



CAPO-COLLO

Maggio 2016

Prof. Zanconati

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Ghiandole salivari



Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

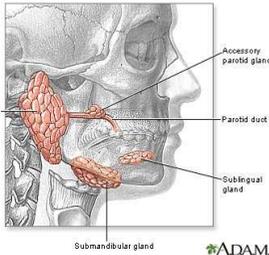
Ghiandole salivari

Il complesso delle ghiandole salivari comprende

- tre ghiandole maggiori, parotide, sottomandibolare e sottolinguale, e
- un insieme di 700-1000 ghiandole minori, annesse alla mucosa del cavo orale e della faringe.

Le ghiandole salivari si possono suddividere in:

- **Sierose** (parotide)
- **Miste** (tutte le altre)

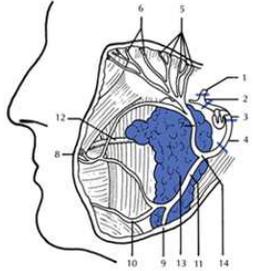


La saliva è il secreto delle ghiandole salivari, prodotta nella misura giornaliera di 1000-1500 ml come risultato della secrezione da parte degli acini e di un parziale riassorbimento da parte dei dotti escretori.

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Ghiandola parotide

- La **ghiandola parotide** è la ghiandola salivare più voluminosa, esclusivamente **sierosa**, di forma triangolare.
- attraversata dal nervo facciale che, uscito dal foro stilomastoideo, penetra nella ghiandola e la percorre da dietro in avanti e dalla profondità alla superficie, dividendosi normalmente in due rami principali, temporofacciale e cervicofacciale, e dividendo a sua volta la ghiandola in due lobi, superficiale e profondo.
- Nel contesto della parotide si trovano l'arteria carotide esterna, le linfoghiandole parotidiche profonde, la vena facciale posteriore e il nervo auricolotemporale.



Un'ipertrofia monolaterale o bilaterale del massetere è spesso confusa con una tumefazione della parotide. Le due forme possono essere distinte chiedendo al paziente di stringere con forza i denti, in modo da bloccare il massetere.

Nervo facciale. (1) Segmento meatale; (2) segmento labirintico; (3) segmento timpanico; (4) segmento mastoideo; (5) rami temporali; (6) rami zigomatici; (7) branca temporofacciale; (8) rami buccali; (9) rami cervicali; (10) ramo marginale della mandibola; (11) branca cervicofacciale; (12) dotto parotideo di Stenone; (13) ghiandola parotide; (14) porzione extratemporale del nervo

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2, aa 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Ghiandola parotide

Parotid Gland H&E

simple columnar epithelium
striated duct
serous acinus
serous acinus
plasma cells

È una **ghiandola sierosa**. Secerne un liquido chiaro ed acquoso contenente per lo più enzimi (altri esempi di ghiandola sierosa: pancreas, gh. lacrimali)

Osserviamo questi due ritagli di immagine. A quale organo appartengono?

Blood vessel
Ducts
Adipocytes

Ghiandola salivare?
Fegato?
Pancreas?
Mammella?

Islet of Langerhans (endocrine pancreas)
Pancreatic ducts
Blood vessel
Acini (exocrine pancreas)
Serous acini
Mucous acini
Ducts
Adipocytes (lipocytes)

Questo per ricordarvi che una cellula secrezione sierosa è fatta sempre allo stesso modo!

*un mus resta sempre un mus...
(saggezza popolare triestina!)*

Continuando...

- La **ghiandola sottomandibolare**, di tipo misto, prevalentemente sierosa, ha la forma di una mandorla. La ghiandola contrae stretti rapporti con l'arteria e la vena facciale, con i nervi linguale e ipoglosso e con il ramo marginale mandibolare del nervo facciale.
- La **ghiandola sottomandibolare**, la più piccola delle ghiandole salivari maggiori, è una ghiandola mista, prevalentemente mucosa, contenuta nella loggia sottomandibolare. Ha la forma di un'oliva ed è formata da una ghiandola principale e da ghiandole accessorie, ognuna con il suo dotto escretore.

SA - serous acini MA - mucous acini SD - serous duct
SD - striated duct MC - myoepithelial cells

Ghiandole salivari miste

Le **cellule mioepiteliali** (o a *canestro*) sono provviste di prolungamenti che abbracciano le cellule secernenti, contraendosi, favoriscono l'espulsione del secreto dall'adenomero verso i dotti. Assomigliano alle cellule mioepiteliali delle ghiandole sudoripare e della ghiandola mammaria.

Spesso gli adenomeri misti sono formati da unità secernenti mucose incappucciate da cellule sierose disposte a formare una specie di semiluna: sono le **semilune sierose** (o **semilune del Giannuzzi**). Le cellule sierose della semiluna sono così separate dal lume dell'adenomero e il loro secreto, per raggiungere il lume, viene riversato nei cosiddetti capillari di secrezione scavati tra le cellule mucose.

Il **condotto escretore striato** ha dalla parte basale delle cellule del dotto l'apparato bastoniforme (=lunghe invaginazioni della membrana basale con mitocondri tra di esse) aumenta la superficie basale della cellula facilitando il riassorbimento d'acqua dal lume del dotto). i dotti escretori striati si trovano in quelle ghiandole in cui deve avvenire forte riassorbimento di acqua per rendere + concentrato il secreto -> ghiandole salivari e pancreas

Ghiandola salivare mista

Le **ghiandole salivari minori** sono ghiandole miste, prevalentemente mucose, di dimensioni microscopiche, variamente disseminate nell'ambito della mucosa del cavo orale e dell'orofaringe.

Ghiandole salivari minori palatine

Ghiandole salivari minori. (1) Ghiandole labiali; (2) ghiandole palatine; (3) ghiandole faringee.

Ghiandole salivari minori

Schemetto riassuntivo

Diagramma di confronto delle tre principali ghiandole salivari.
Le tre colonne sulla destra confrontano la lunghezza dei condotti nei tre tipi di ghiandole salivari. Le cellule di **colore rosso** degli acini rappresentano **cellule sierose**, e le cellule di **colore giallo** rappresentano le cellule che secernono muco. Il rapporto tra cellule sierose e mucinose è raffigurato nella acini delle varie ghiandole.

Curiosita'

a. **PAROTIDE SIEROSA.** Tipicamente presenti anche le cellule adipose
b. **SOTTOMANDIBOLARE** sia acini sierosi che mucinosi. Negli esseri umani, la componente sierosa predomina.
c. **SUBLINGUALE:** mista, qui, gli acini mucinosi predominano.

condotto striato: epitelio colonnare con striature basali visibili

Patologie a carico delle ghiandole salivari:

- **Patologia infiammatoria**
 - Scialoadeniti acute e croniche
 - Scialoadenosi
- **Cisti**
- **Patologia riconducibile a formazioni calcoliche**
- **Tumori**
 - Benigni
 - Maligni

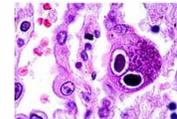


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

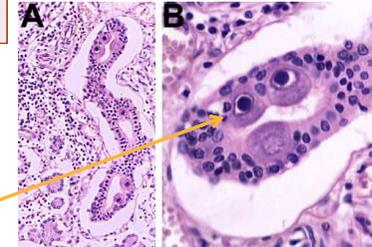
Processi infiammatori o scialoadeniti

I processi infiammatori delle ghiandole salivari maggiori o **scialoadeniti acute** sono solitamente **batterici o virali**, si propagano per via ascendente, attraverso il dotto escretore, e sono favoriti dalla cattiva igiene orale, dalla compromissione dello stato generale (interventi chirurgici, insufficienza epatica o renale, diabete) e dal ridotto deflusso della saliva, o per disidratazione del paziente o per ostruzione del dotto. La ghiandola infiammata si presenta tumefatta e dolente, la cute sovrastante è congesta ed edematosa e così pure l'ostio del dotto escretore.

La presenza di una **paralisi del facciale** pone gravi dubbi sulla natura infiammatoria.



CMV nel polmone



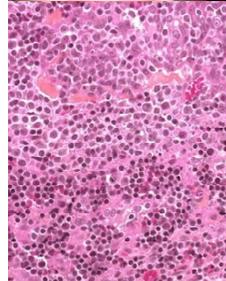
Infezione da CMV, ghiandola parotide.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Processi infiammatori o scialoadeniti

Una forma particolare di parotite acuta sierosa è la **parotite epidemica** (tipica dell'età infantile, popolarmente chiamata «orecchioni»), causata da un mixovirus che entra nell'organismo per via orale e si moltiplica nelle ghiandole salivari, per poi diffondere nell'intero organismo. La parotide si presenta tumefatta e dolente, sia spontaneamente sia alla palpazione, la cute sovrastante è spesso calda e arrossata, si associano modesta febbre e modesta compromissione dello stato generale. Nel 75% dei casi la forma è bilaterale, ma frequentemente l'interessamento delle due ghiandole non è simultaneo. In rari casi possono insorgere complicanze, in forma di interessamento del pancreas, dei testicoli o delle ovaie, nonché del nervo cocleare, con conseguente sordità completa (cofosi), più spesso unilaterale.



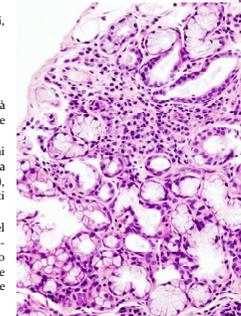
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Processi degenerativi o scialoadenosi

Le malattie degenerative delle ghiandole salivari non associate ad infezioni, ma a possibili processi autoimmuni.

Sindrome di Sjogren (malattia autoimmune)

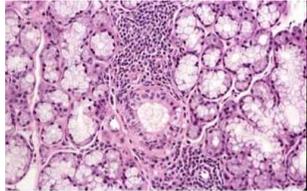
- affezione di natura autoimmune, tipica del sesso femminile e dell'età adulta, che colpisce in forma generalmente simmetrica le ghiandole parotidi, sottomandibolari, lacrimali.
- Nella sua forma più grave (sindrome secca) sono presenti gravi sintomi legati alla diminuzione della secrezione salivare e lacrimale: xerostomia (secchezza delle bocca), disfagia (disturbi della deglutizione), diminuzione della secrezione lacrimale (xerofthalmia con congiuntiviti ricidivanti).
- Istologicamente è caratterizzata da progressiva scomparsa del parenchima ghiandolare che viene sostituito da tessuto connettivo-adiposo, infiltrato da linfociti e plasmacellule e da aree di tessuto mioepiteliale (scialoadenite mioepiteliale o lesione linfoepiteliale benigna di Godwin). Le ghiandole sono aumentate di volume e consistenza.



Biopsia di ghiandola salivare minore del labbro. Infiltrazione linfoide con distruzione acinare in paziente con sindrome di Sjogren. (lesione linfoepiteliale benigna)



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



The slide shows a classic focal lymphocytic infiltration in a minor salivary gland section stained with hematoxylin and eosin. These findings are typical of Sjogren's syndrome.

La diagnosi si formula in base ai sintomi all'esame biptico di una ghiandola minore (prelevata dal labbro), ad esami del sangue (RA test ed immunoglobuline) e a test specifici per la secrezione lacrimale (test di Schirmer).

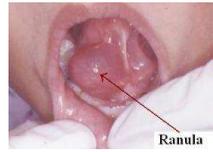
Sintomi	%
1-Secchezza oculare soggettiva	47
2-Soggettiva secchezza delle fauci	42,5
3-Artalgie/ artriti	28
4-Tumor parotideo	24
5-Fenomeno di Raynaud	21
6-Febbre/ astenia	10
7-Dispareunia	5
8-Interessamento polmonare	10,5
9-Interessamento renale	1,5



TEST DI SCHIRMER: valuta il pool lacrimale, tramite una striscia di carta bibula messa a contatto con la ghiandola lacrimale inferiore. Il test risulta positivo se, dopo 5 minuti, la striscia è imbibita meno di 5 mm.

