

Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria
Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy



Distribuzione gratuita - Anno V, N. 2 - ottobre/dicembre 2014
Free press - Year V, N. 2 - october/december 2014

In questo numero...

In this number...

- Possibile correlazione tra carenza di mucina nella saliva e cancro del cavo orale. Da una analisi di particolari abitudini alimentari in paesi del subcontinente asiatico una nuova ipotesi di lavoro
Possible link between the lack of mucin in saliva and cancer of the mouth. From an analysis of special dietary habits in asian countries subcontinent a new theory of work
R. Menicagli, M. Duca 3
- Affidabilità della rm-dwi nella individuazione preoperatoria del colesteatoma
Reliability of dwi-mr in the detection of the pre-operative cholesteatoma
M. Iengo, A. Brunetti, A. Elefante, G. Caliendo, A. Caruso, A. M. Di Lullo, M. Cavaliere 12
- Neuroblastoma olfattorio - Caso Clinico
Olfactory neuroblastoma - Case Report
N. Balica, S. Cotulbea, M. Poenaru, A. H. Marin, C. Doros, S. Lupescu, E. R. Boia, H. Stefanescu 20
- Pelle di bioingegneria per la ricostruzione estetica della punta del naso: caso clinico
Bioengineered Skin for Aesthetic Reconstruction of the Tip of the Nose: a Case Report
G. Nicoletti, S. Scevola, A. Faga 25

- Malignant carotid body tumor
Paraganglioma maligno carotideo
E. Mevio, M. Sbrocca, M. Mullace, N. Mevio, L. Migliorini 30

... nel precedente

... in the previous number

- Implanti cocleari ed all'orecchio medio:
la nostra esperienza con la tecnica "the down-up bone bridge approach"
Cochlear and middle ear implants: our experience with the down-up bone bridge approach
F. Achena, A. Achena

- Screening neonatale universale dell'udito.
Esperienza in un ospedale italiano: metodi e aspetti epidemiologici
Newborn Hearing screening.
Experience in Italian Hospital: methods and epidemiological aspects

- E. Milazzo, F. Candido, N. Rondina, E. Di Crescenzo, E. Battisti, C. Cingolani, D. Giardini, G. Latini, E. Gentile, N. Vitelli, G. Migliori

- Laringofissura anteriore con innesto di cartilagine tiroidea in pazienti adulti
Laryngeal anterior split with thyroid cartilage graft in adult patients
G. Stok, M. A. Caldez García, M. L. Rospide

- Metastasi mandibolare di un carcinoma renale: case report
Mandibular metastasis from renal cell carcinoma: a case report
A. Mardassi, N. Mathlouthi, S. Nefzaoui, S. Mezri, C. Zgolli, G. Chebbi, R. Ben Mhamed, K. Akkari, S. Benzarti

- Case report: Laringocele gigante misto
Case report: giant mixed laryngocele
O. Marotta, F. Catapano, M. Cocchiarella, C. Crisci, C. Di Meo

Realizzazione editoriale/Production
 guidalor@gmail.com
328.3090442

Anno V, N. 2
ottobre/dicembre 2014
Registrazione/Registered
Tribunale di S. Maria Capua Vetere
n°765 del 22/06/2010

Info: www.frontieraorl.it
frontieraorl@gmail.com

 è inserita:

- in DOAJ (*Directory of Open Access Journals*, <http://www.doaj.org>)
- nel database mondiale delle riviste on-line
- nell'elenco delle riviste scientifiche italiane
- nel database locale della biblioteca digitale SFX (*Sistema Bibliotecario di Ateneo*) a disposizione dell'Università di Napoli "Federico II"
- il titolo "Frontiera ORL" è inserito, da tempo, nell'autorevole ACNP (*Archivio Collettivo Nazionale dei Periodici*)
- in the DOAJ (*Directory of Open Access Journals*, <http://www.doaj.org>)
- in the global database of Italian scientific journal on-line
- in the Italian scientific journals
- in the digital library SFX (*university library system*) fully accessible to the University of Naples "Federico II"
- the title "Frontiera ORL" is included in the ACNP (*Periodicals Archive National Collective*)

is included:



Possibile correlazione tra carenza di mucina nella saliva e cancro del cavo orale. Da una analisi di particolari abitudini alimentari in paesi del subcontinente asiatico una nuova ipotesi di lavoro

*Possible link between the lack of mucin in saliva and cancer of the mouth.
From an analysis of special dietary habits in asian countries
subcontinent a new theory of work*

R. Menicagli, M. Duca

Istituti Clinici di Perfezionamento, Ospedale Buzzi, Milano

Abstract

L'incidenza dei tumori delle labbra e del cavo orale nel mondo presenta valori molto differenti a seconda delle varie aree geografiche. Nel nostro lavoro è stato analizzato tale valore per i paesi di India, Bangladesh, Pakistan e Nuova Guinea, i cui indici risultano molto più alti rispetto ad esempio di due altre nazioni asiatiche come Cina e Giappone. Nei primi paesi è poi estremamente rilevante il numero dei casi che colpisce la popolazione al di sotto dei 45 anni, numero che tra l'altro aumenta ogni anno.

