto che non era in grado di migliorare la sopravvivenza stimata dei pazienti T4 con lesioni che coinvolgevano l'arteria carotide interna o la dura madre, o nei casi con metastasi a distanza. (65) Nel 2011, uno studio retrospettivo su una coorte di pazienti trattati principalmente con chemioterapia concomitante (docetaxel, cisplatino e 5FU) e RT ha dimostrato

che la concomitante CRT potrebbe essere considerata come il primo trattamento per i pazienti con TBSCC, ottenendo un controllo ragionevolmente buono delle recidive locali. (66) Tali risultati promettenti potrebbero essere in parte dovuti al numero limitato di casi considerati (14 pazienti) e al breve follow-up (intervallo 4-84 mesi, mediana 22 mesi), poiché altri autori hanno riferito di non aver riscontrato alcun beneficio dalla somministrazione di CT durante e/o dopo RT. (15,67)

4. Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è:

- 1) analizzare i dati anatomo-patologici dei pezzi operatori delle resezioni *en-bloc* dell'osso temporale e temporo-parotidiche; questi dati sono stati ottenuti mediante macrosezioni che, a differenza dei sistemi più convenzionali, consentono la analisi seriata della periferia del pezzo operatorio;
- 2) confrontare lo stato dei margini riscontrato sul pezzo definitivo anatomo-patologico, con le immagini TC e RM preoperatorie e le descrizioni intraoperatorie. Questo, al fine di comprendere l'affidabilità, l'efficacia e l'efficienza delle tecniche diagnostiche radiologiche pre-operatorie, preliminari ad una adeguata resezione oncologica, in particolar modo dal punto di vista dei margini di resezione, che è il principale fattore predittivo prognostico di buona riuscita dell'intervento. Nei casi con riscontro in anatomia-patologica di margini di resezione positivi, è possibile che in fase di diagnosi preoperatoria ci sia stata una sotto-stima del tumore esistente; questo può aver portato ad una valutazione inadeguata dei piani di tessuto sano durante la radiologia preoperatoria, influenzando così i piani oncologici delle resezioni *en-bloc* eseguite durante l'atto chirurgico. (40)

Inoltre, verrà valutata la associazione tra i margini R0 con le variabili demografiche, dell'intervento chirurgico, tumorali e patologiche.

5. Materiali e metodi

Nel gruppo di casi chirurgici sottoposti a resezione *en-bloc* dell'osso temporale (TBR) eseguiti presso il reparto di Otorinolaringoiatria dell'Azienda Ospedale-Università di Padova (AOPD), sono stati esaminati retrospettivamente solo i casi sottoposti ad analisi con macrosezioni durante lo studio del pezzo operatorio in anatomia patologica, tecnica di processazione dello *specimen* operatorio adottata a partire dal mese di marzo 2022.

I criteri di inclusione al presente studio erano dati da:

- pazienti con età maggiore di 18 anni;
- pazienti affetti da carcinoma primitivo avanzato della parotide (classificato come cT3 o cT4); (28)
- pazienti affetti da tumore metastatico alla parotide;
- pazienti affetti da tumore primitivo dell'osso temporale;
- pazienti trattati chirurgicamente mediante tecnica di resezione temporo-parotidea *en-bloc*;
- analisi anatomo-patologica del pezzo operatorio condotta tramite l'esecuzione di macrosezioni.

Nel campione oggetto di studio sono stati inclusi solo i pazienti che all'esame anatomopatologico definitivo riportavano diagnosi di neoplasia. Pertanto, un paziente è stato escluso poiché grazie alla chemioterapia neoadiuvante è risultato esente da localizzazione neoplastica.

Le cartelle cliniche di ogni paziente sono state esaminate per determinare le seguenti informazioni:

- età del paziente al momento della chirurgia;
- segni e sintomi della malattia con particolare attenzione alla valutazione preoperatoria del nervo faciale, eseguita secondo la scala House-Brackman. Tale scala assegna un grado da 1 a 6 per determinare lo stato del VII n.c., dove il grado 1 rappresenta la normalità; (68)
- caratteristiche radiologiche della neoplasia determinate su indagini TC e RM (sede, dimensioni, estensione e strutture anatomiche coinvolte);
- iter terapeutico:

- tipo di intervento chirurgico, in termini di tipologia di resezione temporale, tipologia di parotidectomia ed esecuzione di svuotamento laterocervicale. Sono stati inoltre registrati eventuali trattamenti neoadiuvante e/o adiuvanti;
- decorso intra-operatorio e post-operatorio;
- *follow-up* e stato di sopravvivenza del paziente al momento dell'ultima valutazione clinico-radiologica.

Tutti i pazienti prima della chirurgia sono stati inoltre sottoposti ad analisi biotipica della lesione mediante ago-aspirato o *core-biopsy* sotto guida ecografica, con riscontro di positività per neoplasia maligna. La pianificazione dell'intervento chirurgico è stata eseguita sulla base della valutazione delle immagini radiologiche preoperatorie: TC della rocca e dell'orecchio con sequenze specifiche per osso e RM con mezzo di contrasto del massiccio facciale. Per i tumori primitivi dell'osso temporale, lo stadio del tumore è stato definito in base alla classificazione modificata di Pittsburgh. (27) I tumori primitivi della parotide sono stati classificati mediante l'AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, 2017. (28) L'esclusione di coinvolgimento neoplastico a distanza è stata condotta con indagine PET/TC.

La strategia di trattamento è stata discussa e condivisa per ogni paziente dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) dei tumori testa-collo, in presenza delle figure professionali di chirurgo Otorinolaringoiatra, chirurgo Maxillo-Facciale, chirurgo Plastico, Radiologo, Anatomopatologo, Radioterapista, Oncologo e Medico Nucleare. Le opzioni di trattamento chirurgico consistevano in una resezione *en bloc* della neoformazione, al fine di ottenere margini negativi. Il tipo di resezione temporale è stato definito in base al coinvolgimento della patologia verso l'osso temporale che prevedeva l'infiltrazione diretta in esso o il contatto tumorale con il periostio temporale. L'estensione della resezione dell'osso temporale prevedeva, nei casi a coinvolgimento limitato alla sola porzione mastoidea, l'esecuzione di una *partial-lateral TBP* (33), mentre nei casi a maggior infiltrazione temporale, una LTBR o STBR. La TBR veniva quindi associata ad intervento di parotidectomia, che poteva definirsi come parziale (nei casi di tumori primitivi a partenza dall'osso temporale), totale o radicale con exeresi del nervo VII. La ricostruzione del difetto lasciato in sede chirurgica veniva eseguita tramite

la apposizione di lembi liberi, di rotazione e/o innesto di tessuto adiposo addominale.

5.1. Valutazione anatomopatologica del pezzo operatorio

Tutti i pezzi operatori ottenuti dalle resezioni chirurgiche *en-bloc* sono stati sottoposti a valutazione anatomopatologica. Inizialmente ciascuno *specimen* è stato valutato congiuntamente da un collega anatomopatologo e un chirurgo ORL presente all'intervento chirurgico, al fine di determinare in modo diretto i margini di resezione.

5.2. Tecnica di esecuzione delle macrosezioni

Successivamente alla definizione macroscopica dei margini di resezione mediante chinatura, i pezzi operatori sono stati processati con tecnica di macrosezione e fissati in formalina al 10% per almeno 24 ore. Secondo un piano assiale o trasverso ciascun pezzo operatorio è stato tagliato in senso cranio-caudale ottenendo delle sezioni spesse 4-5 mm, che sono state quindi colorate con metodo ematossilina-eosina.

5.3. Indagine sui margini

La diagnosi anatomopatologica ha posto una particolare attenzione a: l'istotipo tumorale, le dimensioni, il TNM (se disponibile), il coinvolgimento dell'osso, l'invasione linfovaskolare, l'invasione perineurale e il profilo dei margini.

Per quanto riguarda la determinazione dello stato dei margini di resezione, per ciascuna neoplasia sono stati esaminati i margini chirurgici secondo tre livelli di profondità, definiti in senso latero-mediale. Il primo livello più superficiale (o laterale), definito da cute e sottocute, comprendeva il margine cutaneo-anteriore, posteriore, superiore, inferiore e il margine laterale. I livelli successivi comprendevano margini non cutanei definiti come: anteriore, posteriore, superiore, laterale e profondo (o mediale). I margini non cutanei sono stati ulteriormente

suddivisi in tre livelli di profondità, comprendenti strutture di consistenza diversa come muscolare o ossea.

Il primo livello includeva i tessuti muscolari come muscolo temporale, massetere, sternocleidomastoideo e nucali; il secondo livello includeva la determinazione dei margini in sede di condotto uditivo esterno osseo e cartilagineo, *tegmen* mastoideo, orecchio medio, canale del Falloppio e fossa glenoidea; al terzo livello di profondità si esaminavano la dura madre della fossa cranica media e posteriore, i muscoli pterigoidei laterale e mediale, il nervo facciale, i tessuti peri-forame stilomastoideo, lo spazio parafaringeo e il bulbo giugulare.

I margini sono stati classificati come:

- R1: margini positivi microscopicamente, *i.e.* con focale presenza di tessuto tumorale;
- R0 *close*: margini liberi da tessuto tumorale ma molto vicini ad esso (distanza margine - tumore <5 mm);
- R0: margini completamente liberi da tessuto tumorale (distanza margine - tumore >5 mm).

Per ciascun margine sono state calcolate le frequenze di coinvolgimento in termini di resezione (R).

I risultati anatomico-patologici sono stati confrontati con l'estensione della neoplasia definita sulla base delle immagini pre-operatorie TC e RM, al fine di valutare il coinvolgimento delle medesime strutture anatomiche considerate dall'analisi istologica.

5.4. Analisi statistica

L'analisi descrittiva dei dati ha analizzato le variabili categoriali (sesso, origine della neoplasia, pregressa terapia, status preoperatorio del nervo VII, diagnosi anatomico patologica definitiva, tipo di TBR, tipo di parotidectomia, svuotamento laterocervicale, innesto del VII, ricostruzione in sede chirurgica, esecuzione di craniotomia, resezione del condilo mandibolare, resezione della dura madre, complicanze intra- e postoperatorie, presenza di noduli tumorali multipli, coinvolgimento tumorale dell'osso, invasione perineurale, invasione

linfovascolare, stato dei margini, terapia adiuvante, stato del paziente al *follow-up*) mediante distribuzione di frequenze, mentre le variabili continue (età alla diagnosi, tempo di follow-up) sono state presentate come mediana e range. L'analisi delle associazioni tra variabili demografiche, tumorali ed istologiche con lo stato dei margini di resezione è stata condotta mediante test esatto di Fischer. L'analisi mediante curve ROC con la determinazione dell'area sotto la curva (AUC) e il relativo intervallo di confidenza al 95% (IC95%) è stata condotta per determinare la predittività della valutazione dell'imaging preoperatorio (su base TC per le strutture ossee e RM per i tessuti molli) nell'identificare il coinvolgimento di determinate strutture anatomiche rispetto al *gold standard* definito dalla valutazione istologica. Il livello di significatività statistica è stato posto per valori di $p < 0,05$.