Cisti e ranule

- Le ghiandole salivari minori, particolarmente a livello del labbro e del palato, possono dar luogo a **cisti** mucose da ritenzione, per ostruzione del loro dotto escretore. Si presentano come piccole formazioni tondeggianti, lisce, rosee.
- Più importanti sono le cisti da ritenzione della ghiandola sottolinguale o **ranule**, pure dovute all'ostruzione di uno dei dotti escretori minori della ghiandola. Possono raggiungere le dimensioni di una noce e sollevano la mucosa del pavimento della bocca, presentandosi come una tumefazione rosea, traslucida, liscia, fluttuante. Se di notevoli dimensioni compromettono la mobilità della lingua, causando disturbi alla masticazione, alla deglutizione e all'articolazione della voce. Possono svuotarsi spontaneamente o in seguito a traumi o incisivi, ma si riformano in un secondo tempo.


Scialolitiasi

- La scialolitiasi è la deposizione di calcoli, parzialmente o totalmente ostruenti, nel dotto escretore di una delle ghiandole salivari maggiori.
- Nell'85% dei casi si verifica a carico della **sottomandibolare**, nel 15% a carico della parotide.
- Le cause della scialolitiasi sono conosciute solo in parte: evento iniziale è probabilmente un'alterazione della composizione idroelettrolitica della saliva, il cui aumento di viscosità, eventualmente associato a episodi infiammatori, porta alla precipitazione di sali di calcio (fosfato e carbonato) intorno a un nucleo iniziale di materiale organico (cellule, batteri, mucine). Il ristagno di saliva favorisce i processi infiammatori a carico della ghiandola, creando un circolo vizioso.
- L'ostruzione completa del dotto determina un episodio acuto (colica salivare), spesso in concomitanza con i pasti, caratterizzato da dolore intenso e tumefazione della ghiandola. Il ripetersi delle coliche e il sovrapporsi di episodi infiammatori porta a un ingrandimento permanente della ghiandola.





Ghiandola sottomandibolare: calcolo a livello del pavimento linguale in corrispondenza dello sbocco del dotto di Wharton

Tumori delle ghiandole salivari

Sede	Uomini Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti	Donne Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti
Lingua	3,6 (10%)	1,2 (18%)
Bocca	4,4 (12%)	7,0 (24%)
Ghiandole salivari	1,2 (3%)	0,8 (12%)
Orofaringe	2,1 (6%)	0,7 (10%)
Ipo-faringe	2,2 (6%)	0,4 (6%)
Rinofaringe	1,3 (4%)	0,5 (7%)
Faringe non specificata	0,8 (2%)	0,2 (3%)
laringe	19,8 (54%)	1,8 (22%)
Testa e collo	36,5 (100%)	6,8 (100%)

- Le neoplasie delle ghiandole salivari rappresentano circa il 3% dei tumori del distretto cefalico e lo 0,5% rispetto a tutti i tumori.
- La sede più frequente di insorgenza è quella parotidea, seguita dalla sottomandibolare, dalle ghiandole salivari minori e infine dalla sottolinguale.

Tumori Benigni	Tumori maligni
- Adenoma pleomorfo (50%)	- Carcinoma mucoepidermoide (15%)
- Tumore di Warthin (5-10%)	- Carcinoma a cellule acinose (5%)
- Oncocitoma (4%)	- Carcinoma adenoidico cistico (5%)
- Altri (5-10%)	- Adenocarcinoma
- Adenoma basocellulare	- Tumore misto maligno
- Adenoma canalicolare	- Carcinoma a cellule basali
- Papillomi duttali	- Carcinoma duttale

- La **parotide** è la sede colpita di gran lunga più frequentemente da patologia neoplastica (80%) mentre la sottomascellare (9%) e la sottolinguale (1%) sono interessate in misura minima.
- Nella parotide i tumori maligni incidono con percentuali variabili dal 17% al 34%, mentre nella sottomandibolare sono in media il 50% e nella sottolinguale l'85%.

Tumori benigni

I tumori benigni delle ghiandole salivari interessano nell'80% dei casi la parotide, insorgono solitamente nell'età adulta, colpiscono con una leggera preferenza il sesso femminile.

- Hanno un accrescimento molto lento.
- Si manifestano con una tumefazione della ghiandola, spesso di forma irregolare, lobulata, con aree di diversa consistenza, non dolente né dolorabile.
- **la funzione del facciale è sempre conservata.**



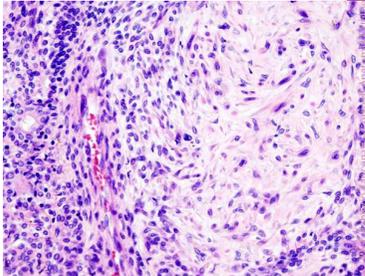
Tumori Benigni	Tumori maligni
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoma pleomorfo (50%) - Tumore di Warthin (5-10%) - Oncocitoma (1%) - Altri (5-10%) <ul style="list-style-type: none"> - Adenoma basocellulare - Adenoma canalicolare - Papillomi duttali 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mucoepidermoide (15%) - Carcinoma a cellule acinose (5%) - Carcinoma adenoideo cistico (5%) - Adenocarcinoma - Tumore misto maligno - Carcinoma a cellule basali - Carcinoma duttale

Adenoma pleomorfo

La più frequente neoplasia benigna della ghiandola salivare ed è sicuramente molto più comune nella parotide rispetto alle ghiandole sottomandibolari e rara nelle ghiandole salivari minori.

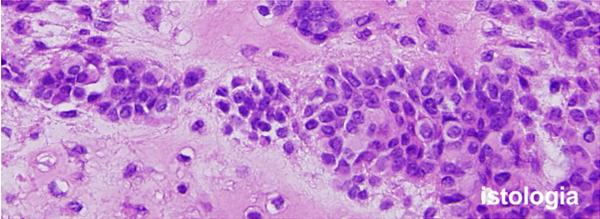
Macroscopicamente: si presenta come massa rotonda, liscia ben delimitata da una capsula (se si sviluppa nelle ghiandole salivari minori è possibile che la capsula non sia ben demarcata).

Istologia: aspetto pleomorfo, la neoplasia è infatti composta da una componente epiteliale e mesenchimale mioepiteliale. Le componenti epiteliali si organizzano in dotti, acini, trabecole immerse in tessuto connettivale fibromixoido che può andare incontro a differenziazione condrociaticaria o talora con aree di ossificazione.



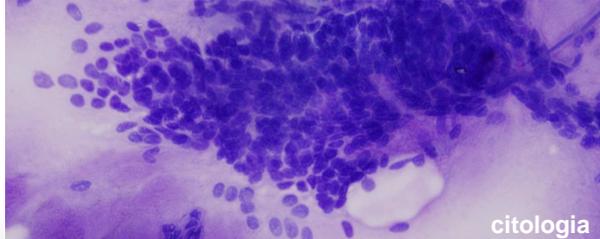
La crescita è lenta, ben dislocabile dai piani sottostanti, non determina mai danni alla mimica del volto (paralisi facciale). La prognosi è buona dopo rimozione chirurgica; tuttavia le complicanze possono insorgere qualora la rimozione della lesione non sia completa, questo porterebbe con il tempo ad una recidiva locale dell'adenoma e ad un possibile viraggio di questo in carcinoma.

Nel 3-5% dei casi può andare incontro a degenerazione maligna.



Istologia

Adenoma pleomorfo (tumore misto benigno)



citologia

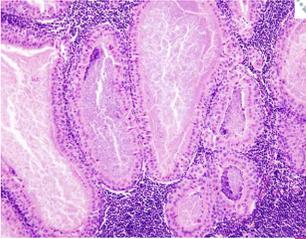
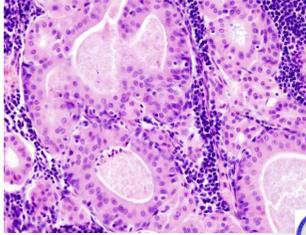
Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica e
 COPPIGHI tutti i diritti riservati all'autore.

Tumore di Warthin o cistoadenoma papillare linfomatoso.

Insieme maggiormente nella parotide, con prevalenza per il sesso maschile, in genere nella quinta-settima decade di vita. Nel 10% dei casi è multifocale e bilaterale. I fumatori hanno un rischio otto volte maggiore.

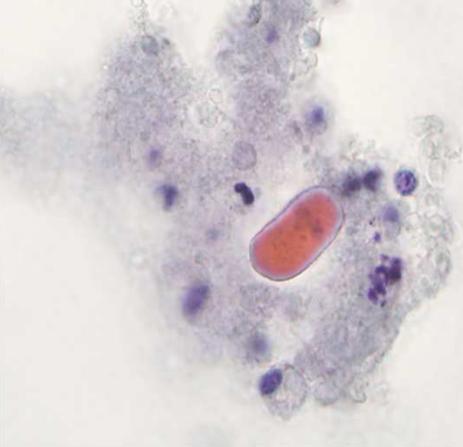
Macroscopicamente: masse rotonde ovali capsulate che crescono sul piano più superficiale della parotide. 10% bilaterali, 15% multicentrici.

Istologia: crescita solida o papillare delimitata da spazi cistici rivestiti da strutture epiteliali che possono assumere un aspetto papillare. Cellule epiteliali disposte in doppio strato con sottostante tessuto linfoide reattivo organizzato a formare follicoli con centri germinativi (sono presenti Linfociti B e anche T).
 Nb: le cellule neoplastiche sono le cellule epiteliali (i linfociti non sono tumorali) e sono normalmente disposte in un doppio strato uno basale costituito da cellule cubiche ed uno apicale di cellule cilindriche con citoplasma ampio granuloso ricco in mitocondri.

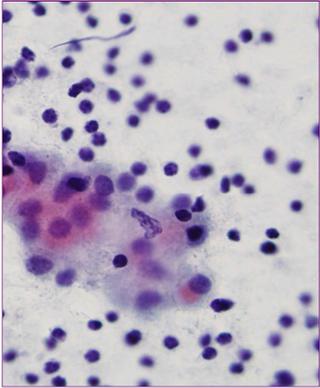
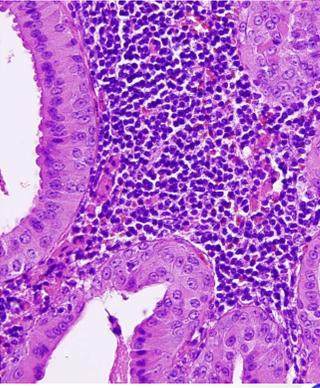
Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica e
 COPPIGHI tutti i diritti riservati all'autore.

CELLULE CIMITERIALI



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica e
 COPPIGHI tutti i diritti riservati all'autore.

Tumore di Warthin o cistoadenoma papillare linfomatoso.

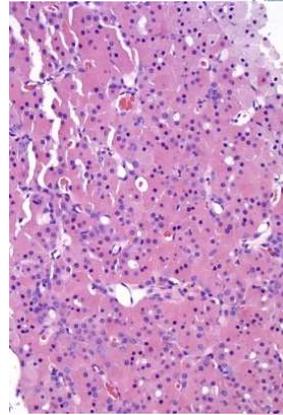
Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica e
 COPPIGHI tutti i diritti riservati all'autore.

Oncocitoma o adenoma ossifilo

Si localizza prevalentemente nella parotide, è un tumore che può insorgere anche nella tiroide e nelle paratiroidi, nel rene
 La prognosi è buona, la crescita è lenta e recidiva se non viene ben asportato.

Istologia: il tumore è a crescita solida con stroma scarso, gli oncociti si organizzano in nidi e cordoni. Gli oncociti sono cellule dall'aspetto poligonale, ovoidale con citoplasma eosinofilo ricco in mitocondri.

ONCOCITI: Particolari cellule epiteliali che differiscono dai normali elementi vicini perché provviste di un citoplasma abbondante, acidofilo, ricco di granuli e di un nucleo rotondo, piccolo e picnotico. Si osservano in numerosi tessuti ghiandolari, quali la tiroide, le ghiandole salivari, le paratiroidi, il lobo anteriore dell'ipofisi, e aumentano soprattutto con l'avanzare dell'età. La loro natura precisa non è nota: non rappresentano comunque uno stipe cellulare particolare, ma sono elementi epiteliali propri del tessuto, che hanno subito questa trasformazione per fattori sconosciuti, forse degenerativi.