Questi dati, in assenza di precisi fattori genetici predisponenti, inducono a pensare che i processi di cancerogenesi in queste nazioni, possano essere, ad esempio, frutto di particolari abitudini alimentari, come la quotidiana masticazione del betel. Fino ad ora sono stati indagati i vari componenti del betel al fine di identificarne i loro possibili ruoli nei meccanismi di formazione dei tumori del cavo orale. In alternativa a ciò nel nostro lavoro abbiamo studiato gli effetti che i tannini, presenti in grossa quantità nel betel, hanno sulla saliva ed in particolare sulla sua frazione proteica contenente la "Mucina", una proteina glicosilata con importanti funzioni biologiche. Tale interazione è stata verificata dopo che, aggiunte determinate concentrazioni di tannino nella saliva prelevata da volontari, si è ottenuta la completa precipitazione di tutte le proteine. In questo caso, secondo la nostra simulazione, la mucosa orale si trova, durante il periodo di masticazione del betel, del tutto priva della sua principale difesa biologica.

Introduzione

I dati pubblicati dalla IARC e riportati in "Globocan 2012" relativamente ai tumori del cavo orale mostrano valori di incidenza ASR "Age Standardization Rate" molto elevati per alcuni paesi del continente Subasiatico come India – Pakistan – Nuova Guinea e Bangladesh.

Abstract

The incidence of cancers of the lip and oral cavity in the world has very different values depending on the different geographical areas. In our work, this value has been analyzed for the countries of India, Bangladesh, Pakistan and New Guinea, whose indices are very higher than for example with two other Asian nations such as China and Japan. In the first countries is extremely important then the number of cases that affects the population under the age of 45, which by the way the number is increasing every year.

These data, in the absence of precise genetic predisposing factors, may suggest that the processes of carcinogenesis in these countries can be, for example, the result of particular eating habits, such as daily chewing of betel. Up until now been investigated the various components of betel in order to identify their possible roles in the mechanisms of tumor formation in the oral cavity. As an alternative to that in our work we have studied the effects of tannins, which are present in large quantities in the betel have on saliva and in particular on its protein fraction containing the "mucin", a glycosylated protein with important biological functions. This interaction was verified after that, added certain concentration of tannin in the saliva taken from volunteers, was obtained the complete precipitation of all proteins. In this case, according to our simulation, the oral mucosa is, during the chewing of betel, completely devoid of its main biological defense.

Introduction

The data published by the IARC and in "Globocan 2012" in relation to oral cancer incidence values ASR show "Age Standardization Rate" very high for some countries on the asian subcontinent as India, Pakistan, Bangladesh and New Guinea.

Due to the high incidence of the disease and the increasing number of new cases in the youngest segment of the popula-

■ Indirizzo per corrispondenza / Address for correspondence: R. Menicagli – Istituti Clinici di Perfezionamento "Ospedale Buzzi" – Milano.
E-mail: menicagli@libero.it; massimoduca1@gmail.com



A causa dell'alta incidenza della patologia e del numero sempre maggiore di nuovi casi nella fascia più giovane della popolazione, le Istituzioni Sanitarie, in molti paesi, hanno lanciato l'allarme sul consumo del *betel* che sembra essere, secondo molti ricercatori, la causa principale di tale fenomeno. In Nuova Guinea è stata persino varata una legge che ne proibisce il consumo (1), ma con scarso successo tra la popolazione. In questa nazione si stima infatti che ogni anno 25.000 persone muoiano per tumori del cavo orale e che 10.000 siano i nuovi casi previsti. A Taiwan inoltre il carcinoma del cavo orale è la prima causa di morte tra i giovani maschi di età compresa tra i 25 e i 44 anni (2). Ora, si potrebbe pensare che il consumo elevato di betel presso queste popolazioni corrisponda a quello di tabacco e alcool nel mondo occidentale, ma non è così. Non si parla infatti di abitudine voluttuaria quanto di un vero e proprio rito che affonda le sue radici a più di duemila anni fa.