6. Risultati

Sono stati considerati 13 pazienti operati con tecnica di resezione *en-bloc* dell'osso temporale e con analisi del pezzo operatorio attraverso macrosezioni. Al netto dei criteri di esclusione, che prevedevano la presenza di neoplasia nel pezzo operatorio analizzato, 12 pazienti sono stati inclusi nel presente studio.

6.1. Caratteristiche dei pazienti

I 12 pazienti inclusi nello studio (10 maschi [83,3%] e 2 femmine [16,6%]) presentavano una età mediana alla diagnosi di 69 anni (range 38 - 92 anni). Dieci pazienti (83,3%) erano affetti da una neoformazione tumorale maligna della ghiandola parotide, mentre in 2 casi (16,6%) la neoplasia originava primitivamente dall'osso temporale. Nella metà dei casi (6 pazienti, 50,0%), la neoplasia si presentava come una recidiva tumorale già sottoposta a trattamento precedentemente in altra sede.

Da un punto di vista clinico-anamnestico, 8 pazienti (66,7%) presentavano deficit preoperatorio del VII nervo cranico, mentre 4 pazienti (33,3%) non manifestavano deficit del facciale. Tra i primi, 1 paziente era affetto da un deficit di grado IV (8,3%), 3 pazienti di grado V (25,0%), 2 pazienti di grado VI (16,6%). In 2 casi il dato non risultava disponibile.

Le indagini biotiche preoperatorie avevano posto diagnosi di carcinoma squamocellulare in 4 pazienti (33,5%), carcinoma duttale della parotide in 3 pazienti (25,0%), melanoma in 2 pazienti (16,6%), carcinoma adenoidocistico in 1 paziente (8,3%), carcinoma ex-adenoma pleomorfo in 1 paziente (8,3%) e carcinoma mucoepidermoide in 1 paziente (8,3%).

Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella Tab. V.

Variabile		Valore assoluto	Frequenza percentuale
Sesso	Maschio	10	83,3
	Femmina	2	16,7
Lato	Destro	6	50,0
	Sinistro	6	50,0
Deficit del VII n.c.	Presente	8	66,7
	Assente	4	33,3
	Grado IV sec. H.B.	1	8,3
	Grado V sec. H.B.	3	25,0
	Grado VI sec. H.B.	2	16,7
Origine Tumore	Temporale	2	16,7
	Parotide	10	83,3
Istotipo preoperatorio	SCC	4	33,4
	Duttale	3	25,0
	Melanoma	2	8,3
	ACC	1	8,3
	Carcinoma ex-adenoma pleomorfo	1	8,3
	Mucoepidermoide	1	8,3
Recidive	Si	7	58,3
	No	5	41,7

Tabella V. Caratteristiche dei pazienti. ACC= carcinoma adenoido-cistico, H.B.= House-Brackmann, SCC= carcinoma squamocellulare.

6.2. Tipo di trattamento

I pazienti che prima della resezione temporale *en-bloc* hanno subito altri trattamenti sono stati 7 (58,3%), nello specifico in 6 hanno ricevuto una chirurgia precedente (50,0%), 2 sono stati sottoposti a immunoterapia neoadiuvante (16,7%) e 2 sono stati sottoposti a radioterapia neoadiuvante (16,7%). Due pazienti hanno eseguito più trattamenti precedentemente alla resezione *en-bloc*, nello specifico in un caso il paziente ha ricevuto sia chirurgia, che immunoterapia e radioterapia e un secondo paziente ha ricevuto sia chirurgia, che radioterapia.

Tutti i pazienti sono stati trattati chirurgicamente combinando la resezione temporale con la resezione della parotide *en-bloc*. Si riportano esempi del trattamento chirurgico nelle Fig.13, 14, 15. Per quanto riguarda la tecnica di resezione dell'osso temporale (TBR), 2 pazienti (16,7%) sono andati incontro a resezione parziale laterale di mastoide, 7 pazienti (58,3%) hanno subito una resezione temporale laterale (LTBR), mentre 3 pazienti (25%) una resezione temporale subtotale (STBR). La resezione temporale è stata accompagnata dall'esecuzione di una craniotomia in 3 pazienti (25,0%) e da una resezione di

condilo mandibolare in 6 pazienti (50,0%). La dura non è stata resecata in alcun paziente. La TBR è stata combinata a parotidectomia in 9 pazienti (75,0%), di tipo parziale in 1 paziente (8,4%), totale in 4 (33,3%) e radicale in 4 pazienti (33,3%). Non è stata trattata la ghiandola parotide in 3/12 pazienti (25,0%), in quanto già andati incontro precedentemente a tale tipologia di intervento e presentatisi all'attenzione del nostro centro a causa di una recidiva di malattia. Per quanto riguarda la gestione dei linfonodi, è stato eseguito uno svuotamento laterocervicale in 9 pazienti (75,0%).

Il tempo di chirurgia ricostruttiva si è distinto nella gestione della sede di rimozione del tumore e nella ricostruzione del nervo VII. In quest'ultimo caso, è stato eseguito un innesto di nervo faciale in 2 pazienti (16,7%), utilizzando il nervo surale in un caso e il nervo grande auricolare nell'altro. In 4 pazienti (33,3%) sono state condotte procedure di rianimazione statica del nervo faciale consistenti nel posizionamento di pesetto palpebrale e sospensione statica della rima orale mediante fascia lata.

Nella ricostruzione della sede di exeresi tumorale, in 8 pazienti (66,7%) è stato utilizzato un lembo libero microchirurgico muscolo-cutaneo prelevato dalla faccia antero-laterale della coscia (ALT). In un paziente rispettivamente sono stati invece allestiti un lembo pettorale (8,3%) e un lembo di rotazione parieto-occipitale (8,3%). In 2 pazienti (16,7%) il difetto chirurgico è stato ripristinato mediante innesto di tessuto adiposo addominale autologo.

Nessun paziente ha presentato complicanze intra-operatorie, mentre 3 pazienti (25,0%) hanno manifestato complicanze post-operatorie, tra le quali uno *stroke* ischemico, polmonite, fistola liquorale a livello del sito chirurgico, trombosi venosa profonda della vena succlavia, ischemia locale del lembo di ricostruzione e *delirium* postoperatorio.

Il trattamento adiuvante post-chirurgico è stato eseguito in 9 pazienti (75%), nello specifico 2 pazienti (16,7%) ha ricevuto chemioterapia, 5 pazienti (41,7%) hanno eseguito radioterapia e 2 pazienti (16,7%) hanno ricevuto chemio-radioterapia.

Il tipo di trattamento è riassunto nella Tab. VI.

Variabile		Valore assoluto	Frequenza percentuale
Trattamenti precedenti	Si	7	58,3
	No	5	41,7
	Chirurgia	6	50,0
	Immunoterapia	2	16,7
	Radioterapia (RT)	2	16,7
Tecnica di resezione temporale (TBR)	LTBR	7	58,3
	TBR parziale-laterale	2	16,7
	STBR	3	25,0
Craniotomia	Si	3	25,0
	No	9	75,0
Resezione condilo	Si	6	50,0
	No	6	50,0
Resezione dura	Si	0	0
	No	12	100
Parotidectomia	Parziale	1	8,4
	Totale	4	33,3
	Radicale	4	33,3
	No	3	25,0
Innesto faciale	Grande auricolare	1	8,3
	Surale	1	8,3
	Rianimazione statica	4	33,3
Svuotamento laterocervicale	Svuotamento laterocervicale	9	75,0
	Nucale	1	8,3
	No	1	8,3
	Svolta in passato	1	8,3
Ricostruzione	ALT	8	66,7
	Pettorale	1	8,3
	Lembo di scorrimento	1	8,3
	Tessuto adiposo autologo	2	16,7
Complicanze intraoperatorie	Si	0	0
	No	12	100
Complicanze postoperatorie	Si	3	25,0
	No	9	75,0
Trattamento adiuvante	CT	2	16,7
	RT	5	41,7
	CRT	2	16,7

Tabella VI. Tipologie di trattamento dei pazienti. ALT= lembo anterolaterale di coscia, CT= chemioterapia, CRT= chemio-radioterapia, LTBR= Resezione dell'osso temporale laterale, RT= radioterapia, STBR= resezione dell'osso temporale subtotale, TBR= resezione di osso temporale.

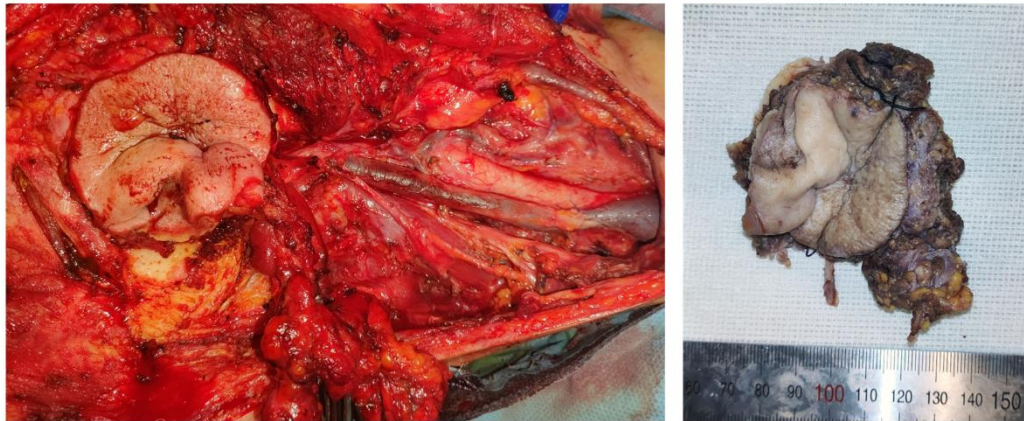


Figura 13. Partial LTBR in paziente con carcinoma ex-adenoma pleomorfo pT4bN3.