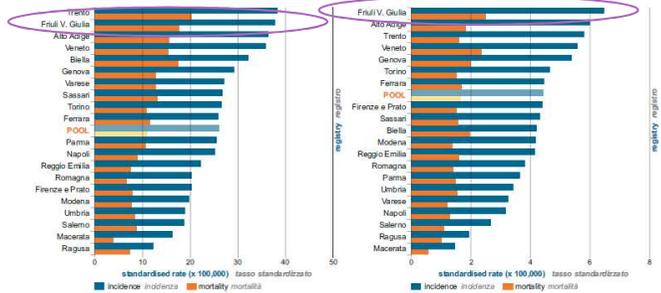


Tumori Benigni	Tumori maligni
<ul style="list-style-type: none"> - Adenoma pleomorfo (50%) - Tumore di Warthin (5-10%) - Oncocitoma (4%) - Altri (5-10%) - Adenoma basocellulare - Adenoma canalicolare - Papillomi duttali 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma mucoepidermoide (15%) - Carcinoma a cellule acinose (5%) - Carcinoma adenoidico cistico (5%) - Adenocarcinoma - Adenoma pleomorfo maligno - Carcinoma a cellule basali - Carcinoma duttale

Incidenza e mortalità dei tumori delle vie aeree superiori

♂ Maschi Males

♀ Femmine Females



Le neoplasie maligne salivari hanno uno sviluppo iniziale prevalentemente in forma nodulare a crescita espansiva asintomatica, in un secondo tempo manifestano la loro malignità assumendo aspetti infiltrativi a carico delle strutture adiacenti con la comparsa dei relativi sintomi.
 La **paralisi del nervo facciale**, che è il sintomo principale di infiltrazione maligna compare solo nel 14% dei casi di carcinoma parotideo.



Carcinoma mucoepidermoide delle ghiandole salivari minori.

Carcinoma muco epidermoide

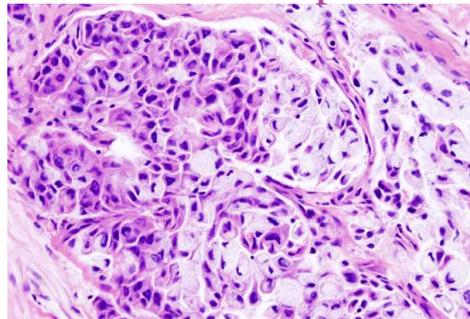
Il primo per frequenza tra i tumori maligni. Predilige il sesso femminile, coinvolge nel 60-70% dei casi la parotide (con interessamento del n. faciale e trisma) mentre le salivari minori del palato rappresentano la seconda sede per frequenza.



Macroscopicamente: apparentemente circoscritto, privo di capsula e spesso presenta margini infiltranti. Può raggiungere dimensioni di 8 cm (ancora prima di raggiungere queste dimensioni genera problemi di dolorabilità e compressione del nervo faciale).

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
da 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

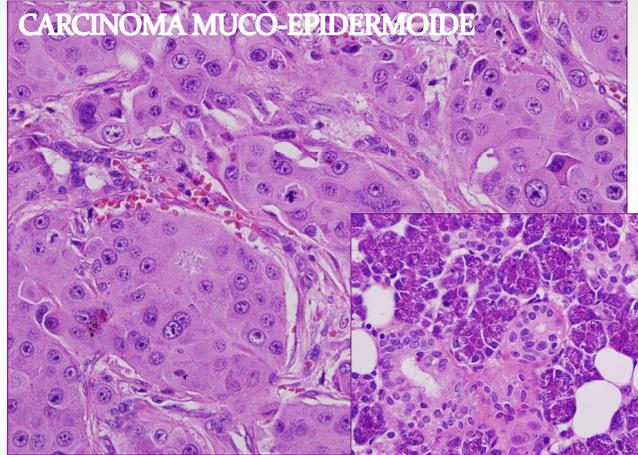
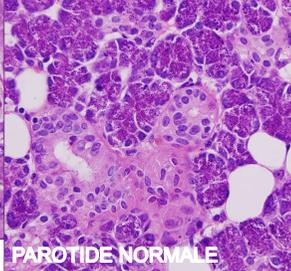
Carcinoma muco epidermoide



Istologia: composto da cellule mucosecerneti con ampio citoplasma e cellule squamose (epidermoidi). I diversi tipi cellulari si aggregano tra loro in modo variabile dando origine a forme a basso grado, a grado intermedio e ad alto grado di malignità: nelle forme a basso grado prevale la componente con cellule mucipare mentre nelle forme di grado avanzato la componente solida del tumore aumenta e prevale la componente epidermoide.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
da 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

CARCINOMA MUCO-EPIDERMOIDE

PAROTIDE NORMALE

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
da 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Carcinoma muco epidermoide

Grading

Componente intracistica < 20%	+2
Invasione neurale	+2
Necrosi	+3
Mitosi > 4/10 HPF	+3
Anaplasia	+4

Grado basso	0-4
Grado intermedio	5-6
Grado alto	>7

La prognosi varia notevolmente
G1= prognosi del 90% a 5 anni, recidive 15% dei casi. G3= prognosi 50% a cinque anni e recidive 20-30% dei casi.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
da 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Carcinoma adenoideo cistico o Cilindroma

Rappresenta fino al 50% dei tumori delle ghiandole salivari minori, molto frequente nella ghiandola sottomandibolare. Insorge in soggetti di circa 50-60 anni.

Macroscopicamente: lesioni di solito piccole non capsulate con aspetto infiltrativo alla periferia.

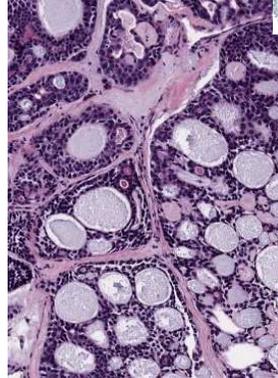


Invasione perineurale (PNI)
50% dei casi

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Carcinoma adenoideo cistico o Cilindroma

Istologia: le cellule sono piccole con scarso citoplasma di natura sia epiteliale che mioepiteliale che si organizzano in tubuli o in strutture di architettura diversa da caso a caso talvolta con aspetto cribriforme, tubulare o solida (quest'ultima ha prognosi peggiore). Tra le cellule è frequente la presenza di sostanza amorfa eosinofila riferibile a membrana basale. Frequente riscontro è l'invasione neoplastica perineurale. La tendenza di questa neoplasia è di diffondere a distanza con metastasi polmonari (80%), ossa e fegato.



Talvolta è difficile porre la diagnosi differenziale tra carcinoma adenoideo cistico e Adenocarcinoma polimorfo di basso grado. La diffusa Positività per c-kit (CD17) caratteristica del carcinoma adenoideo cistico è utile per dirimere tale diagnosi differenziale.

Prognosi

- Possibilità di metastasi tardive (dopo 15-20 anni)
- Sopravvivenza a 5 anni = 76%
- Sopravvivenza a 12 anni = 33%

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



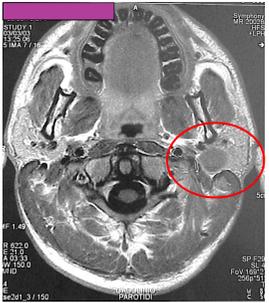
Adenoid cystic carcinoma. Note small cells, with bland nuclear features, forming a pseudoglandular space. This space contains a homogeneous, metachromatically staining hyaline globule. (Fine needle aspiration, Diff-Quik, 630x)

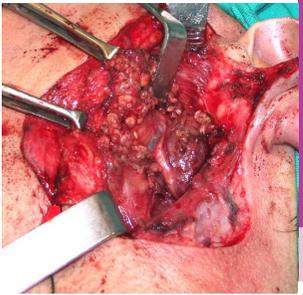
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Tumore a cellule acinose

Rappresenta 3-5% dei tumori delle ghiandole salivari, nel 90% associato alla parotide (origina da acini sierosi e per questo è più frequente nelle parotidi). Può essere bilaterale o multicentrico, quindi controllare sempre la ghiandola controlaterale.

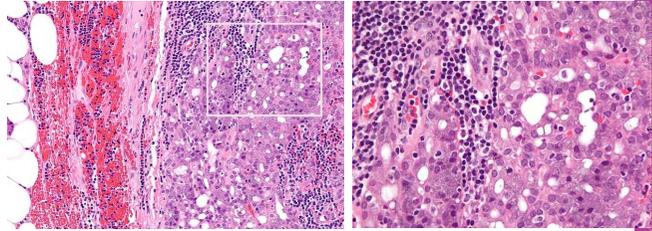
Macroscopicamente: nodulo solido più raramente cistico +/- dolore e parestesia, paralisi del facciale.





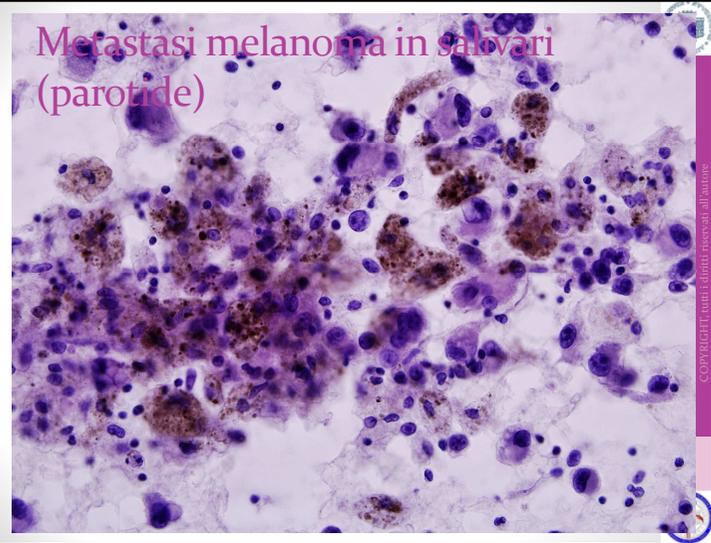
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 4.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Tumore a cellule acinose

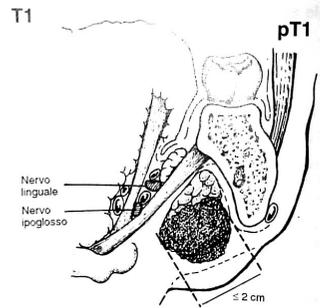


Istologia: cellule piccole basofile, sono cellule acinari sierose con granuli di zimogeno nel citoplasma. Le mitosi sono scarse. Sono descritte una variante papillare, cistica, follicolare. La prognosi a 5 anni è del 50%.

Metastasi melanoma in salivari (parotide)

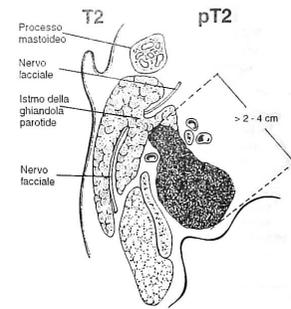


Classificazione clinica TNM



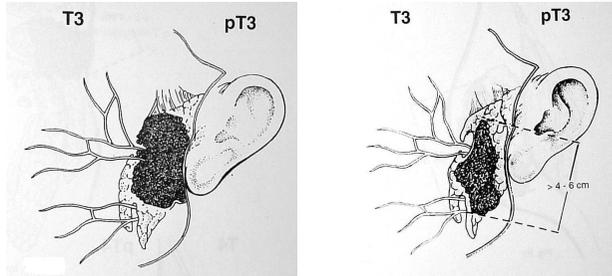
T1 Tumore di dimensione massima inferiore a 2 cm senza estensione extraparenchimale

Classificazione clinica TNM



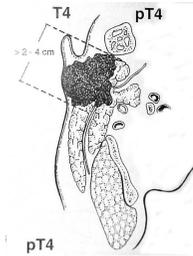
T2 Tumore di dimensione massima compresa tra 2 e 4 cm senza estensione extraparenchimale

Classificazione clinica TNM



T3 Tumore con estensione extraparenchimale senza interessamento del settimo nervo e/o superiore a 4 cm.

Classificazione clinica TNM



T4a Tumore che invade la cute, la mandibola, il canale uditivo o il nervo faciale
T4b Tumore che invade la base cranica, le lamine pterigoidee o ingloba l'arteria carotide

Riassunto TNM:

- T1** Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima senza estensione extraparenchimale*
- T2** Tumore di dimensione massima maggiore di 2 cm ma non superiore ai 4 cm senza estensione extraparenchimale*
- T3** Tumore di dimensione massima maggiore di 4 cm e/o con estensione extraparenchimale*
- T4a** Tumore che invade la cute, la mandibola, il canale uditivo o il nervo faciale
- T4b** Tumore che invade la base cranica, le lamine pterigoidee o ingloba l'arteria carotide

Nota: * Estensione extraparenchimale significa evidenza clinica o macroscopica di invasione di tessuti molli o nervi, eccetto quelli classificati come T4a e T4b. L'invasione dimostrabile solo microscopicamente non costituisce un'estensione extraparenchimale a scopo classificativo.