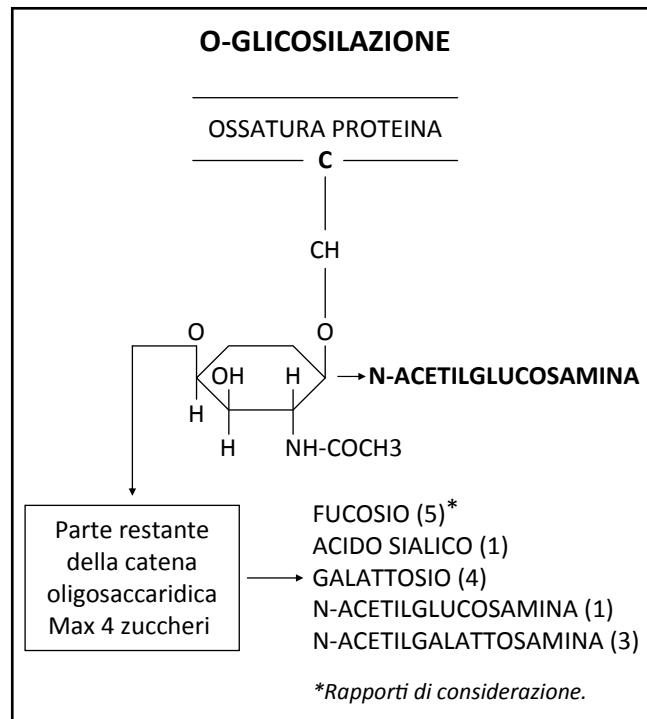
Si stima che in queste zone siano all'incirca tra i 200 e i 300 milioni i consumatori abituali che masticano il betel (3) e oltre un miliardo in tutto il mondo. Il betel è una miscela di prodotti, essenzialmente formati da una foglia della pianta del pepe (betel), da cui, impropriamente il nome del bolo alimentare, che ricopre il componente principale, ovvero il seme di una palma chiamata *Areca Catechu*. Questo seme viene tagliato a scaglie e messo dentro la foglia con l'aggiunta o meno di altri elementi vegetali e/o minerali. Per completezza di informazione, in tutto il continente subasiatico si fa uso di betel con o senza aggiunta di *calce spenta*, *tabacco*, *chiodi di garofano*, etc. (4), ma la masticazione riguarda essenzialmente il cuore di questo impasto cioè il seme di areca catechu. Questo seme è notevolmente ricco in tannini, (20-35%) (3), flavonoidi del tipo delle catechine ed alcune sostanze alcaloidi come l'arecolina. Di quest'ultima sono noti gli effetti sul sistema nervoso centrale: euforia, similanoressia, tolleranza alla fatica e, non ultimo la facilitazione ad ingerire cibi non sempre molto appetibili, grazie alla copiosa salivazione, stimolata dalle sostanze alcaloidi. A proposito di quest'ultima proprietà del betel, seppur non in tema con lo scopo del nostro lavoro, vogliamo ricordare che per facilitare l'ingestione del cibo, in alcuni paesi africani si fa uso invece di "PIRI-PIRI" un vegetale del genere del peperoncino, ma con un indice di piccantezza anche 30 volte superiore e che provoca una ipersecrezione di succhi gastrici. Non è un caso quindi se in paesi come Malawi, Uganda, Kenia si hanno indici ASR elevatissimi per il cancro esofageo. Questi dati e le osservazioni sulle abitudini alimentari dovrebbero stimolare sempre più la Ricerca Epidemiologica, per identificare con la massima certezza possibile, gli alimenti considerati pericolosi ed isolare in essi i principi attivi responsabili dei processi di formazione tumorale. Comunque gli effetti globali del Betel, precedentemente enunciati, già da soli spiegherebbero il suo abbondante uso, proprio tra gli strati più poveri della popolazione. La letteratura scientifica ha da molto tempo preso in esame, praticamente tutti i componenti chimici del betel per cercare di capire il loro ruolo nei

tion, Health Institutions, in many countries, have sounded the alarm on the consumption of betel which seems to be, according to many researchers, the cause principal of this phenomenon. In New Guinea was even passed a law that prohibits the consumption (1), but with little success among the population. In this country it is estimated that each year 25,000 people die from oral cancer and 10,000 new cases are expected in new every year. In Taiwan also carcinoma of the oral cavity is the leading cause of death among young males aged between 25 and 44 years (2). Now, you might think that the high consumption of betel at these populations corresponds to that of tobacco and alcohol in the western world, but it is not. No one speaks of 'lifestyle habit as a real ritual which has its roots in more than two thousand years ago.