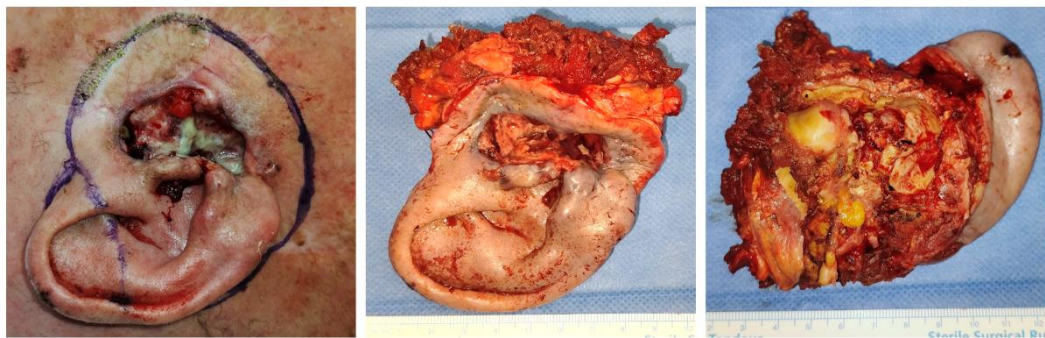


Figura 14. LTBR in paziente con carcinoma squamocellulare ulcerato pT3Nx

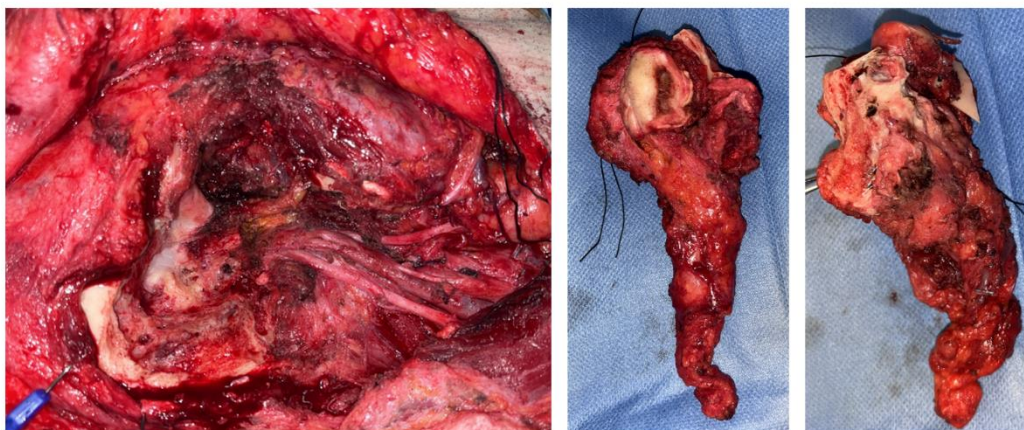


Figura 15. LTBR, parotidectomia radicale e svuotamento laterocervicale livelli IB-IV, in paziente con carcinoma mucoepidermoide pT4aN0

6.3. Stato

Il tempo mediano di *follow-up* è 10,5 mesi (range 1 - 24 mesi). Al momento dell'ultima valutazione, 9 pazienti (75,0%) non hanno mostrato evidenza di malattia (NED), i pazienti vivi con persistenza di malattia (AWD) sono risultati 2 (16,7%), entrambi a causa della presenza di metastasi a distanza, mentre 1 paziente (8,3%) è deceduto per altre cause (DOC).

Lo status dei pazienti è riassunto nella Tab. VII.

Variabile	Valore assoluto	Frequenza percentuale
Stato	NED	9 75,0
	AWD	2 16,7
	DOC	1 8,3

Tabella VII. Stato dei pazienti. AWD= paziente vivo con persistenza di malattia, DOC= paziente deceduto per altre cause, NED= paziente con assenza di malattia residua.

6.4. Risultati anatomico-patologici

La diagnosi anatomopatologica ha mostrato una maggior frequenza di casi di carcinoma squamocellulare (41,7%) rispetto agli altri istotipi tumorali. Tra essi sono stati riscontrati 2 casi di melanoma (16,7%), 1 carcinoma epiteliale-mioepiteliale (8,3%), 1 carcinoma mucoepidermoide (8,3%), 1 carcinoma ex-adenoma pleomorfo (8,3%), 2 carcinomi duttali della parotide (16,7%). Pertanto, per 2 pazienti (16,7%) non è stata confermata la diagnosi iniziale, nello specifico la diagnosi preoperatoria di carcinoma adenoidocistico è stata modificata in carcinoma epiteliale-mioepiteliale della parotide per un paziente, mentre in un secondo caso la diagnosi preoperatoria di carcinoma duttale della parotide, è stata modificata in carcinoma squamocellulare. In 3 casi (25,0%) sono stati riscontrati noduli tumorali multipli.

È stata riscontrata l'invasione perineurale da parte della neoplasia in 8 pazienti (66,7%), l'invasione linfovaskolare in 4 pazienti (33,3%) e l'invasione delle strutture ossee in 6 pazienti (50,0%).

Le resezioni sono risultate R0 in 1 caso (8,3%), R0 *close* in 6 casi (50,0%) e R1 in 5 casi (41,7%).

I risultati anatomopatologici sono riassunti nella Tab. VIII.

Variabile		Valore assoluto	Frequenza percentuale
Diagnosi postoperatoria	SCC	5	41,7
	Melanoma	2	16,7
	Carcinoma epiteliale-mioepiteliale	1	8,3
	Carcinoma mucoepidermoide	1	8,3
	Carcinoma ex-adenoma pleomorfo	1	8,3
	Carcinoma dei dotti salivari	2	16,7
Noduli multipli	Si	3	25
	No	9	75
Invasione perineurale	Si	8	66,7
	No	4	33,3
Invasione linfovaskolare	Si	4	33,3
	No	8	66,7
Invasione ossea	Si	6	50,0
	No	6	50,0
Stato dei margini	R0	1	8,3
	R0 <i>close</i>	6	50,0
	R1	5	41,7

Tabella VIII. Risultati anatomo-patologici dei pazienti. SCC= carcinoma squamocellulare.

6.5. Valutazione specifica dei margini chirurgici

Tre pazienti della serie presentavano neoplasie multifocali, per un totale di 15 neoplasie identificate in sede anatomopatologica. Sono stati analizzati pertanto un totale di 75 margini cutanei (anteriore, posteriore, superiore, inferiore e laterale) e 75 margini non cutanei (anteriore, posteriore, superiore, inferiore e profondo), per un totale di 150 margini chirurgici.

Globalmente, analizzando la totalità dei margini studiati nel campione, sono stati ottenuti margini R0 in 121 casi (80,6%), R0 *close* in 22 (14,7%) e R1 in 7 (4,7%), come raffigurato nella Fig. 16.

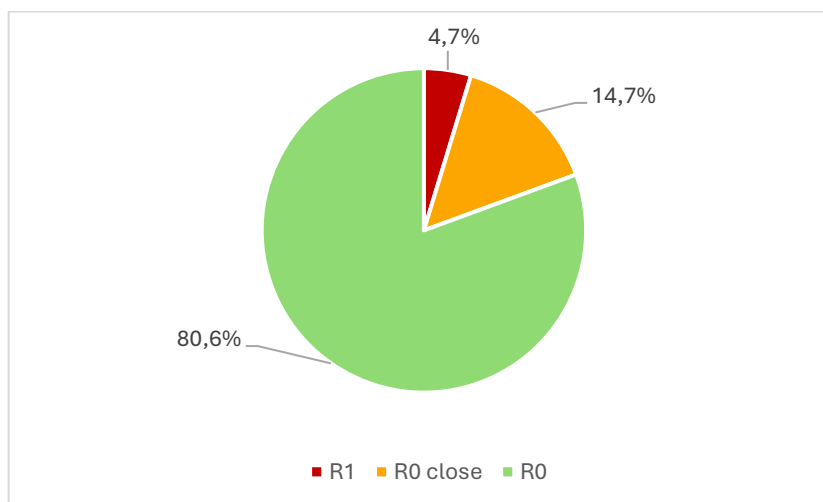


Figura 16. Valutazione globale dei margini chirurgici.

Nello specifico, tra i margini cutanei, i margini R1 sono stati riscontrati in 2/75 casi (2,7%). In particolare, in un caso era interessato il margine inferiore cutanei, risultato positivo per malattia in un paziente affetto da recidiva multipla di carcinoma ex adenoma pleomorfo, mentre in un secondo caso il margine cutaneo anteriore è risultato preso in un caso di recidiva di melanoma. I margini cutanei R0 *close* sono stati identificati in 4/75 casi (5,3%). Di questi, in 1 caso (6,7%) il margine interessato è stato il cutaneo posteriore, in un altro caso (6,7%) il margine cutaneo superiore, mentre in 2 casi (13,3%) il margine cutaneo laterale. Infine, i margini R0 sono stati osservati in 70/75 casi (93,4). Lo stato dei margini cutanei è raffigurato nella figura Fig. 17.

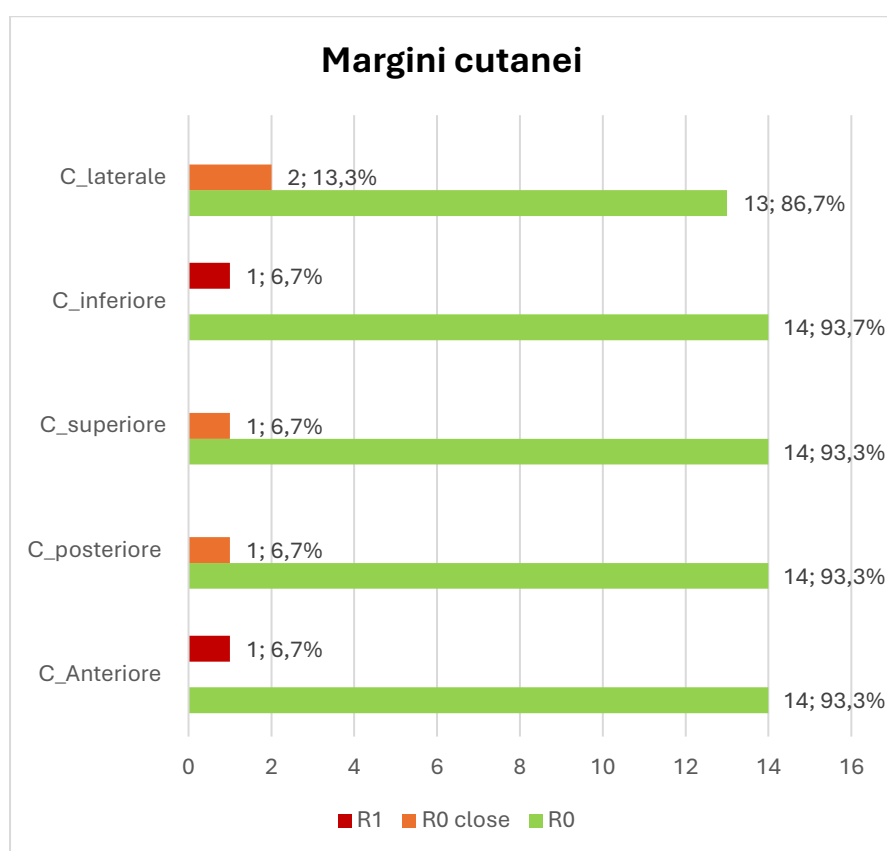


Figura 17. Stato dei margini cutanei. C_laterale= margine cutaneo laterale; C_inferiore= margine cutaneo inferiore; C_superiore= margine cutaneo superiore; C_posteriore= margine cutaneo posteriore; C_anteriore= margine cutaneo anteriore.