Linfonodi regionali (N)

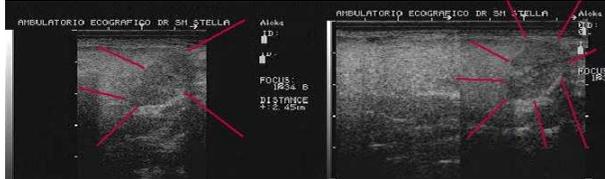
La definizione delle categorie N e pN per tutte le sedi del capo e del collo, esclusi rinofaringe e tiroide è la stessa.

- N1** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale, con dimensione massima di 3 cm o meno
- N2** Metastasi come specificato di seguito nei casi N2a, 2b, 2c
 - N2a** Metastasi in un solo linfonodo omolaterale con dimensione massima di più di 3 cm, ma non superiore ai 6 cm
 - N2b** Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm
 - N2c** Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno con dimensione massima superiore a 6 cm
- N3** Metastasi in linfonodo con dimensione massima superiore a 6 cm

Diagnosi

Ogni tumefazione non dolente di una ghiandola salivare deve destare sospetto, specialmente se non ci sono segni di infiammazione.

La diagnosi clinica è confermata dall'ecografia, completata con esame citologico.

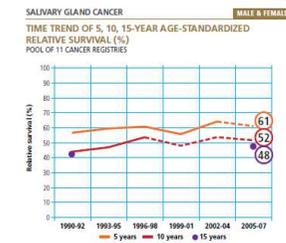
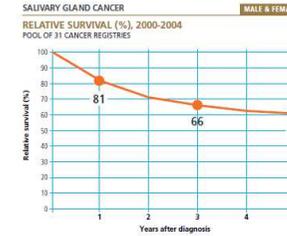


soggetto di sesso maschile di 62 anni, con tumefazione parotidea sx, operato 15 anni or sono di tumore misto; all'ecografia tumefazione disomogenea, irregolarmente ovale, ipoecogena. dg istologica : tumore di Warthin

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Sopravvivenza

- Sopravvivenza relativa a 1 anno dalla diagnosi: 81%
a 5 anni dalla diagnosi: 60%
- Sopravvivenza relativa* a 5 anni dalla diagnosi per area:
Nord-Ovest: 58% Centro: 66% Pool: 59%
Nord-Est: 59% Sud: 53%



AIRTUM
RAPPORTO SOPRAVVIVENZA
Stampato 2011

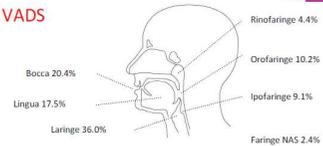
Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

MALATTIE DELLA TESTA E DEL COLLO

Quando parliamo di patologie di testa e collo principalmente ci riferiamo a queste strutture, più ghiandole salivari.

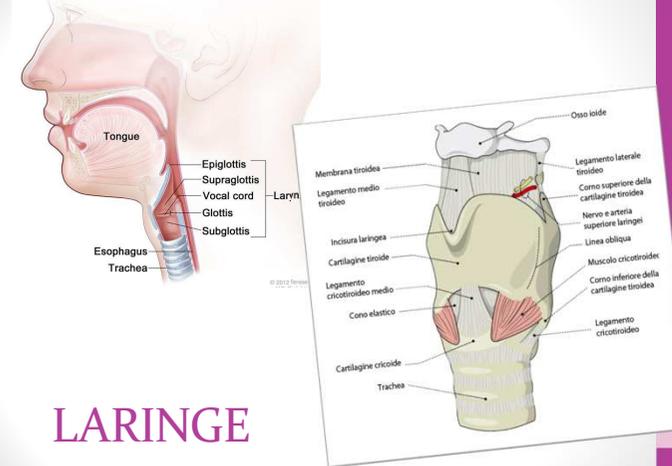


Tumori delle vie aerodigestive superiori - VADS
(ICD-10 = C 01-06, 09-14, 32)
Upper aero-digestive tract cancers



Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Anatomy of the Larynx



LARINGE

Laringe – anatomia macroscopica

- Può essere suddivisa in tre regioni anatomiche:
 - **Sovraglottica** (epiglottide, corde false)
 - **Glottica** (corde vocali vere)
 - **Sottoglottica** (congiunzione con la trachea)

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Laringe – anatomia macroscopica

Dal punto di vista topografico la laringe è **divisa dal piano delle corde vocali** (o piano glottico o regione glottica), in una regione sottoglottica, che si estende sino al margine inferiore della cricoide, continuandosi con la trachea, e in una regione sopraglottica (o vestibolo laringeo) che comprende la faccia laringea dell'epiglottide, le pliche ariepiglottiche, le corde vocali false e il ventricolo di Morgagni.

La laringe svolge una triplice funzione: una **funzione sfinterica**, che è quella filogeneticamente più antica, grazie alla quale partecipa al meccanismo della deglutizione (la laringe si solleva, le pliche ariepiglottiche si avvicinano e l'epiglottide si ripiega all'indietro, chiudendo il vestibolo laringeo e impedendo così l'inalazione del bolo alimentare), una **funzione respiratoria**, in quanto dà passaggio alla colonna d'aria che passa nelle vie aeree inferiori, e una **funzione fonatoria**, legata ai movimenti di adduzione e al grado di tensione delle corde vocali.

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Laringe – anatomia microscopica

Sezione tridimensionale della corda vocale. (1) Epitelio squamoso stratificato; (2) spazio di Reinke con (2') linea arcuata superiore; (2'') linea arcuata inferiore; (3) legamento vocale; (4) parte mediale del muscolo tiroaritenoidico; (4') parte laterale del muscolo tiroaritenoidico; (5) epitelio cilindrico ciliato del ventricolo di Morgagni; (6) epitelio cilindrico ciliato della regione sottoglottica; (7) ghiandola mucosa.

Mucosa laringea:

- ✓ **epitelio pavimentoso stratificato**: su faccia laringea dell'epiglottide, su pliche ariepiglottiche e sulle corde vocali vere, mentre in tutte le altre zone c'è
- ✓ **epitelio cilindrico cigliato pseudostratificato** tipo respiratorio: su ventricolo di Morgagni e regione sottoglottica.

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

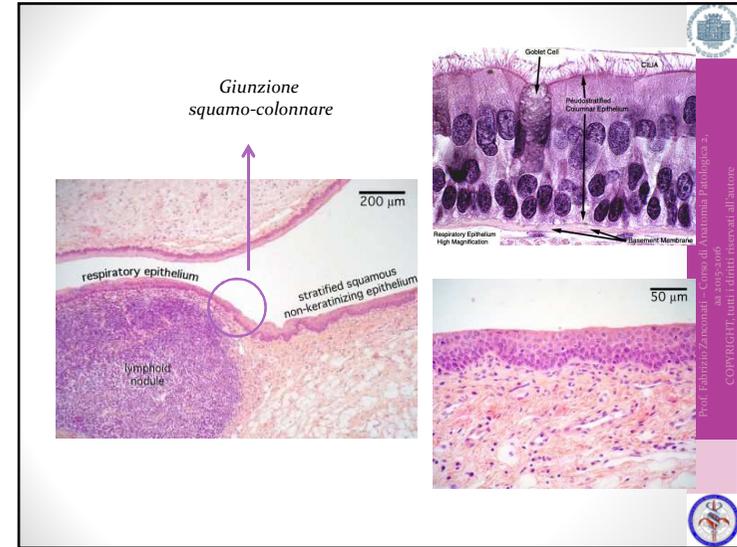
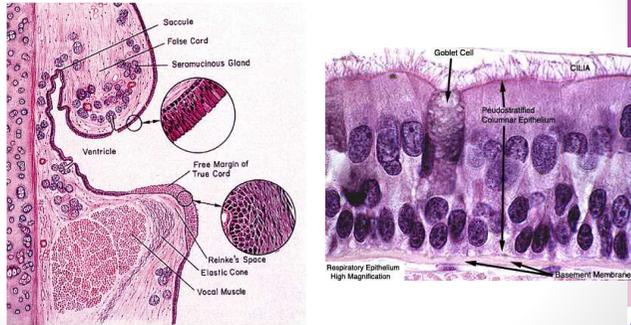
Laringe – istologia normale

- L'epiglottide e le corde vocali vere sono rivestite da **epitelio squamoso stratificato non cheratinizzante**

Prof. Fabrizio Zanconati - Corso di Anatomia Patologica 2.
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Laringe – istologia normale

- La regione sottoglottica è rivestita da epitelio cilindrico pseudo-stratificato cigliato (*epitelio respiratorio*)

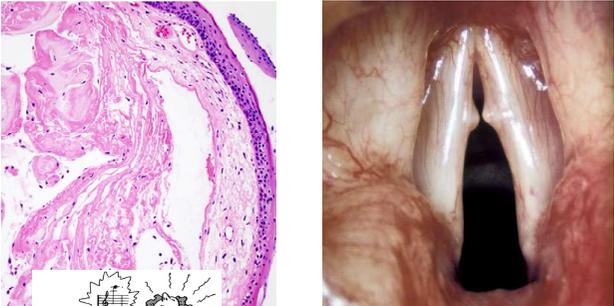


Come in tutte le altre sedi, le lesioni si possono suddividere in benigne e maligne....



Lesioni BENIGNE

- Noduli vocali o noduli dei cantori
- Polipi
- Lesioni papillomatose
- Cisti, lesioni granulomatose



Lesioni BENIGNE

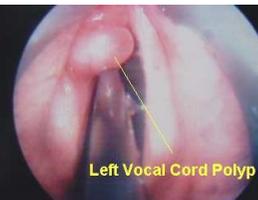
I **noduli vocali** o **noduli dei cantori** sono ispessimenti **bilaterali simmetrici** circoscritti del margine delle corde vocali, all'unione del terzo anteriore con il terzo medio, dovuti a una proliferazione dell'epitelio e a una fibrosi del connettivo sottostante.



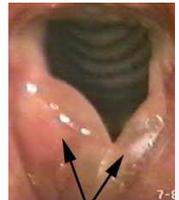
Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Lesioni BENIGNE

- I **polipi laringei** sono formazioni tondeggianti, sessili o peduncolate, **monolaterali**, più o meno vascolarizzate e quindi di colorito variabile dal bianco al rosso, di aspetto traslucido, lisci, dovuti a un edema circoscritto del connettivo sottomucoso.
- In altri casi l'edema è esteso a buona parte del margine delle corde vocali e può essere bilaterale: si parla allora di **degenerazione polipoide delle corde vocali** o **edema di Reinke**.

Left Vocal Cord Polyp

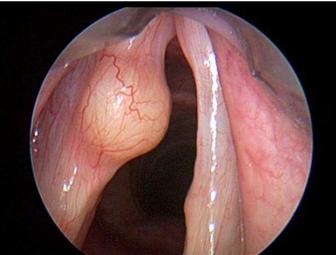


7-8
Univ. of Pitt

Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Lesioni BENIGNE

- Lesioni consimili, anche esse causa di disfonia persistente, sono piccole **cisti da ritenzione** delle ghiandole annesse alla mucosa delle corde vocali, le **ulcere** e i **granulomi da contatto**, in genere simmetrici e localizzati sul processo vocale delle aritenoidi
- I granulomi laringei, come alcune forme di laringite posteriore, sono frequentemente espressione di una malattia da reflusso gastroesofageo



Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

... e questa lesione cos'è?



▲ Still White Balloon ▼

Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Granuloma da intubazione!



▲ Stilli White Balano ▼

Quindi le notizie cliniche hanno il loro ruolo nell'inquadrare il caso....