Per quanto concerne, invece, i margini non cutanei, i margini R1 sono stati trovati in 5 casi su 75 (6,7%). In dettaglio, in 3 casi (20,0%), il margine coinvolto è risultato essere il profondo e in 2 casi (13,3%) il posteriore. I margini R0 *close* sono stati riscontrati in 18 casi su 75 (24,0%). Tra questi, in 3 casi (20,0%) il margine è

l'inferiore con una distanza mediana di 3 mm, in altri 3 casi (20,0%) il margine è l'anteriore, con una distanza mediana di 3 mm), in un caso (6,7%) il margine è il posteriore, in un altro caso (6,7%) il margine è il superiore e in 10 casi (66,7%) il margine è il profondo con una distanza mediana di 1,5 mm. Infine, i margini R0 sono stati riscontrati in 52 casi su 75 (69,3). Lo stato dei margini non cutanei è raffigurato nella Fig. 18.

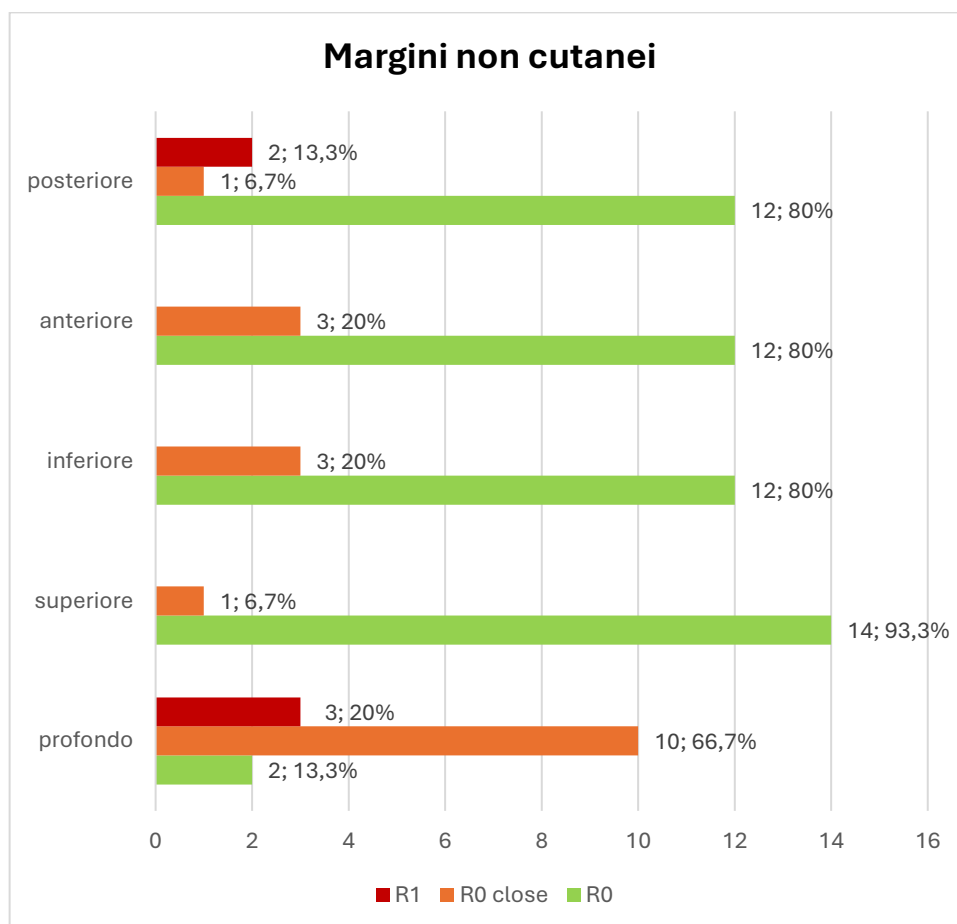


Figura 18. Stato dei margini non cutanei.

Più in dettaglio, il margine profondo ha mostrato un'elevata incidenza di margini *close* o R1, con un tasso dell'86,7% (13/15 neoplasie).

6.6. Associazione delle variabili

Dalla associazione tra lo stato dei margini (R0/R1) e delle variabili demografiche, tumorali e chirurgiche, si evince che la tecnica chirurgica di resezione temporale laterale (LTBR) sia significativamente associata ad una maggior probabilità di resezione R0 ($p=0,018$). Le altre variabili non hanno mostrato una significatività statistica evidente. Solamente l'invasione linfovaskolare ha dimostrato un *trend* di significatività essendo correlata ad una maggior probabilità di resezione R1 ($p=0,067$).

La associazione tra variabili demografiche, variabili del tumore, variabili chirurgiche e lo stato dei margini (R0/R1) è riassunto nelle Tab. IX, X, XI, XII.

<i>Variabili demografiche</i>				
Variabile		Resezione R0	Resezione R1	Valore di p
		N(%)	N(%)	
Sesso	F	0 (0)	2 (50)	0,09
	M	8 (100)	2 (40)	
Età (anni)	<69	3 (37,5)	3 (75)	0,545
	≥ 69	5 (62,5)	1 (25)	
Paralisi del facciale preoperatoria	Assente	3 (37,5)	1(25)	1,0
	Presente	5 (62,5)	3 (75)	

Tabella IX. Tabella di contingenza tra variabili demografiche e stato dei margini con il relativo valore di p calcolato con il test esatto di Fischer.

<i>Variabili Tumorali</i>				
Variabile		Resezione R0	Resezione R1	Valore di p
		N(%)	N(%)	
Origine T	Temporale	2 (25)	0 (0)	0,515
	Parotidea	6 (75)	4 (100)	
Neoplasie multiple	No	6 (75)	3 (75)	1,0
	Si	2 (25)	1 (25)	
Pregressa terapia	No	3 (37,5)	2 (50)	1,0
	Si	5 (62,5)	2 (50)	
Diagnosi patologica	No	4 (50)	3 (75)	0,576
	Si	4 (50)	1 (25)	

Tabella X. Tabella di contingenza tra variabili tumorali e stato dei margini con il relativo valore di p calcolato con il test esatto di Fischer.

<i>Variabili chirurgiche</i>				
Variabile		Resezione R0 N(%)	Resezione R1 N(%)	Valore di p
Tecnica chirurgica temporale	LTBR	8 (100)	1 (25)	0,018
	STBR	0 (0)	3 (75)	
Parotidectomia	Totale	4 (57,1)	1 (50)	1,0
	Radicale	3 (42,9)	1 (50)	
Dissezione del collo	Non eseguita	2 (28,6)	1 (25)	1,0
	Eseguita	5 (71,4)	3 (75)	
Craniotomia	Non eseguita	7 (87,5)	2 (50)	0,236
	Eseguita	1 (12,5)	2 (50)	
Resezione condilo	Non eseguita	5 (62,5)	1 (25)	0,545
	Eseguita	3 (37,5)	3 (75)	

Tabella XI. Tabella di contingenza tra variabili chirurgiche e stato dei margini con il relativo valore di *p* calcolato con il test esatto di Fischer. LTBR= resezione dell'osso temporale laterale; STBR= resezione dell'osso temporale subtotale.

<i>Variabili patologiche</i>				
Variabile		Resezione R0 N(%)	Resezione R1 N(%)	Valore di p
Coinvolgimento osseo	Assente	5 (62,5)	1 (25)	0,545
	Presente	3 (37,5)	3 (75)	
Invasione perineurale	Assente	4 (50)	0 (0)	0,208
	Presente	4 (50)	4 (100)	
Invasione linfovaskolare	Assente	7 (87,5)	1 (25)	0,067
	Presente	1 (12,5)	3 (75)	

Tabella XII. Tabella di contingenza tra variabili anatomo-patologiche e stato dei margini con il relativo valore di *p* calcolato con il test esatto di Fischer.

6.7. Confronto tra imaging e analisi anatomopatologica

È stato eseguito un confronto tra i reperti anatomopatologici dei margini non cutanei e i riscontri preoperatori ottenuti dalle immagini TC e RM prestando attenzione alle strutture anatomiche chiave della exeresi chirurgica, definite su tre livelli di profondità (laterale, intermedio e profondo).

Nelle seguenti Tab. XIII, XIV, XV sono riportati i valori di sensibilità, specificità e area sotto la curva ROC (AUC) della RM rispetto al *gold standard*, ossia l'indagine anatomo-patologica del pezzo operatorio. In questo modo si può stimare la predittività della RM nel fornire una adeguata indicazione su quali dovranno essere i margini di resezione durante l'atto operatorio. Per quanti concerne i margini non cutanei del livello I (laterale), la massima AUC è definita dalla determinazione dell'invasione tumorale alla RM del muscolo temporale (AUC = 0,929).

Margini non cutanei – livello I (laterale)

	AUC	Sens.	Spec.
Muscolo massetere	0,722	0,444	1,000
Muscoli nucali	-		
Muscolo temporale	0,929	0,857	1,000
Muscolo SCM	0,688	0,375	1,000

Tabella XIII. Margini non cutanei – livello I (laterale). SCM = sternocleidomastoideo; AUC= Area sotto la curva; Sens.= Sensibilità; Spec.= specificità.

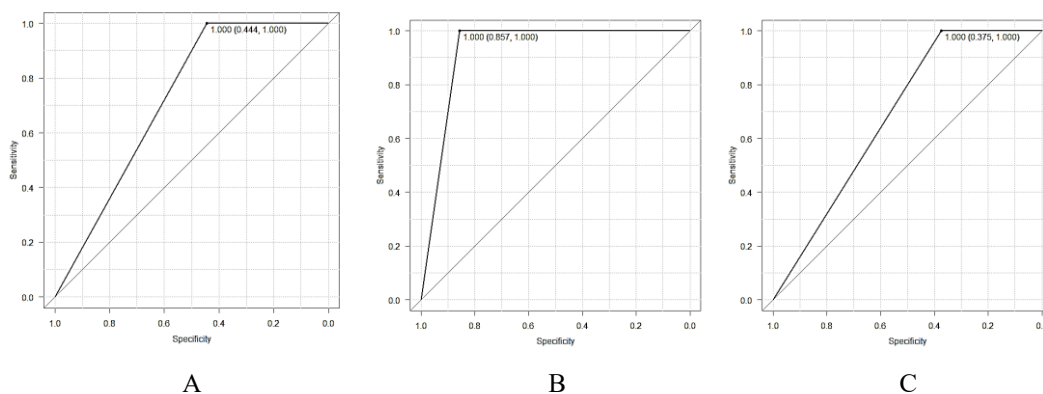


Figura 19. Curve ROC per i margini non cutanei – livello I. A= muscolo massetere; B= muscolo temporale; C= muscolo sternocleidomastoideo.