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Papillomatosi laringea

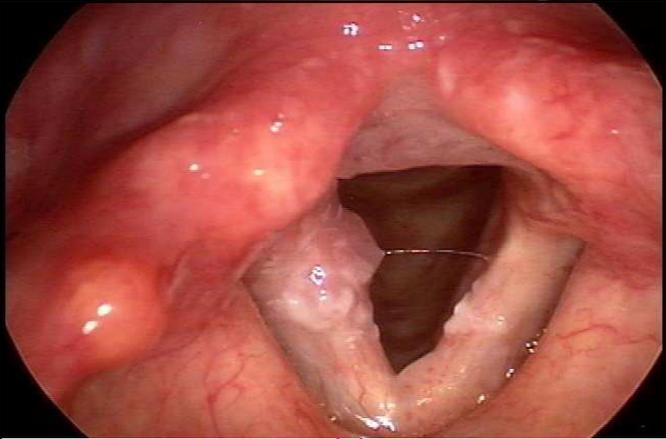


- ✓ Grave malattia del bimbo , rara nell'adulto
- ✓ Estrema tendenza a recidivare
- ✓ Dovuta ad infezione da HPV (durante il parto nel bimbo) ++ HPV6 e 11
- ✓ La papillomatosi giovanile ha un andamento più aggressivo, una maggiore tendenza alle recidive e alla disseminazione rispetto a quella dell'adulto.
- ✓ Lesioni peduncolate o sessili, multiple, diffuse a tutta la laringe, mentre nell'adulto prediligono il piano glottico.
- ✓ Recidivano dopo asportazione
- ✓ Regressione spontanea nella pubertà
- ✓ diagnosi con esame endoscopico
+ biopsia per l'esame istologico

Leziologia virale della papillomatosi laringea fu descritta per la prima volta da Ullman nel 1923, egli inoculò del tessuto proveniente da una neof ormazione papillomatosa di un bambino di 6 anni a livello del suo braccio. Dopo tre mesi e mezzo rilevò la comparsa di numerose piccole verruche piane a livello dei siti di inoculazione.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

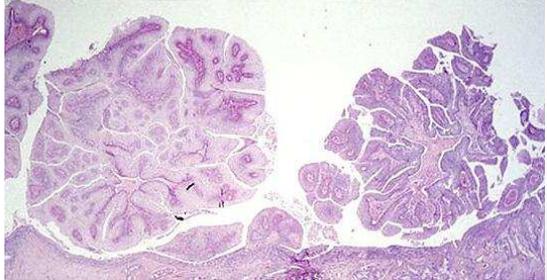


Nel bambino i sintomi sono la disfonia, fino all'afonia la quale si associa a dispnea ingravescente per stenosi del lume, mentre nell'adulto la sola disfonia.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Lesioni papillomatose - istologia

- Molteplici proiezioni digitiformi con asse connettivo-vascolare rivestite da epitelio squamoso stratificato iperplastico *privo di atipie* (ad eccezione di quelle tipiche dell'infezione virale).
- Possibili ulcerazioni e sanguinamenti.
- Rara la trasformazione maligna.

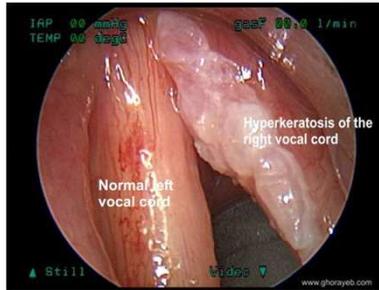


Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica 2.
Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Lesioni displastiche

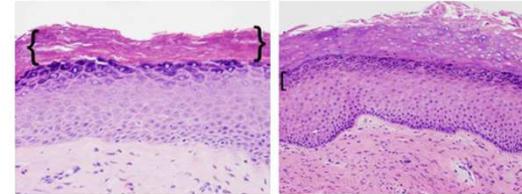
L'abuso della voce, il fumo, l'alcool, l'inalazione di irritanti, patologie metaboliche (diabete, insufficienza renale o epatica) possono dar luogo ad alterazioni dell'epitelio di rivestimento delle corde vocali che si manifestano con:

- disfonia persistente
- immagini laringoscopiche di ispessimento delle corde vocali (pachidermia) o di placche biancastre sulla loro superficie (**LEUCOPLACHIA**) talora rilevate e irregolari → espressione di **displasia epiteliale** considerata condizione di precancerosi. → **BIOPSIA**



È necessario analizzare istologicamente l'area sospetta per porre una diagnosi. Aree di leucoplachia estese necessitano biopsie multiple per una corretta caratterizzazione (possibili microfocolai di invasione!)

Examples of hyperkeratosis



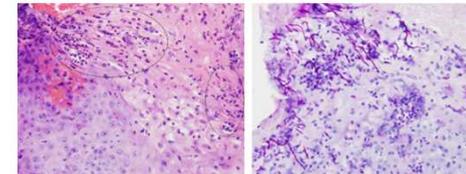
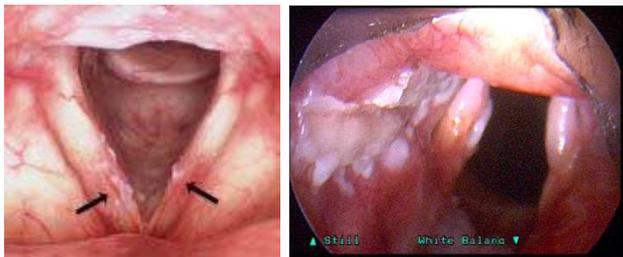
A dense layer of hyperkeratosis (braces) tops this mucosa, making it appear more skin-like rather than mucosal.

This mucosa shows a dense granular cell layer (brackets) beneath dense orthokeratin.



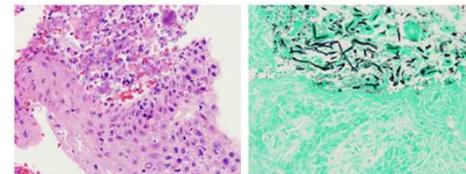
La leucoplachia corrisponde in genere al quadro istologico della cheratinizzazione di un epitelio precedentemente non cheratinizzato.

Non tutte le lesioni bianche conducono alla leucoplachia...



Hyperplastic squamous mucosa containing areas of neutrophilic inflammation (dotted ovals)

Periodic Acid-Schiff/Diastase (PAS/D) stain highlighting numerous candidal pseudohyphae



Reactive squamous mucosa with surface fibrino-inflammatory infiltrate.

Grocott Methenamine Silver (GMS) stain showing several candidal pseudohyphae within the surface exudate. This finding may be more accurately described as colonization and may not require antifungal treatment.

Candida!

Classificazione delle lesioni squamose intraepiteliali

WHO 2005	Ljubljana	Sistema binario
○ Iperplasia a cellule squamose	➤ Iperplasia a cellule squamose	☐ Iperplasia/Cheratosi
○ Displasia lieve	➤ Iperplasia basale/parabasale	☐ SIN I (low grade)
○ Displasia moderata	➤ Iperplasia atipica	☐ SIN II (high grade)
○ Displasia severa	➤ Carcinoma in situ	
○ Carcinoma in situ (CIS)		

Prof. Fabrizio Zancanaro - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

CLASSIFICAZIONE WHO

Prof. Fabrizio Zancanaro - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Sistema di grading binario

LIN = laryngeal intraepithelial neoplasia

LIN I **LIN II**

Più simile alla distinzione SIL-LG e SIL-HG usata in citologia cervicale, le lesioni con potenziale evolutivo degno di nota (displasia moderata, severa, carcinoma in situ) sono racchiuse nel LIN II e devono essere trattate.

Laryngeale intraepitheliale Neoplasien
Laryngo-Rhino-Otol 2008; 87(6): 425-442

Prof. Fabrizio Zancanaro - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Classificazione delle lesioni squamose intraepiteliali

WHO 2005	Ljubljana	Sistema binario
○ Iperplasia a cellule squamose	➤ Iperplasia a cellule squamose	☐ Iperplasia/Cheratosi
○ Displasia lieve	➤ Iperplasia basale/parabasale	☐ SIN I (low grade)
○ Displasia moderata	➤ Iperplasia atipica	☐ SIN II (high grade)
○ Displasia severa	➤ Carcinoma in situ	
○ Carcinoma in situ (CIS)		

Prof. Fabrizio Zancanaro - Corso di Anatomia Patologica 4. COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Classificazione delle lesioni squamose intraepiteliali

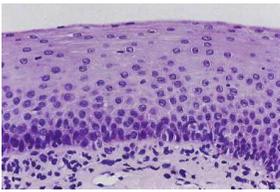
WHO 2005	Ljubljana	Sistema binario
○ Iperplasia a cellule squamose	➤ Iperplasia a cellule squamose	☐ Iperplasia/Cheratosi
○ Displasia lieve	➤ Iperplasia basale/parabasale	☐ SIN I (low grade)
○ Displasia moderata	➤ Iperplasia atipica	☐ SIN II (high grade)
○ Displasia severa	➤ Carcinoma in situ	
○ Carcinoma in situ (CIS)		

Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2015-2016 - Copyright, tutti i diritti riservati all'autore.

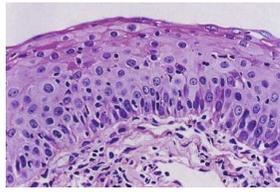
Lesioni displastiche

La **displasia epiteliale** può evolvere dalle forme caratterizzate da una semplice iperplasia dell'epitelio a:

- ✓ displasia lieve o di grado 1: l'iperplasia si associa a un aumento delle mitosi e a una ipercheratosi



Epitelio normale

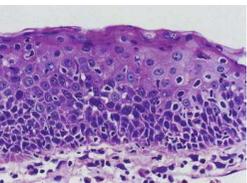


Displasia lieve

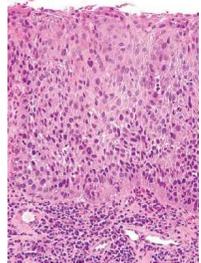
Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2015-2016 - Copyright, tutti i diritti riservati all'autore.

- ✓ displasia media o di grado 2: ipercheratosi, discheratosi e acantosi sono massive.
- ✓ displasia grave o di grado 3: comparsa di atipie cellulari ,
- ✓ **carcinoma in situ**.

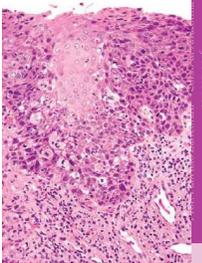
Il superamento della membrana basale segna infine il passaggio al carcinoma vero e proprio o **carcinoma microinvasivo**.



Displasia moderata



Displasia severa



Ca in situ

Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2015-2016 - Copyright, tutti i diritti riservati all'autore.

Normal larynx



H&E



Mcm-2



Ki67

Abnormal hyperplasia



H&E



Mcm-2



Ki67

Carcinoma in situ



H&E



Mcm-2



Ki67

Dysplasia arising in squamous metaplasia of respiratory-type epithelium



H&E



Mcm-2



Ki67

Immunohistochemical staining showing the distribution of **Mcm-2 (middle panel)** and **Ki67 (right panel)** in normal laryngeal squamous epithelium, abnormal hyperplasia, carcinoma in situ and dysplasia arising in squamous metaplasia affecting respiratory-type epithelium. The haematoxylin & eosin (H&E) appearances are given for comparison (left panels). All figures are at 200 magnification. **In carcinoma in situ, there is full-thickness staining for both markers, with clusters of immunopositive cells that appear to have sloughed away from the epithelial surface.**

Aberrant expression of minichromosome maintenance protein-2 and Ki67 in laryngeal squamous epithelial lesions

P Chatrath, I S Scott, L S Morris, R J Davies, S M Rushbrook, K Bird, S L Vowler, J W Grant, I T Saeed, D Howard, R A Laskey and N Coleman
British Journal of Cancer 2003

Prof. Fabrizio Zanonati - Corso di Anatomia Patologica 2, 2015-2016 - Copyright, tutti i diritti riservati all'autore.

Per quale motivo ci poniamo l'obiettivo di riconoscere queste «sfumature»?



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a. 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Predizione di trasformazione maligna



- Iperplasia squamosa dal 0% al 4,1%
- Displasia lieve, LIN I, iperplasia B/P dal 0% al 11,5%
- Displasia moderata, LIN II, iperplasia atipica dal 4% al 24%
- Displasia severa, LIN II, iperplasia atipica e CIS dal 9,3% al 57%

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a. 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

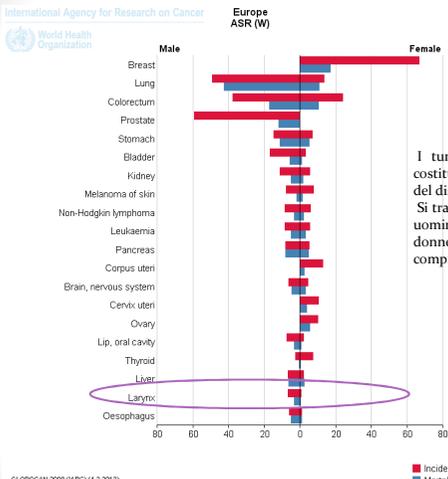
Carcinoma della laringe

Sede	Uomini		Donne	
	Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti	(%)	Tasso di incidenza grezzo/100.000 abitanti	(%)
Lingua	3.6	(10%)	1.2	(18%)
Bocca	4.4	(12%)	1.6	(24%)
Ghiandole salivari	1.2	(3%)	0.8	(12%)
Orofaringe	3.1	(8%)	0.7	(10%)
Ipfaringe	2.2	(6%)	0.4	(6%)
Rinofaringe	1.3	(4%)	0.5	(7%)
Faringe non specificata	0.8	(2%)	0.2	(3%)
laringe	19.8	(54%)	1.8	(22%)
Testa e collo	36.5	(100%)	6.8	(100%)

- Il carcinoma della laringe è il più comune tumore della testa e del collo (45%), colpisce di preferenza il sesso maschile, nell'età media o avanzata della vita (45-74 anni).
- 2,5% dei tumori maligni degli uomini
- 0,5 % dei tumori maligni delle donne
- M:F = >10:1
- Incidenza > Nord Italia
- I tumori della testa e del collo rappresentano la quinta neoplasia più diffusa in Italia

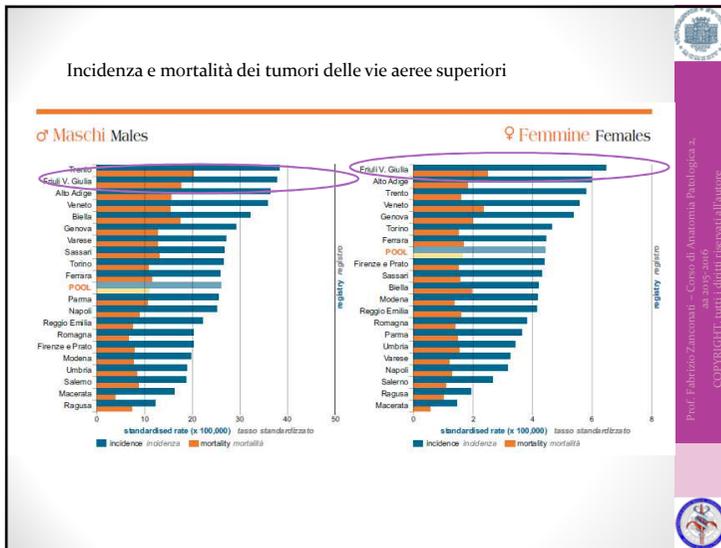
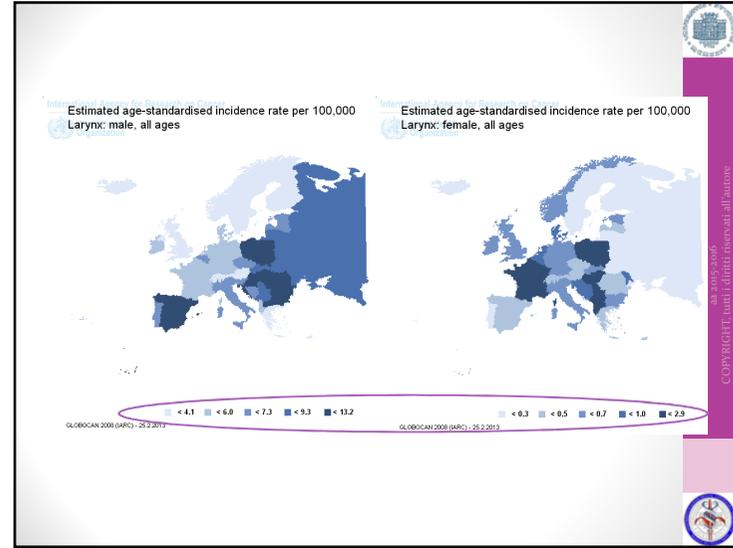
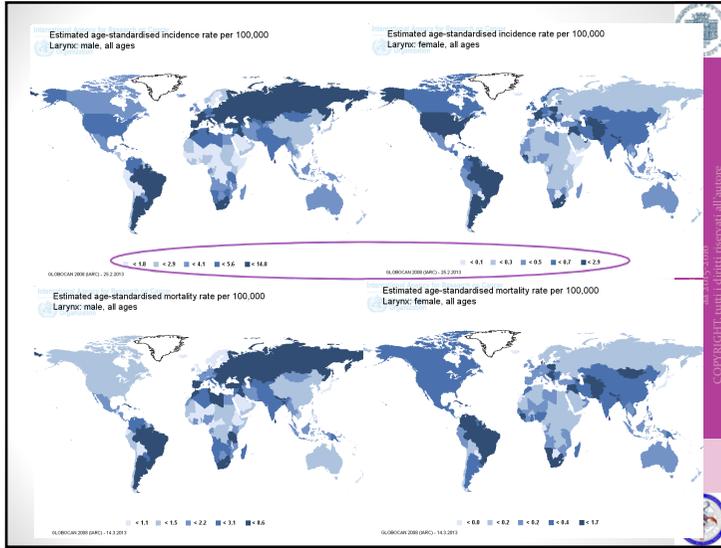
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a. 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Europe ASR (W)



I tumori maligni della LARINGE, costituiscono i tumori più frequenti del distretto otorinolaringoiatrico. Si tratta di una patologia tipica degli uomini, colpiti sovente di più delle donne. L'età maggiormente colpita è compresa fra 50 e 70 anni.

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a. 2015-2016
COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.



Dati FVG divisi per provincia

SINTESI DEI DATI 2006-2007	Friuli Venezia Giulia		Area Vasta					
	Maschi	Femmine	Trieste-Gorizia		Udine		Pordenone	
INCIDENZA (fonte RT-FVG)								
Numero casi in 2 anni	513	145	175	53	219	59	119	33
% su totale escluso delle NM	5.3	1.8	4.9	1.9	5.4	1.7	5.8	1.8
Tasso grezzo (x 100.000 ab./anno)	43.7	11.6	48.6	13.4	42.4	10.8	40.0	10.7
ASR EUR (x 100.000 ab./anno)	31.6	7.4	34.0	7.7	30.6	6.9	30.7	8.0
rischio cumulativo 0-84 anni (%)	5.8	0.9	5.8	0.9	5.8	0.9	4.9	0.9
Età mediana (anni)	65	66	64	67	65	68	66	64
APC 1998-2007 (%)	-2.0*	0.2	-0.7	-3.8	-3.3*	1.7	-1.7*	5.0
(IC 95%)	(-4.0;0.0)	(-5.6;6.4)	(-4.1;2.8)	(-9.9;2.8)	(-6.0;-0.5)	(-5.8;9.7)	(-3.3;-0.1)	(-5.9;17.0)
MORTALITÀ (fonte ISTAT)								
ASR EUR (x 100.000 ab./anno)	19.2	4.2	16.8	5.2	21.1	4.0	19.1	3.2

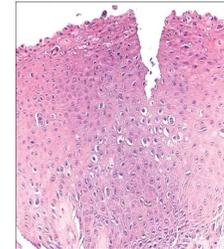
Fattori di rischio

- **FUMO DI TABACCO**
 - costituisce sicuramente il più importante fattore di rischio per l'insorgenza del tumore della LARINGE che compare fino a 32 volte di più nei fumatori rispetto ai non fumatori
 - La relazione fra numero di sigarette fumate e cancro della LARINGE è lineare e il rischio di ammalarsi aumenta con l'aumentare del numero di sigarette
 - Il rischio diminuisce nelle persone che hanno smesso di fumare da oltre 5 anni
 - **ALCOOL**
 - colpevole dell'insorgenza del tumore laringeo, soprattutto nelle localizzazioni sopraglottiche
- SE PRESENTI ENTRAMBI IL RISCHIO AUMENTA FINO A 50 VOLTE RISPETTO LA POPOLAZIONE NON SOGGETTA.
- Infezione da HPV
 - Reflusso gastrico
 - Esposizione occupazionale (asbesto)
 - Storia di irradiazione al collo



Infezione da HPV

- Nel 1980 Lack EE dimostrò la presenza di antigeni gene-specifici a livello delle neoformazioni laringee utilizzando la tecnica perossidasi-antiperossidasi.
- Nel 1983 K. Syrjanen fu il primo a descrivere l'associazione tra HPV e lesioni squamose di vari distretti corporei, inclusa la cavità orale e ad ipotizzare che HPV avrebbe potuto essere responsabile dello sviluppo almeno di alcuni determinati tipi di carcinoma a cellule squamose orali.



I tumori dell'orofaringe HPV-positivi sono clinicamente e molecolarmente distinti da quelli HPV-negativi. Tendono infatti a comparire in soggetti di età più giovane, di solito non fumatori o bevitori e sono caratterizzati da una morfologia di tipo basaloide.

Nella patologia neoplastica della laringe la letteratura esprime giudizi molto diversi tra loro, ma emerge una stretta correlazione tra presenza del virus e il manifestarsi della lesione neoplastica.

Garotta 2011

Infezione da HPV

Tabella 7. Distribuzione dei sierotipi HPV in base al tipo istologico: laringe (Abbreviazioni: HR HPV = HPV ad alto rischio; LR HPV = HPV a basso rischio).

Tipo istologico	HPV DNA	HR HPV	HPV 16/18	Altri HR HPV	LR HPV
Displasia di basso grado	8/14 (57%)	6/14 (43%)	4/14 (28%)	2/14 (14%)	2/14 (14%)
Displasia di alto grado	7/9 (78%)	5/9 (55%)	3/9 (33%)	2/9 (22%)	2/9 (22%)
Carcinoma	12/14 (86%)	11/14 (79%)	5/14 (36%)	6/14 (43%)	1/14 (7%)

Nella laringe è stato osservato un aumento della prevalenza d'infezione da HR HPV al peggioramento delle caratteristiche istologiche delle lesioni (da 43 a 79%).

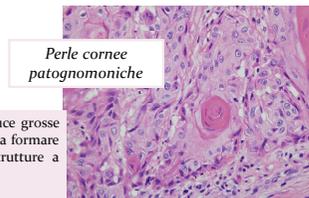
A livello della laringe sono stati isolati 4 sierotipi a basso rischio, con HPV-6 presente nel 52% dei casi, seguito da HPV-11, HPV-40 e HPV-42, e 12 sierotipi ad alto rischio. HPV-16 e HPV-31 sono risultati presenti nel 41% dei casi. HPV-51 nel 18%, HPV-18 ed HPV-45 nel 15%, HPV-52 e HPV-66 nel 7%, HPV-33, HPV-35, HPV-39, HPV-56 e HPV-68 nel 4% dei casi. La presenza di co-infezione, che coinvolgeva da 2 a 5 virus diversi, è risultata presente nell'88% dei campioni HPV-positivi.

Inoltre, abbiamo riscontrato un elevato tasso di co-infezione da parte di diversi sierotipi, che ha raggiunto il valore dell'88% per la laringe. La presenza di co-infezione non va trascurata perché in letteratura è stato dimostrato, almeno per quel che riguarda la cervice uterina, che questa costituisce un fattore prognostico sfavorevole [58].