Margini non cutanei – livello II

	AUC	Sens	Spec.
CUE parete posteriore ossea	0,917	1,000	0,833
CUE 1/3 laterale	0,643	0,286	1,000
Tegmen mastoideo	0,667	1,000	0,333
Orecchio medio	0,667	1,000	0,333
Canale di Falloppio	-		
Fossa glenoidea	0,571	1,000	0,333

Tabella XIV. Margini non cutanei – livello II. CUE= Condotto uditivo esterno; AUC= Area sotto la curva; Sens.= Sensibilità; Spec.= specificità.

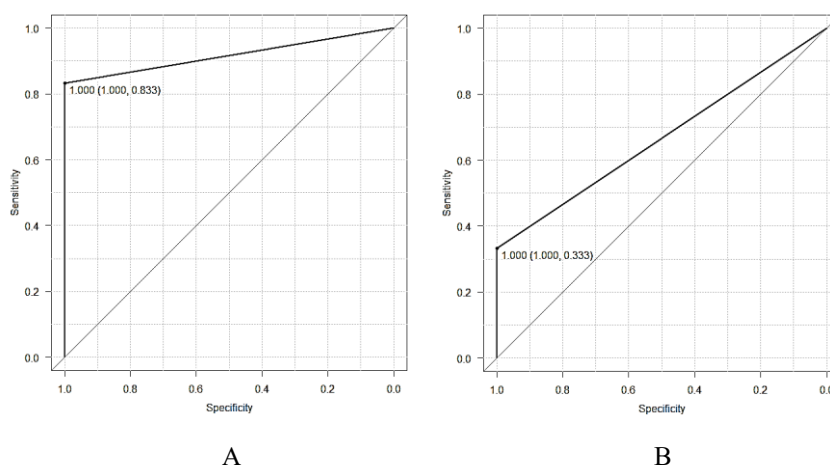


Figura 20. Curve ROC per i margini non cutanei – livello II. A= Condotta uditiva esterna; B= Tegmen mastoideo.

Margini non cutanei – livello III

	<i>AUC</i>	<i>SENS</i>	<i>SPEC</i>
Dura FCM	-		
Dura FCP	-		
Muscolo pterigoideo laterale	0.562	0.625	0.500
Muscolo pterigoideo mediale	0.536	0.571	0.500
Nervo faciale	0.875	0.750	1.000
Forame stilomastoideo	0.600	0.200	1.000
Spazio parafaringeo	0.817	0.800	0.833
Bulbo giugulare	0.750	1.000	0.500

Tabella XV. Margini non cutanei – livello III (profondo). FCM= fossa cranica media; FCP= fossa cranica posteriore; AUC= Area sotto la curva; Sens.= Sensibilità; Spec.= specificità.

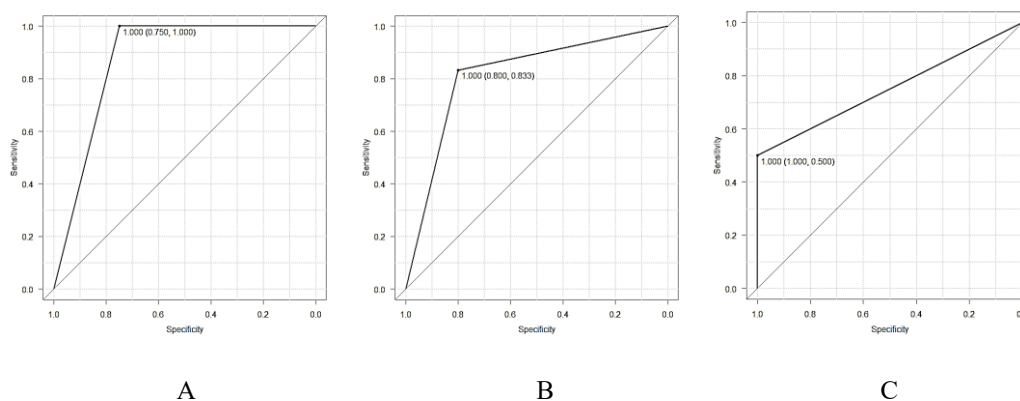


Figura 21. Curve ROC per i margini non cutanei – livello III. A=Nervo faciale; B= Spazio parafaringeo; C= Bulbo giugulare.

Considerando il livello intermedio dei margini non cutanei, l'invasione della parete posteriore del condotto uditivo esterno definita su base TC ha dimostrato il più elevato valore di predittività (AUC = 0,917). Infine, nell'ambito dei margini non cutanei profondi, l'invasione determinata a mezzo RM del nervo faciale intratemporale e dello spazio parafaringeo hanno dato esito di ottimi valori di predittività (AUC = 0,875 e 0,817, rispettivamente).

La RM preoperatoria ha dimostrato una accuratezza moderata nella valutazione del muscolo massetere e sternocleidomastoideo, e considerando le strutture non cutanee profonde, del bulbo della vena giugulare, con $AUC \geq 0,7$ ma inferiori al valore 0,8. Nell'ultimo caso però il basso valore di specificità (specificità RM per bulbo giugulare = 0,500) espone ad un elevato rischio di ottenere dei falsi positivi.

Per le altre strutture localizzate ai margini, il test radiologico preoperatorio risultava essere poco accurato o poco informativo, e dunque, a rischio di sotto-stimare l'invasione della neoplasia ai margini della resezione *en-bloc*.

7. Discussione

Questo studio sorge dall'esigenza di colmare la lacuna della letteratura in merito all'analisi con il metodo delle macrosezioni dei pezzi operatori provenienti dalle resezioni chirurgiche *en-bloc* per il trattamento dei tumori maligni della regione parotidea e dell'osso temporale. La metodica più utilizzata fin ora, infatti, sfrutta vetrini di piccoli blocchi. Da questo nasce lo scopo dello studio di analizzare le informazioni che le macrosezioni danno, in particolare, sullo stato dei margini e l'opportunità di indagare se le immagini preoperatorie forniscano un aiuto nel programmare la resezione con margini negativi, individuando non solo le strutture coinvolte dalla neoplasia, ma anche quali margini di tessuto sano siano da percorrere per ottenere una resezione macro- e microscopicamente libera da malattia.

Il campione analizzato nel presente studio consta di 12 pazienti affetti da tumori maligni della ghiandola parotide primitivi o secondari e da neoplasie maligne primitive dell'osso temporale. Dal punto di vista epidemiologico, lo studio conferma i dati presentati nelle precedenti serie di casi pubblicate da Gidley e Martin, perché mostra come le patologie oncologiche coinvolgenti l'osso temporale colpiscano maggiormente il sesso maschile, con un'età media intorno alla sesta decade di vita. (10,11) Analogamente dal punto di vista clinico, il tasso di paralisi preoperatoria del nervo faciale riscontrata nella presente casistica, *i.e.* attorno al 40%, è similmente riportata da Leonetti e Gidley. (10,22). I 2 pazienti con diagnosi di carcinoma duttale della parotide presentano una paralisi grave del VII nervo cranico; infatti, Park e colleghi sostengono che proprio questo carcinoma sia uno di quelli che più frequentemente infiltra tale nervo, determinandone una alterazione nella sua funzione. (39) L'infiltrazione clinica e patologica del nervo faciale riveste peraltro un'importanza prognostica diffusamente riconosciuta in letteratura. (15)

7.1. Ruolo delle macrosezioni

L'importanza delle macrosezioni è legata alla possibilità di studiare dal punto di vista istologico una vasta parte dell'organo di interesse, che include non solo le lesioni ma anche i tessuti circostanti e gli interi margini lungo il piano di sezione. La descrizione dell'interfaccia tra tumore e tessuto adiacente, oltre a

fornire un quadro più attendibile dello stato dei margini, serve sia per capire le modalità di diffusione microscopica del tumore, sia a pianificare un intervento sull'*imaging* preoperatorio su margini oncologicamente sani, basandosi sulla capacità di discriminazione della RM tra tessuto sano e patologico. Tale capacità è stata indagata anche nel presente lavoro attraverso il confronto tra margine patologico e radiologico.

Il primo studio basato sulle macrosezioni fu pubblicato nel 1906 da Cheatle, il quale si rese conto che alla maggior parte delle pazienti veniva diagnosticato un cancro al seno solo quando la malattia era troppo avanzata per essere curata. Il seno è stato il primo organo studiato mediante la tecnica delle macrosezioni; tuttavia, in seguito è stata data origine a un gran numero di articoli; quindi, la tecnica delle macrosezioni è stata applicata ad altri organi. Sebbene le macrosezioni, soprattutto all'inizio, fossero utilizzate solo in pochi laboratori, il loro impatto sulla valutazione della multifocalità e della multicentricità del cancro al seno è apparso rilevante. È anche stato dimostrato che l'incidenza di casi che mostravano cancro al seno multifocale era più frequente di quella ottenuta da studi basati su vetrini di piccoli blocchi convenzionali. Anche nel nostro studio vi sono stati riscontri di noduli multipli (25,0%) sebbene non fossero sempre evidenziabili dalle immagini pre-operatorie.

Nell'ultimo decennio, è stato dimostrato che le macrosezioni sono utili per correlare i risultati radiologici e la patologia poiché è semplice confrontare le immagini radiologiche con le grandi sezioni istologiche. In particolare, l'uso diffuso dello *screening* mammografico per la diagnosi precoce del cancro al seno identifica numerose lesioni benigne che possono essere difficili da interpretare sulla mammografia. Più recentemente alcuni studi hanno correlato i risultati della risonanza magnetica nucleare (RM) con le macrosezioni dimostrando che queste ultime possono aiutare a diagnosticare meglio le diverse lesioni istologiche e le caratteristiche che definiscono tutti i tumori maligni del seno. Durante l'analisi dei vetrini mediante piccoli blocchi convenzionali, possono sfuggire alcuni noduli soprattutto in pazienti che hanno eseguito una terapia neoadiuvante la quale potrebbe averne ridotto la dimensione. Le macrosezioni sono ancora utilizzate in relativamente pochi laboratori, principalmente come conseguenza del fatto che la loro preparazione è percepita come più dispendiosa in termini di tempo e denaro rispetto ai blocchi convenzionali. Questa differenza è solo apparente poiché nelle

macrosezioni viene esaminata una grande porzione di tessuto che è di gran lunga superiore ai piccoli blocchi convenzionali. Sono stati calcolati i costi delle macrosezioni nella pratica quotidiana e sono stati confrontati con quelli ottenuti dai blocchi convenzionali, dimostrando che i costi delle macrosezioni non differiscono sostanzialmente da quelli dei blocchi convenzionali accurati. È però necessario avere una strumentazione adeguata, come il microtomo con lama grande e una sega diamantata raffreddata ad acqua azionata da motore per ottenere le macrosezioni del distretto-testa collo, comprensivi di osso e tessuti circostanti; i tumori testa-collo, infatti spesso coinvolgono l'osso mandibolare, mascellare, temporale, zigomatico e i tessuti molli circostanti, ossia tessuti con consistenza diversa. Queste macrosezioni sono ottimali per tutti i tipi di lesioni neoplastiche che interessano la regione testa-collo e possono dimostrare facilmente e inequivocabilmente il tipo e l'estensione della crescita tumorale. (69)

Per questo motivo, in accordo con Komune et al. si preferisce eseguire una resezione *en-bloc* poiché essa, con margini negativi - quindi, studiata mediante la tecnica delle macrosezioni - ne migliora notevolmente la prognosi. (29)

7.2. Valore dei margini chirurgici

Nello studio è stato posto un accento rilevante sullo stato del margine ottenuto con l'intervento chirurgico perché è un indicatore importante per prevedere l'esito delle neoplasie della regione testa-collo. (70)

I pazienti con tumore primitivo del temporale non hanno avuto margini di resezione R1 mentre i pazienti con tumore primitivo del temporale hanno avuto nel 50% margini R1, a dimostrazione della letteratura, la quale afferma che i tumori della parotide sono associati più frequentemente a margini positivi. (40)

Analogamente a quanto riportato in letteratura, le resezioni sono risultate perlopiù R0 *close* (50%) e R0 (8,3%) rispetto a R1 (41,7%). (10) Considerando i singoli margini, invece, gli R0 sono nettamente superiori agli R0 *close* e R1 (rispettivamente, 80,7%, 14,7% e 4,7%). Il margine che con maggior probabilità risultava *close* o R1 era il profondo; questo dato, seppur non inaspettato considerando le strutture anatomiche che si localizzano nel piano mediale di

resezione, sottolinea l'importanza di una attenta gestione dei margini profondi durante l'intervento chirurgico per ridurre il rischio di recidiva tumorale.

Alla luce del fatto che la sopravvivenza globale è correlata allo stato dei margini e che i pazienti con margini microscopicamente positivi non hanno risultati significativamente peggiori a quelli R0, ci permette di concludere che la resezione *en-bloc* migliora notevolmente la prognosi. (10,29,50) Molti autori, infatti, ritengono i margini di resezione positivi come il principale responsabile di recidive locali e inefficace RT postoperatoria. (23)

A dimostrazione di ciò, attualmente i pazienti sono per il 75% senza evidenza di malattia residua al *follow-up* e il 16,7% hanno persistenza di malattia.

Come sottolineato dalla letteratura, la bassa frequenza di margini R1 risiede anche nel fatto che il trattamento è stato eseguito presso centri ad alto volume. (40)

Oltre allo stato dei margini, l'anatomia patologica permette di avere la diagnosi dell'istotipo tumorale. Si è evidenziato che l'istotipo più frequente è il carcinoma squamocellulare, in una percentuale simile a quella riportata da Gidley et al. (10)

Inoltre, ci permette di indagare altri fattori prognostici riconosciuti dalla letteratura come l'invasione ossea, linfovaskolare e perineurale. (10,71) L'invasione linfovaskolare e perineurale, sono state riscontrate rispettivamente nel 33,3% e 66,7%, in percentuali maggiori rispetto a quelle riportate in letteratura. Tramite la associazione fra le variabili, si è evidenziato anche un *trend* di significatività tra lo stato dei margini (R0/R1) e l'invasione linfovaskolare. La letteratura associa l'invasione linfovaskolare anche a tassi più elevati di recidiva e metastasi linfonodale e a distanza. (29)

L'invasione ossea, invece, è stata individuata nel 50% dei casi e apparentemente non è risultata associata ad un aumento di probabilità statisticamente significativa a margini R1, sebbene in letteratura il coinvolgimento osseo, soprattutto se esteso, si accompagna a recidive locali. Tali recidive, dopo la resezione *en-bloc*, si verificano più spesso nei tessuti molli corrispondenti alla parte inferiore dell'osso temporale, suggerendo così che i canali ossei, che diventano più grandi e numerosi verso il lato inferiore dell'osso, erano la via di diffusione del tumore al periostio e ai tessuti molli. (71)

7.3. Razionale della resezione tumorale *en-bloc*

La resezione *en-bloc* garantisce la possibilità di poter giudicare i margini nella loro interezza. (30) Questo è oncologicamente importante poiché i margini negativi sembrano offrire la migliore prognosi. (50)

Per ottenere con maggior probabilità i margini negativi, la tecnica migliore è la resezione *en-bloc* nonostante la difficoltà tecnica che ha portato certe *équipe* chirurgiche a preferire l'approccio *piecemeal*. Tuttavia, va sottolineato che il tasso di DSS a 5 anni dei casi sottoposti a resezione *en-bloc* è del 79,7%, mentre con le altre tecniche è la metà. (50)

La parotidectomia, in accordo con la letteratura, è sempre stata accompagnata alla resezione dell'osso temporale (ad eccezione di quando eseguita in precedenza alla TBR) in modo da mantenere il tumore interamente all'interno del blocco di resezione e rimuovere il tessuto tumorale insieme a tutte le potenziali vie di diffusione. (15,63,64)

La tecnica chirurgica maggiormente utilizzata è stata la LTBR (58,3%) poiché nella maggior parte dei pazienti la neoplasia non arrivava ad infiltrare l'orecchio medio; in tal caso la tecnica chirurgica da utilizzare sarebbe la STBR. (8) Alla resezione *en-bloc* dell'osso temporale è stato quasi sempre associato lo svuotamento linfonodale, come previsto dalla letteratura, perché, sebbene il coinvolgimento linfonodale complessivo sia basso, la dissezione del collo è indicata per ottenere una stadiazione appropriata e per selezionare i pazienti che necessitano di trattamenti adiuvanti. (15) Inoltre va ricordato che la presenza di linfonodi positivi peggiora la prognosi del paziente; dunque, è bene studiarli da un punto di vista anatomo-patologico. (10)

Dalla analisi associativa tra la variabile dello stato dei margini (R0/R1) e il tipo di chirurgia (LTBR/STBR) è emerso che la LTBR è, con ragionevole sicurezza, più correlata a margini R0 (*p-value* 0,018). L'STBR, infatti, è una estensione mediale dell'LTBR per quelle neoplasie che raggiungono il labirinto e il canale uditivo interno e può essere estesa alla fossa cranica posteriore; pertanto, non è facile raggiungere la radicalità oncologica dal momento che alcune strutture nobili (cervello, arteria carotide interna, foro giugulare) limitano l'entità della resezione. (15)

Nello studio è stato posto un accento rilevante sullo stato del margine ottenuto con l'intervento chirurgico perché è un indicatore importante per prevedere l'esito delle neoplasie della regione testa-collo. (70)

7.4. Ruolo della pianificazione chirurgica

La pianificazione dell'intervento chirurgico comporta l'identificazione dei siti e sottositi di crescita tumorale nonché i margini di sicurezza per la resezione. (71) L'obiettivo della pianificazione preoperatoria, dunque, risiede nell'identificare la linea esatta di resezione necessaria per ottenere una resezione con margini negativi. (61)

I confini della resezione *en-bloc* vengono pianificati prima dell'intervento sulla base degli studi di *imaging* (TC e RM con mezzo di contrasto) per cercare di garantire margini sicuri affinché il tumore si trovi interamente all'interno del volume asportato. La resezione *en-bloc* si basa non sull'estensione del tumore, ma sull'identificazione di un piano di dissezione appropriato attraverso il tessuto sano. (10)

Quello che è emerso dal confronto tra le immagini RM e l'analisi istopatologica è stato che la RM è moderatamente/molto accurata nel valutare i muscoli e i tessuti molli (massetere, muscolo temporale, SCM, nervo faciale, spazio parafaringeo, bulbo giugulare) e anche alcune strutture ossee come il condotto uditivo esterno osseo, *tegmen* mastoideo e orecchio medio. Stando a quanto presente in letteratura, inoltre, le scansioni TC ad alta risoluzione dell'osso temporale possono produrre immagini diagnostiche accurate e altamente dettagliate del canale uditivo interno, del vestibolo, della coclea, dell'acquedotto vestibolare, dei canali semicircolari, degli ossicini e dello spazio dell'orecchio medio. (72) Effettivamente, anche Valvassori et al. afferma che, nonostante le immagini TC mostrino dettagli fini della macroanatomia dell'osso temporale, non vanno considerate come un sostituto degli studi istologici usuali ma come un complemento a questo metodo di studio. (73)

Nello studiare la vicinanza della neoplasia ai margini, è emerso che il margine che con maggior frequenza risulta essere vicino (R0 *close*) o coinvolto dalla neoplasia (R1) è il margine profondo. Tuttavia, è stato confermato che l'*imaging* preoperatorio ha una buona accuratezza nel definire l'estensione mediale della

neoplasia ma vanno ricordate le strutture nobili che si localizzano medialmente e che ne limitano la resezione.

Dal momento che la RM non è accurata per la valutazione di tutti i margini, questa metodica di *imaging* può sotto-stadiare la neoplasia, quindi, è importante utilizzare la consultazione intraoperatoria della sezione congelata per valutare lo stato del margine negli interventi chirurgici per il cancro alla testa e al collo. Il vantaggio è che, se i margini sono *close*, è possibile eseguire un intervento di revisione in quel momento. In questo modo si possono evitare re-escissioni in un secondo tempo o la necessità di terapia adiuvante. Il problema si pone quando il margine di resezione è osseo, in quanto intraoperatoriamente non si ha la possibilità di eseguire indagini in estemporanea. Il raggiungimento di margini positivi resta un aspetto cruciale nella chirurgia oncologica nell'osso temporale, in quando va sempre sottolineato che margini positivi o ravvicinati sono un forte indicatore prognostico di possibile recidiva della malattia. (70)

7.5. Limiti e punti di forza dello studio

Il principale limite dello studio è la bassa numerosità campionaria dei pazienti; tuttavia, va considerata la bassa prevalenza dei tumori trattati e la difficoltà nell'eseguire un intervento chirurgico così demolitivo come la resezione temporale *en-bloc* dal momento in cui i pazienti sono perlopiù anziani. Un altro limite è il breve tempo di *follow-up* dei pazienti che non ci consente di ottenere dati di sopravvivenza e recidiva.