Garotta 2011

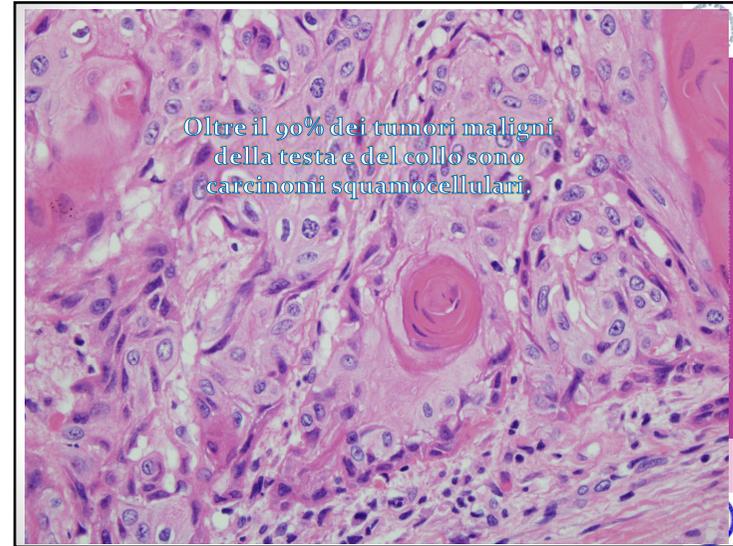
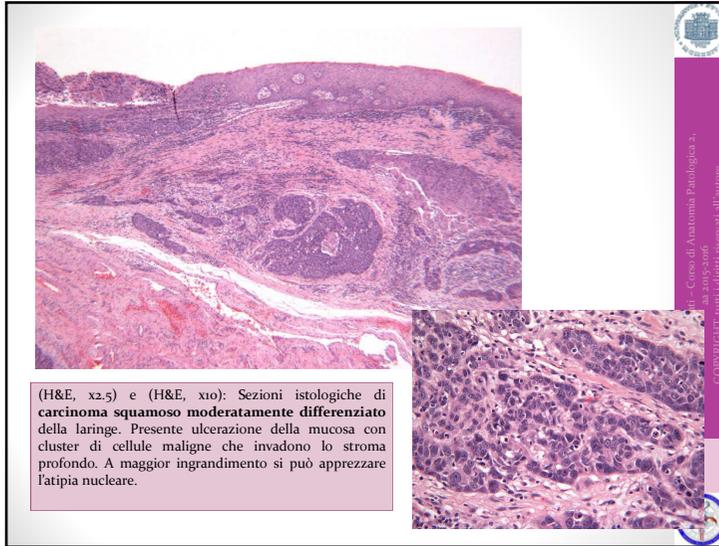
Carcinoma laringeo

- nel 95% dei casi carcinoma a cellule squamose :
 - Istotipo associato a fumo e alchol
 - Inizialmente placche grigiastre rugose con possibili ulcerazioni.
 - Evoluzione in lesione esofitica fungoide/a cavolfiore, parallelamente avviene anche l'infiltrazione dei tessuti sottostanti.
 - Presenza di cluster cellulari con infiltrato infiammatorio stromale
 - Presenza di perle cornee

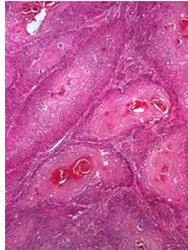


Perle cornee patognomiche

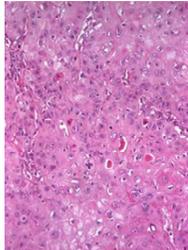
Un tumore squamoso ben differenziato produce grosse quantità di cheratina, che talvolta si struttura a formare delle formazioni chiamate perle cornee, strutture a vortice, intensamente eosinofile.



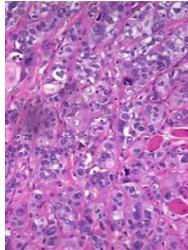
- Istopatologicamente può essere distinta in diversi gradi di differenziazione in base
 - alla quantità di cheratina prodotta,
 - all'atipia degli elementi neoplastici ed
 - al numero di mitosi
- usualmente vengono distinti 3 gradi, bene (G1), moderatamente (G2) e poco differenziato (G3)



Well differentiated squamous carcinoma, col HE, Ob. x4

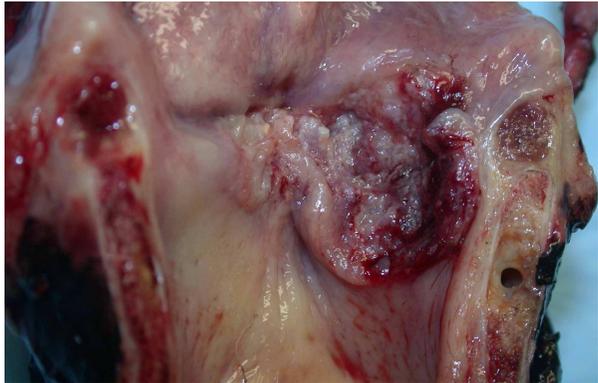


Moderately differentiated squamous carcinoma, col HE, Ob. x4



Poorly differentiated squamous carcinoma, col HE, Ob. x4

- Il carcinoma squamocellulare può presentarsi come lesione ulcerata vegetante, sessile o polipoide.

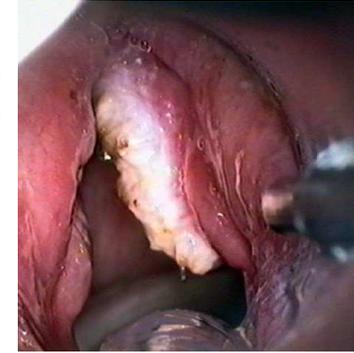


Anche se l'istotipo di gran lunga più frequente è il carcinoma squamocellulare, è importante il riconoscimento di alcuni istotipi particolari che hanno storia naturale peculiare e che necessitano di trattamenti differenziati.

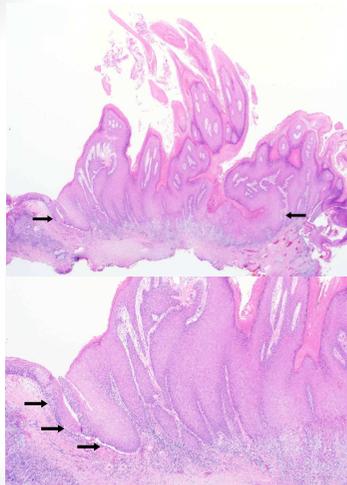
- Carcinoma verrucoso
- Carcinoma basaloide
- Carcinoma pseudosarcomatoso
- Carcinoma a piccole cellule (neuroendocrino)
- Adenocarcinoma non salivare
- Adenocarcinoma salivare

Istotipi particolari

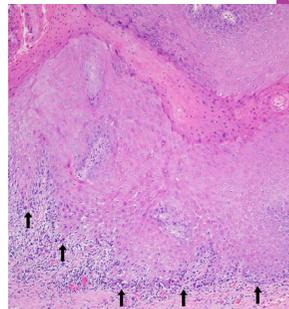
- Il carcinoma verrucoso è una neoplasia che deve essere differenziata dal carcinoma squamoso ben differenziato e da lesioni papillomatose benigne;
- può insorgere in tutte le sedi della testa-collo ed ha aspetto macroscopico di lesione vegetante, a cavolfiore, biancastra, friabile; ha crescita espansiva
- non metastatizza quasi mai.



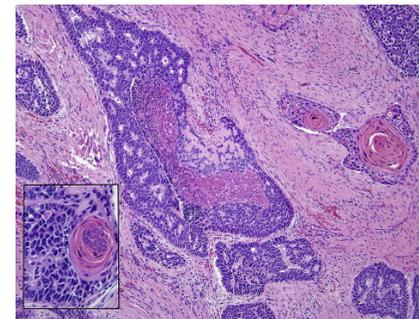
Carcinoma verrucoso



Carcinoma verrucoso della vera corda vocale destra. Il punto cruciale della diagnosi è la giunzione tra tumore e mucosa normale adiacente (freccie nere).



Il carcinoma basaloide o basosquamoso è considerato una variante aggressiva del carcinoma squamocellulare, esso ha una marcata e precoce capacità metastatizzante, sia ai linfonodi regionali sia a distanza.



The basaloid cells grow in a lobular pattern with central zones of necrosis. The conventional component may take the form of a separate discrete nests of squamous cell carcinoma (right side) or as zones of abrupt keratinization within the basaloid nests (inset).

Carcinoma basaloide o basosquamoso

Carcinoma pseudosarcomatoso

È un carcinoma a cellule squamose con spiccata reazione stromale e predominante presenza di cellule allungate. In genere ha localizzazione glottica. La sopravvivenza è inversamente proporzionale all'invasione in profondità ma ha prognosi migliore rispetto al carcinoma spinocellulare ulcero-infiltrante.

Carcinoma pseudosarcomatoso a sarcomatosità (cellule allungate).
 Endoneurizzazione con area osteoide, sclerosa.
 a) Componente squamosa e componente sarcomatosa (cellule filate)
 b) un dettaglio di carcinoma squamoso
 c) un dettaglio componente sarcomatosa.

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Carcinoma neuroendocrino di alto grado

Raro, analogo a quello polmonare, la localizzazione più frequente è quella a livello ipoglottico. Al momento della diagnosi il 66% dei pazienti a metastasi al collo e il 30% a distanza. La prognosi è pessima con sopravvivenza a 5 anni < al 10%.

Colorazione IHC per cromogranina A

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

LOCALIZZAZIONE

Dal punto di vista anatomico-clinico i tumori della laringe comprendono:

- ✓ Tumori della **regione glottica** (> 65%),
- ✓ Tumori della **regione sottoglottica** (1%) e
- ✓ Tumori della **regione sopraglottica** (30%).

In rapporto a questa classificazione variano:

- la **sintomatologia**,
- la **prognosi**
- la **terapia** dei carcinomi laringei.

Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Per quanto riguarda la sintomatologia ...

Le patologie della laringe determinano sintomi legati alle alterazioni delle tre funzioni fondamentali dell'organo e precisamente:

- una alterazione della voce o **disfonia**,
- un'alterazione della respirazione o **dispnea**
- e un'alterazione della deglutizione o **disfagia**.

In relazione alla sede d'insorgenza della lesione, la sintomatologia varia.

La **dispnea laringea** associata ad una ostruzione delle vie aeree superiori è prevalentemente inspiratoria e si accompagna a **tirage** e **cornage**.
 Il **tirage** è il rientramento delle parti molli peritoraciche (fossette giugulare e supraclavari, spazi intercostali, epigastrio) durante l'inspirazione; il **cornage** è un rumore raschiante inspiratorio.
 La **disfagia**, ossia la difficoltà alla deglutizione, si accompagna frequentemente a un dolore alla deglutizione o **odinofagia**, spesso irradiato verso l'orecchio.

I tre sintomi possono associarsi, anche se la disfonia è più indicativa di una lesione del piano glottico e la disfagia di una lesione del vestibolo laringeo.

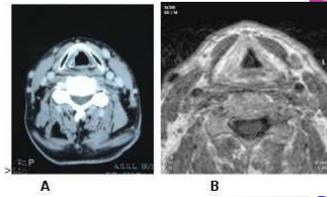
Prof. Fabrizio Zanoni - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

Per quanto riguarda la prognosi ...

- Le corde vocali vere consentono la divisione della laringe in una parte sovraglottica e in una glottica.
- Tale distinzione è giustificata da un'origine embriologica diversa (regione sovraglottica deriva dalle vie digestive, mentre quella glottica dalle vie respiratorie) come pure da una diversa presenza di tessuto linfatico.
- Il tessuto linfatico è scarso a livello glottico, abbondante in sede sovraglottica, questo si traduce con **maggior incidenza di metastasi linfonodali al momento della diagnosi per i tumori sovraglottici** rispetto quelli glottici.

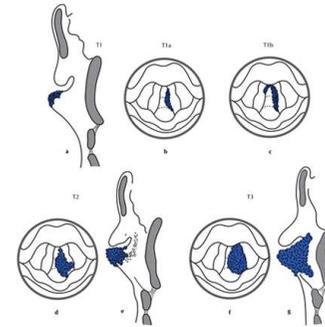
Regione glottica: metastasi infrequenti alla prima diagnosi (5%)

- a - TC spirale con mdc: enhancement patologico della corda vocale di destra, tumore glottico.
- b - RM, scansione assiale, sequenza SE T1 con mdc., enhancement patologico corda vocale dx.



Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a.a. 2015-2016 - Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

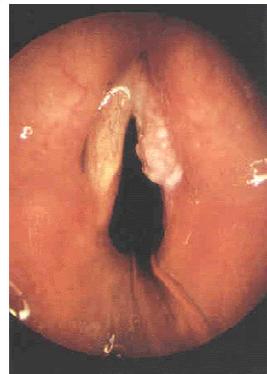
I **tumori glottici** danno come sintomo iniziale la disfonia, si manifestano precocemente e, per la scarsa rete linfatica della corda vocale, danno raramente e tardivamente metastasi: questo fatto, unitamente alla possibilità di una diagnosi precoce, rende la loro prognosi relativamente più favorevole, con possibilità di guarigione a 5 anni in oltre il 90% dei casi.



Tumori glottici di diversa estensione (T1, T2, T3) secondo la classificazione TNM.
 (a, b) Tumore limitato a una corda vocale;
 (c) tumore limitato alle corde vocali con invasione della commissura anteriore;
 (d, e) tumore con estensione alla sovraglottide con compromissione della mobilità della corda vocale per invasione superficiale del m. vocale;
 (f, g) tumore con fissità della corda vocale per invasione dello spazio paraglottico.

La stadiazione prevede l'utilizzo di TUTTE le informazioni cliniche e istologiche!

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a.a. 2015-2016 - Copyright tutti i diritti riservati all'autore.



← Carcinoma glottico cordale commissurale senza superamento della linea mediana T1a

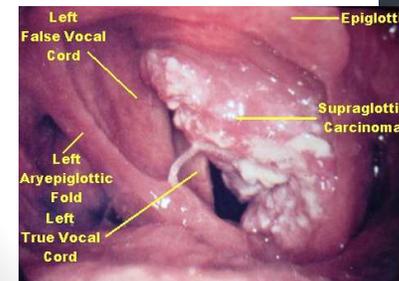


Carcinoma glottico cordale con motilità cordale assente. T2

La stadiazione prevede l'utilizzo di TUTTE le informazioni cliniche e istologiche!

Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a.a. 2015-2016 - Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

Tumori della **regione sovraglottica** (30%), di solito riconosciuti ad uno stadio più avanzato rispetto le neoplasie glottiche per l'esiguità dei sintomi iniziali. In fase tardiva compaiono dispnea, disfagia e disfonia. Sopravvivenza a 5 anni del 65%.



Carcinoma glottico-
sovraglottico.
T3-T4

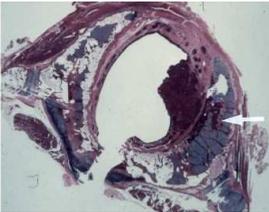
Prof. Fabrizio Zancanati - Corso di Anatomia Patologica a.a. 2015-2016 - Copyright tutti i diritti riservati all'autore.

I tumori sottoglottici :

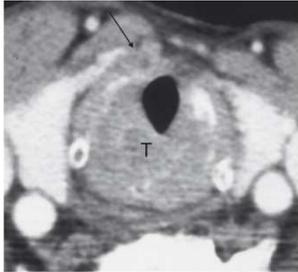
- sono rari, 1% dei carcinomi laringei
- I sintomi compaiono tardivamente (dispnea).
- La tendenza a metastatizzare (linfonodi giuglocarotidei, linfonodi della catena ricorrente e linfonodi mediastinici), condiziona sfavorevolmente la prognosi.
 - a differenza dei linfonodi laterocervicali, questi sopra menzionati hanno scarse possibilità di asportazione chirurgica
- Un tumore per essere definito sottoglottico deve presentarsi 10 mm al di sotto del piano cordale.



(A) TC con contrasto. Lisi e sclerosi della cartilagine cricoide (freccia) in un carcinoma sottoglottico.



(B) Sezione istologica corrispondente al livello TC, si nota l'importante diuisione intracartilaginea della neoplasia (freccia).



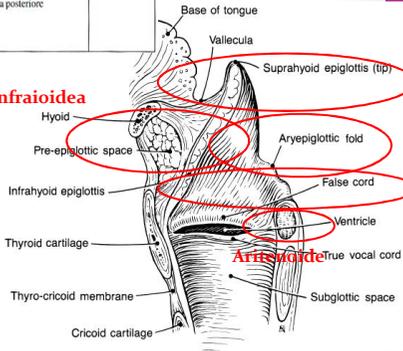
(A) TC con mezzo di contrasto, evidente la lesione che coinvolge quasi tutta la circonferenza (T) con distruzione dell'anello cricoide e invasione dei muscoli limitrofi (freccia). A monte non è presente il tumore.



(B) Corrispondente sezione istologica con evidenza del tumore (T) Le frecce sottili esaltano la scarsa componente mucosa, rispetto a quella sottomucosa. La freccia grossa mette in risalto l'invasione muscolare. Hematoxylin-eosin stain.

Nel TNM si parla di sedi e sottosedì...

Sovraglottide	Glottide	Sottoglottide
I Epiglottide sovraioidea	I Corde vocali	
II Plica ariepiglottica, versante laringeo	II Commissura anteriore	
III Aritenoidi	III Commissura posteriore	
IV Epiglottide infraioidea		
V False corde		



Epiglottide infraioidea

Introduzione al TNM

CARCINOMA DELLA LARINGE SOVRA-GLOTTICA

Laringe sovraglottica (Epiglottide sopra- e sotto-ioidea, Plica ariepiglottica – versante laringeo, Aritenoidi, False corde)

TNM-2010

Tis: Carcinoma *in situ*

T1: Tumore limitato ad una sola sottosedè della sovraglottide, con motilità normale delle corde vocali.

T2: Tumore che invade la mucosa di più di una delle sottosedì adiacenti della sovraglottide o della glottide o regioni esterne alla sovraglottide (ad esempio mucosa della base della lingua, vallecchia, parete mediale del seno piriforme) senza fissazione della laringe

T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o invasione di una qualsiasi delle seguenti strutture: area post-cricoidee, tessuti pre epiglottici, spazio paraglottico, e/o con minima erosione della cartilagine tiroidea

T4a: Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli profondi/esterni della lingua (genioglossio, ioglossio, palatoglossio e stiloglossio), i muscoli pretriroidei, la tiroide o l'esofago)

T4b: Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;

N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;

N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;

N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;

N3 metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Stadiazione

0:	Tis,N0,M0
I:	T1,N0,M0
II:	T2,N0,M0
III:	T3,N0,M0
	T1-2,N1,M0
IVA:	T4a,N0-1,M0
	T1-4a,N2,M0
IVB:	T4b, ogni N,M0
	ogni T,N3,M0
IVC:	ogni T,ogni N, M1

CARCINOMA DELLA LARINGE GLOTTICA

Laringe glottica (Commissura laringea anteriore e posteriore, Corde vocali vere)

TNM 2010

Ti: Carcinoma *in situ*
T1: Tumore limitato alla(e) corda(e) vocale(i) (può coinvolgere la commissura anteriore o quella posteriore) con normale mobilità
T1a: Lesione di una sola corda vocale
T1b: Lesione di entrambe le corde vocali
T2: Tumore che si estende alla sovraglottide e/o alla sottoglottide, e/o con compromissione della mobilità delle corde vocali
T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione della corda vocale e/o che invade lo spazio paraglottico e/o che presenta minima erosione cartilaginea
T4a: Tumore che invade la cartilagine tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (trachea, tessuti molli del collo inclusi i muscoli muscoli profondi/ estrinseci della lingua [genioglossa, loggioso, palatoglossa e stiloglossa], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago)
T4b: Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;
N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N3 metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Stadiazione

O: Tis,N0,M0
I: T1,N0,M0
II: T2,N0,M0
III: T3,N0,M0
IVa: T1-2,N1,M0
IVa: T4a,N0-1,M0
IVa: T1-4a,N2,M0
IVb: T4b, ogni N,M0
IVb: ogni T,N3,M0
IVc: ogni T,ogni N, M1

CARCINOMA DELLA LARINGE SOTTO-GLOTTICA

Laringe sotto-glottica

TNM 2010

Ti: Carcinoma *in situ*
T1: Tumore limitato alla sottoglottide.
T2: Tumore che si estende a una o entrambe le corde vocali, con mobilità normale o compromessa
T3: Tumore limitato alla laringe con fissazione delle corde vocali
T4a: Tumore che invade la cartilagine crioidea o tiroidea e/o si estende nei tessuti extra-laringei (es. trachea, tessuti molli del collo, inclusi i muscoli profondi/ estrinseci della lingua [genioglossa, loggioso, palatoglossa e stiloglossa], i muscoli pre-tiroidei, la tiroide o l'esofago)
T4b: Tumore che invade lo spazio prevertebrale, ingloba la carotide o invade le strutture mediastiniche

N0 assenza di metastasi linfonodali regionali;
N1 metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm;
N2a metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm;
N2b metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N2c metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm;
N3 metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm.

Stadiazione

O: Tis,N0,M0
I: T1,N0,M0
II: T2,N0,M0
III: T3,N0,M0
IVa: T1-2,N1,M0
IVa: T4a,N0-1,M0
IVa: T1-4a,N2,M0
IVb: T4b, ogni N,M0
IVb: ogni T,N3,M0
IVc: ogni T,ogni N, M1

Prognosi

- Come per la maggior parte dei tumori, la guarigione dipende dalla sede e dalla estensione del tumore oltre che condizioni generali di salute.
- Complessivamente, la sopravvivenza a cinque anni dalla diagnosi è del 70 % circa, oscilla tra il 75-80% nei pazienti con tumori limitati, cala a circa 20 % nei pazienti con tumori metastatici già alla diagnosi.

■ **Sopravvivenza relativa a 1 anno** dalla diagnosi: **89%**
 ■ **Sopravvivenza relativa* a 5 anni** dalla diagnosi: **70%**

■ **Sopravvivenza relativa* a 5 anni** dalla diagnosi **per area**
 Nord-Ovest: **70%** Centro: **69%** Pool: **69%**
 Nord-Est: **69%** Sud: **67%**

AIRTUM
RAPPORTO SOPRAVVIVENZA
2008

Sopravvivenza

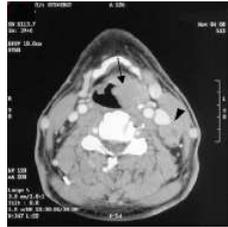
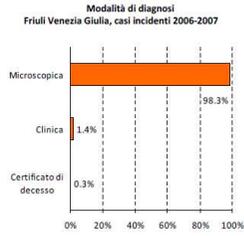
sede	T	% a 5 anni
SOPRAGLOTTICA	T 1-2	70 %
	T3	60 %
	T4	45 %
	T1a	95 %
GLOTTICA	T1b	95 %
	T2	75 %
	T3	65 %
SOTTOGLOTTICA	T4	40 %
		40 %

Il 65% delle lesioni si localizza a livello glottico, quindi se la diagnosi è precoce, la prognosi è molto buona.

AIRTUM
RAPPORTO SOPRAVVIVENZA
Stampato 2011

Diagnosi:

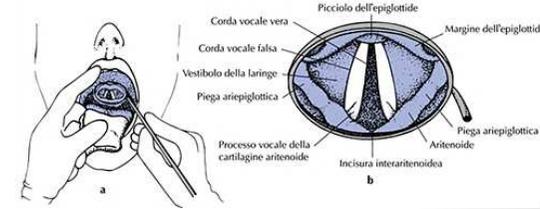
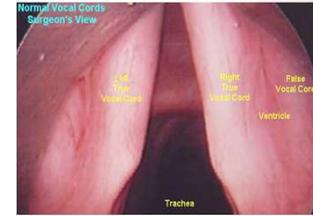
- Visita ORL con laringoscopia indiretta o Laringoscopia con fibre ottiche
- Microlaringoscopia diretta in narcosi con biopsia
- Diagnostica per immagini (TAC o RM)



Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

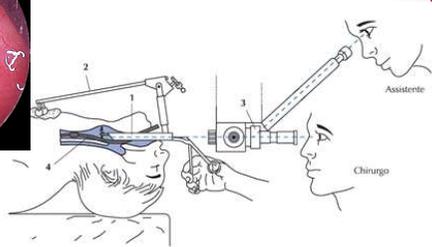
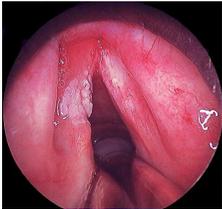
L'esplorazione della laringe è fondata su:

- Laringoscopia indiretta
- Laringoscopia diretta
- Microlaringoscopia .



Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

MICROLARINGOSCOPIA



Laringoscopio (1) introdotto in laringe e fissato da un braccio (2) che poggia sullo sterno del paziente; (3) microscopio operatorio con ottica laterale per un assistente; (4) tubo endotracheale per l'anestesia generale.

Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.

fine

Prof. Fabrizio Zancomati - Corso di Anatomia Patologica 2.
 COPYRIGHT tutti i diritti riservati all'autore.