Due limiti del disegno dello studio sono l'analisi retrospettiva dei dati e l'inclusione di istotipi tumorali non omogenei, con comportamenti biologici e caratteristiche oncologiche diverse.

Per quanto riguarda la letteratura, si evidenzia che essa è non è abbondante, dunque, talvolta è difficile fare confronti.

I punti di forza sono: tutti i pazienti sono stati operati secondo un intervento codificato dalla stessa *équipe* chirurgica e i pezzi operatori sono stati analizzati dallo stesso gruppo di anatomo-patologi.

7.6. Prospettive future

Le prospettive future sono quelle di ampliare il numero di pazienti inclusi e aumentare il tempo di osservazione per poter fare ulteriori valutazioni sui dati che si ricaveranno. Questo, dunque, può essere considerato uno studio pilota che lascia ulteriore spazio per maturare e aggiungere ulteriori elementi a beneficio della chirurgia oncologica sull'osso temporale e sulla base del cranio.

8. Conclusioni

Lo studio condotto sulle resezioni dell'osso temporale e temporo-parotidiche *en-bloc* analizzate con la tecnica delle macrosezioni conferma l'epidemiologia (prevalenza, sesso, età d'insorgenza, istologie più frequenti) dei tumori dell'osso temporale presente in letteratura, sebbene questa sia scarsa in termini di quantità.

La tecnica chirurgica di resezione dell'osso temporale laterale (LTBR) è risultata maggiormente associata a margini R0 probabilmente perché la STBR andando vicino a strutture nobili (cervello, arteria carotide interna, foro giugulare), impone una limitata entità di resezione. Alla luce del fatto che la sopravvivenza globale è correlata con lo stato dei margini e che i pazienti con margini microscopicamente positivi non hanno risultati significativamente peggiori a quelli R0, ci permette di concludere che la resezione *en-bloc* migliora notevolmente la prognosi.

L'anatomia patologica sul pezzo operatorio finale non ha confermato tutte le diagnosi pre-operatorie e ha mostrato, grazie alla macrosezione, la presenza di noduli multipli anche in pazienti che avevano ricevuto una diagnosi di una singola massa neoplastica. Inoltre, ha evidenziato che l'invasione perineurale è presente in più della metà dei pazienti e l'invasione linfovaskolare in poco meno della metà dei pazienti. Quest'ultima è particolarmente rilevante perché presenta un *trend* di significatività se associata alla resezione R0, probabilmente con una numerosità campionaria più elevata l'invasione linfovaskolare si manifesterebbe come predittore di una maggior probabilità di ottenere una resezione R1.

Lo studio si prefiggeva come scopo quello di analizzare i dati anatomo-patologici ottenuti mediante la tecnica delle macrosezioni dei pezzi operatori. Quello che è emerso è che i margini R0 prevalgono sia nei margini cutanei che nei non cutanei, con una percentuale totale dell'80,6%. Tuttavia, l'incidenza di margini *close* e R1 nei margini non cutanei, specialmente nel margine profondo, richiede una particolare attenzione per migliorare i risultati chirurgici e ridurre il rischio di recidiva.

Dal confronto tra le immagini RM con le diagnosi anatomo-patologiche, è risultato che l'attendibilità della risonanza non è sempre alta nella valutazione di quelli che saranno i margini di resezione. In particolare, c'è una moderata/ottima attendibilità per il muscolo massetere, il muscolo temporale e lo sternocleidomastoideo, il

condotto uditivo esterno osseo, il *tegmen* mastoideo, l'orecchio medio, il nervo faciale, lo spazio parafaringeo e il bulbo giugulare. Per questo motivo, c'è un possibile rischio di sottostima, pertanto è opportuno eseguire e far valutare delle estemporanee nel corso dell'atto chirurgico al fine di aumentare la probabilità di ottenere margini R0. L'*imaging*, dunque, va considerato come un complemento all'istologia, non un sostituto.

Il centro in cui questo studio si sta svolgendo, grazie all'alta specializzazione e all'alto volume di interventi, nonostante la bassa incidenza di questi tumori, riesce a raggiungere l'obiettivo primario della chirurgia oncologica, ossia la completa rimozione del tumore con margini negativi, anche attraverso la combinazione di approcci chirurgici più tradizionali alla testa e al collo e alla base del cranio.

Considerando i risultati positivi che già con un ridotto campione di pazienti si stanno riuscendo a ricavare, per il futuro ci si augura di ampliare il numero di pazienti inclusi e il tempo di osservazione per poter fare ulteriori valutazioni sui dati che si ricaveranno. Questo, dunque, può essere considerato uno studio pilota che ha ancora spazio per maturare e aggiungere ulteriori elementi a beneficio della filosofia che guida la chirurgia oncologica della base del cranio e dell'osso temporale.

9. Bibliografia

1. Gray H, Standring S. Anatomia del Gray. 2. 40. ed. Milano: Elsevier Masson; 2009.
2. Standring S, Ananad N, Gray H, Gray H, curatori. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice; [get full access and more at ExpertConsult.com]. 41. ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2016. 1562 p.
3. Watkinson JC, Clarke R, curatori. Scott-Brown's otorhinolaryngology, head & neck surgery. Volume 2: Paediatrics, The Ear, Skull Base. Eighth edition. Boca Raton: CRC Press; 2018. 1 p.
4. Netter FH. Atlas of human anatomy. Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
5. Sobotta J, Putz R, Pabst R, Putz R, Bedoui S, curatori. Head, neck, upper limb. 14. ed., newly ed. München: Urban & Fischer; 2006. 419 p. (Atlas of human anatomy / Sobotta. Ed. by: R. Putz and R. Pabst. In collab. with Renate Putz. Transl. by S. Bedoui).
6. Flint PW, Cummings CW, Phelps T, curatori. Cummings otolaryngology head & neck surgery. 5. ed. Philadelphia, Pa: Mosby/Elsevier; 2010.
7. Watkinson JC, Clarke R, curatori. Scott-Brown's otorhinolaryngology, head & neck surgery. Volume 3. Eighth edition. Boca Raton: CRC Press; 2018.
8. Iwami K, Fujii M, Nishio N, Maruo T, Yoshida T, Mukoyama N, et al. Surgical Classification of Radical Temporal Bone Resection and Transcranial Tympanotomy: A Retrospective Study from the Neurosurgical Perspective. *World Neurosurg.* luglio 2021;151:e192–207.
9. Zanoletti E, Franz L, Cazzador D, Franchella S, Calvanese L, Nicolai P, et al. Temporal bone carcinoma: Novel prognostic score based on clinical and histological features. *Head Neck.* dicembre 2020;42(12):3693–701.
10. Gidley PW, Thompson CR, Roberts DB, DeMonte F, Hanna EY. The oncology of otology. *The Laryngoscope.* febbraio 2012;122(2):393–400.
11. Martin JR, Filip P, Thorpe EJ, Leonetti JP. Treatment of locally advanced parotid malignancies with parotidectomy and temporal bone resection. *Am J Otolaryngol.* luglio 2017;38(4):380–2.
12. Pinkston JA, Cole P. Incidence Rates of Salivary Gland Tumors: Results from a Population-Based Study. *Otolaryngol Neck Surg.* giugno 1999;120(6):834–40.
13. Wong WK, Shetty S. Classification of parotidectomy: a proposed modification to the European Salivary Gland Society classification system. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* agosto 2017;274(8):3175–81.

14. Arena S, Keen M. Carcinoma of the middle ear and temporal bone. *Am J Otol* 1988; 9:351-356.
15. Lionello M, Stritoni P, Facciolo MC, Staffieri A, Martini A, Mazzoni A, et al. Temporal bone carcinoma. Current diagnostic, therapeutic, and prognostic concepts: Temporal Bone Carcinoma. *J Surg Oncol*. settembre 2014;110(4):383–92.
16. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Turner JR, Perkins JA, Robbins SL, et al., curatori. Robbins & Cotran pathologic basis of disease. Tenth edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021. 1379 p.
17. Tejera-Vaquerizo A, Cañueto J, Gómez-Tomás A, Santos-Juanes J, Ribero S, Avallone G, et al. Estudio longitudinal de los diferentes patrones de progresión en el carcinoma cutáneo de células escamosas de alto riesgo. *Actas Dermosifiliográficas*. marzo 2024;S0001731024002631.
18. Gidley PW, Roberts DB, Sturgis EM. Squamous cell carcinoma of the temporal bone. *The Laryngoscope*. giugno 2010;120(6):1144–51.
19. Masterson L, Rouhani M, Donnelly NP, Tysome JR, Patel P, Jefferies SJ, et al. Squamous Cell Carcinoma of the Temporal Bone: Clinical Outcomes From Radical Surgery and Postoperative Radiotherapy. *Otol Neurotol*. marzo 2014;35(3):501–8.
20. Gillespie MB, Francis HW, Chee N, Eisele DW. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: a radiographic-pathologic correlation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. luglio 2001;127(7):803–7.
21. Nyrop M, Grøntved A. Cancer of the External Auditory Canal. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 luglio 2002;128(7):834.
22. Leonetti JP, Marzo SJ. Malignancy of the temporal bone. *Otolaryngol Clin North Am*. aprile 2002;35(2):405–10.
23. Pensak ML, Gleich LL, Gluckman JL, Shumrick KA. Temporal Bone Carcinoma: Contemporary Perspectives in the Skull Base Surgical Era. *The Laryngoscope*. ottobre 1996;106(10):1234–7.
24. Nishio T, Maeda T, Ishikawa K, Murao N, Fuyama K, Yamamoto Y, et al. Lymphatic drainage patterns of malignant skin tumors in the head and neck region: a single-center retrospective study. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 30 marzo 2024 [citato 18 aprile 2024]; Disponibile su: <https://link.springer.com/10.1007/s10147-024-02487-2>
25. Horakova Z, Starek I, Zapletalova J, Salzman R. Parotid Gland Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head: Occult Metastases Occurrence and Their Late Manifestation. Amalinei C, curatore. *Int J Clin Pract*. 19 febbraio 2024;2024:1–10.

26. Laxague F, Dzioba A, Jasani D, Warner A, Palma DA, Lang P, et al. Risk Factors for Poor Survival Outcomes in Parotid Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. *The Laryngoscope*. maggio 2023;133(5):1163–8.
27. Moody SA, Hirsch BE, Myers EN. Squamous cell carcinoma of the external auditory canal: an evaluation of a staging system. *Am J Otol*. luglio 2000;21(4):582–8.
28. MB Amin, SB Edge, FL Greene, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017.
29. Komune N, Kuga R, Hongo T, Kuga D, Sato K, Nakagawa T. Impact of Positive-Margin Resection of External Auditory Canal Squamous Cell Carcinoma. *Cancers*. 27 agosto 2023;15(17):4289.
30. Marioni G, Mazzoni A, Zanoletti E. Histopathology-related pitfalls in temporal bone malignancy prognostics. *Auris Nasus Larynx*. dicembre 2019;46(6):958–9.
31. Franz L, Zanoletti E, Mazzoni A, Marioni G. Histological type homogeneity: a cornerstone in analyzing temporal bone malignancies data. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. novembre 2020;277(11):3233–4.
32. Xenellis J, Mountricha A, Maragoudakis P, Kandiloros D, Assimakopoulos D, Linthicum FJH, et al. A histological examination in the cases of initial diagnosis as chronic otitis media with a polypoid mass in the external ear canal. *Auris Nasus Larynx*. giugno 2011;38(3):325–8.
33. Munir N, Tandon S, Brown JS, Lesser THJ. Trans-mastoid facial nerve localisation for malignant neoplasms confined to the parotid gland. *Br J Oral Maxillofac Surg*. dicembre 2012;50(8):736–8.
34. Tsutsumi T, Nakajima N, Hirose T, Watanabe K. Total-length invasion of the facial nerve by parotid carcinoma ex pleomorphic adenoma. *Auris Nasus Larynx*. ottobre 2009;36(5):618–22.
35. Kawata R, Kinoshita I, Jinnin T, Higashino M, Terada T, Kurisu Y, et al. Clinicopathological characteristics of four major histological types of high-grade parotid carcinoma. *Int J Clin Oncol*. dicembre 2023;28(12):1597–606.
36. Mnejja M, Kallel S, Thabet W, Regaieg M, Kallel R, Boudawara T, et al. Les carcinomes canalaire de la parotide. *Cancer/Radiothérapie*. aprile 2021;25(2):155–60.
37. Nguyen BD, Roarke MC. Salivary Duct Carcinoma With Perineural Spread to Facial Canal: F-18 FDG PET/CT Detection. *Clin Nucl Med*. dicembre 2008;33(12):925–8.
38. Su H, Lin X, Huo J, Zhang F. Multiple distant metastases after surgery for ductal carcinoma in situ of the parotid gland: A case report. *Asian J Surg*. marzo 2024;47(3):1481–2.

39. Park W, Park J, Park SI, Kim H, Bae H, Cho J, et al. Clinical outcomes and management of facial nerve in patients with parotid gland cancer and pretreatment facial weakness. *Oral Oncol.* febbraio 2019;89:144–9.
40. Morse E, Fujiwara RJT, Judson B, Prasad ML, Mehra S. Positive surgical margins in parotid malignancies: Institutional variation and survival association. *The Laryngoscope.* gennaio 2019;129(1):129–37.
41. Tanavde VA, Broderick J, Windon MJ, Fakhry C, Stewart CM, Eisele DW, et al. Factors and Outcomes Associated With Temporal Bone Resection for Primary Parotid Malignancy. *The Laryngoscope* [Internet]. agosto 2021 [citato 20 aprile 2024];131(8). Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.29547>
42. Bergamini C, Locati L, Bossi P, Granata R, Alfieri S, Resteghini C, et al. Does a multidisciplinary team approach in a tertiary referral centre impact on the initial management of head and neck cancer? *Oral Oncol.* marzo 2016;54:54–7.
43. AIOM. Linee guida Tumori della testa e del collo. AIOM; 2018.
44. Cazzador D, Franz L, Tealdo G, Carobbio ALC, Ferraro M, Mazzoni A, et al. Survival Outcomes in Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 24 marzo 2023;12(7):2490.
45. Arriaga M, Curtin H, Hirsch BE, Takahashi H, Kamerer DB. Staging Proposal for External Auditory Meatus Carcinoma Based on Preoperative Clinical Examination and Computed Tomography Findings. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* settembre 1990;99(9):714–21.
46. Zanoletti E, Marioni G, Franchella S, Lovato A, Giacomelli L, Martini A, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the temporal bone: critical analysis of cases with a poor prognosis. *Am J Otolaryngol.* maggio 2015;36(3):352–5.
47. Wang Z, Zheng M, Xia S. The contribution of CT and MRI in staging, treatment planning and prognosis prediction of malignant tumors of external auditory canal. *Clin Imaging.* novembre 2016;40(6):1262–8.
48. Gupta R, Sandison A, Wenig BM, Thompson LDR. Data Set for the Reporting of Ear and Temporal Bone Tumors: Explanations and Recommendations of the Guidelines From the International Collaboration on Cancer Reporting. *Arch Pathol Lab Med.* 1 maggio 2019;143(5):593–602.
49. Shinomiya H, Uehara N, Teshima M, Kakigi A, Otsuki N, Nibu K ichi. Clinical management for T1 and T2 external auditory canal cancer. *Auris Nasus Larynx.* ottobre 2019;46(5):785–9.
50. Komune N, Kuga D, Matsuo S, Miyazaki M, Noda T, Sato K, et al. Clinical Analysis of En Bloc Resection for Advanced Temporal Bone Squamous Cell Carcinoma. *J Neurol Surg Part B Skull Base.* giugno 2022;83(S 02):e40–8.

51. Amit M, Na'ara S, Trejo-Leider L, Ramer N, Burstein D, Yue M, et al. Defining the surgical margins of adenoid cystic carcinoma and their impact on outcome: An international collaborative study. *Head Neck*. maggio 2017;39(5):1008–14.
52. Kadakia S, Chan D, Ducic Y, Cristobal R, Mourad M. Increased local recurrence in advanced parotid malignancy treated with mastoidectomy without lateral temporal bone resection. *Oral Maxillofac Surg*. marzo 2017;21(1):7–11.
53. Sugimoto H, Ito M, Hatano M, Kondo S, Suzuki S, Yoshizaki T. Roles of Epithelial-Mesenchymal Transition in Squamous Cell Carcinoma of the Temporal Bone. *Otol Neurotol*. aprile 2011;32(3):483–7.
54. Katre MI, Chintale SG, Deshmukh SD, Keche PN, Dhanajkar PS. Study of Clinicopathological Presentation and Management of Malignant Tumours of the Ear and Temporal Bone at Tertiary Care Cancer Hospital. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. dicembre 2022;74(S3):3662–70.
55. Zanoletti E, Marioni G, Stritoni P, Lionello M, Giacomelli L, Martini A, et al. Temporal bone squamous cell carcinoma: Analyzing prognosis with univariate and multivariate models. *The Laryngoscope*. maggio 2014;124(5):1192–8.
56. Moffat DA, Wagstaff SA. Squamous cell carcinoma of the temporal bone: *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. aprile 2003;11(2):107–11.
57. Parsons H, Lewis JS. Subtotal resection of the temporal bone for cancer of the ear. *Cancer*. settembre 1954;7(5):995–1001.
58. Conley JJ, Novack AJ. The Surgical Treatment of Malignant Tumors of the Ear and Temporal Bone: Part I. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1 aprile 1960;71(4):635–52.
59. Allen GW. A New Technique Employing Partial Temporal Bone Resection in Parotid Gland Surgery for Cancer. *Surg Clin North Am*. febbraio 1966;46(1):131–43.
60. Mazzoni A, Zanoletti E, Marioni G, Martini A. *En bloc* temporal bone resections in squamous cell carcinoma of the ear. Technique, principles, and limits. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 3 maggio 2016;136(5):425–32.
61. Komune N, Kuga D, Miki K, Nakagawa T. Variations of en Bloc Resection for Advanced External Auditory Canal Squamous Cell Carcinoma: Detailed Anatomical Considerations. *Cancers*. 10 settembre 2021;13(18):4556.
62. Heyer H: Uebereinen Fall von Ohren carcinoma, behandelt mit Resection des Fesenbeines. *Deutsche Z Chir* 1899; 50: 522–533.
63. Zanoletti E, Tealdo G, Franz L, Cazzador D, Nicolai P, Mazzoni A. From “Extended total parotidectomy” to “Temporo-parotid resection” for locally advanced parotid tumors: Outlining a shift in surgical perspective. *Oral Oncol*. agosto 2022;131:105975.

64. Gidley PW, Thompson CR, Roberts DB, Weber RS. The results of temporal bone surgery for advanced or recurrent tumors of the parotid gland. *The Laryngoscope*. agosto 2011;121(8):1702–7.
65. Nakagawa T, Kumamoto Y, Natori Y, Shiratsuchi H, Toh S, Kakazu Y, et al. Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear: An Operation Combined with Preoperative Chemoradiotherapy and a Free Surgical Margin: *Otol Neurotol*. febbraio 2006;27(2):242–9.
66. Shiga K, Ogawa T, Maki A, Amano M, Kobayashi T. Concomitant Chemoradiotherapy as a Standard Treatment for Squamous Cell Carcinoma of the Temporal Bone. *Skull Base*. maggio 2011;21(03):153–8.
67. Ogawa K, Nakamura K, Hatano K, Uno T, Fuwa N, Itami J, et al. Treatment and Prognosis of Squamous Cell Carcinoma of the External Auditory Canal and Middle Ear: A Multi-Institutional Retrospective Review of 87 Patients. *Int J Radiat Oncol*. agosto 2007;68(5):1326–34.
68. House, J. W. & Brackmann, D. E. Facial nerve grading system. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 93, 146–147 (1985).
69. Foschini MP, Baldovini C, Ishikawa Y, Eusebi V. The Value of Large Sections in Surgical Pathology. *Int J Breast Cancer*. 2012;2012:1–7.
70. Anila K, Kainickal C, Thomas S, Jayasree K. Grossing and reporting of squamous cell carcinoma of oral cavity—An evidence-based approach. *Indian J Cancer*. 2020;57(4):378.
71. Zanoletti E, Mazzoni A, Martini A, Abbritti RV, Albertini R, Alexandre E, et al. Surgery of the lateral skull base: a 50-year endeavour. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. giugno 2019;39(3, SUPPLEMENT 1):S1–146.
72. Beatty CW, Harris LD, Suh KW, Reese DF. Comparative Study Using Computed Tomographic Thin-Section Zoom Reconstructions and Anatomic Macrosections of the Temporal Bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. novembre 1981;90(6):643–9.
73. Valvassori GE, Buckingham RA. Microradiography and Macrosectioning of the Temporal Bone. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. agosto 1970;79(4):738–42.