It is estimated that these areas are roughly between 200 and 300 million regular consumers who chew betel nut (3) and over a billion worldwide. The betel is a mixture of products, essentially formed by a leaf of the plant of pepper (betel), from which, improperly the name of the food bolus, which covers the main component, or the seed of a palm called Areca catechu. This seed is cut into flakes and put inside the leaf with the addition or not of other plant elements and/or minerals. For completeness of information, all over the asian subcontinent use is made of betel with or without the addition of slaked lime, tobacco, cloves etc (4), but chewing is essentially the heart of this mixture that is the seed of Areca catechu. This seed is remarkably rich in tannins, (20-35%) (3), amount of certain of flavonoids as catechins and some substances alkaloids such as arecoline. The latter are known effects on the central nervous system: euphoria, similanoressia, tolerance to fatigue and, last but not least the facilitation to ingest foods not always very attractive thanks to the copious salivation, stimulated by the alkaloid substances. About this property betel, though not in keeping with the purpose of our work, we should remember that in order to facilitate the ingestion of food, in many African countries is abitual to use "piri-piri" a plant of the genus chili, but with an index of hotness even 30 times higher and that causes a hypersecretion of gastric juices. It is no coincidence then if in countries such as Malawi, Uganda, Kenya will have very high ASR indices for esophageal cancer. These data and observations on the feeding habits should encourage more and more Epidemiological Research, to identify with the greatest possible certainty, foods considered dangerous and they isolate the active principles responsible for the processes of tumor formation. However, the overall effects of Bethel, described previously, already alone would explain his abundant use, just between the poorer strata of the population. The scientific literature has long been considered, virtually all of the chemical components of betel to try to understand their role in the mechanisms of carcinogenesis of the lips and oral cavity. Extremely interesting, in this regard, is the IARC monograph (4) recently published. Other studies, while not directly dealing with the consequences of betel cancer of the oral cavity, examine the relationship between the qualitative and quantitative alteration of mucin secreted in the saliva and the occurrence of these neoplasms (5, 6, 12). The mucin of saliva is a glycosylated protein (14) with what you want to say a



meccanismi di cancerogenesi delle labbra e del cavo orale. Estremamente interessante, a questo proposito, è la monografia IARC (4) recentemente pubblicata. Altri studi, pur non occupandosi direttamente delle conseguenze del betel sul cancro del cavo orale, prendono in esame la relazione tra l'alterazione quali-quantitativa della mucina secreta con la saliva e l'insorgenza di tali neoplasie (5, 6, 12). La mucina della saliva è una proteina glicosilata (14): con ciò si intende affermare una struttura polipeptidica che presenta legami glicosidici con gruppi oligo-polisaccaridici, per N od O sostituzione, come da figura 1.



Il processo di glicosilazione delle mucine salivari, che inizia nel reticolo endoplasmatico e finisce nell'apparato del Golgi, è una reazione di O-sostituzione.

La glicosilazione ha un ruolo fondamentale nella funzione della proteina in quanto:

- a) è modificata la struttura chimico-fisica,
- b) si ha la protezione dei siti proteici,
- c) si creano "loci" di riconoscimento molecolare
- d) la catena saccaridica conferisce alla proteina una superficie idrofilica molto elastica.

Quando il processo di glicosilazione (7, 13) avviene in condizioni di normalità, le mucine prodotte conferiscono alla saliva il tipico aspetto vischioso proprio delle sostanze lubrificanti. In questo modo essa si stratifica, uniformemente, sul cavo orale permettendo una efficace protezione della mucosa da differenti agenti tossici siano essi chimici-fisici o biologici. Facilita la prima fase della deglutizione del bolo alimentare e, per effetto del suo elevato potere lubrificante, riduce l'attrito tra le corde vocali permettendo una regolare fonazione.

È chiaro dunque che nell'insorgenza delle neoplasie del cavo orale non è banale preoccuparsi di chiarire le conseguenze che possono derivare da una alterazione della struttura e della quantità della mucina prodotta nella saliva, come può accadere in presenza di agenti chimici del

polypeptide structure that presents glycosidic bonds with oligo - polysaccharide - groups, N or O substitution, as shown in figure 1.

The process of glycosylation of salivary mucins, which begins and ends in the endoplasmic reticulum in the Golgi apparatus, is a reaction of O-substitution.

Glycosylation has a fundamental role in the function of the protein as:

- a. the change of the chemical and physical structure,
- b. protection of sites protein,
- c. generation of the "loci" of molecular recognition
- d. the saccharide chain confers on the protein surface hydrophilic a layer with a structure very elastic.

When the process of glycosylation (7, 13) takes place in normal conditions, mucins produced give the saliva the typical appearance of its viscous lubricating substances. In this way it is stratified, uniformly, the oral cavity, thus ensuring effective protection of the mucosa by different toxic agents whether they are chemical-physical or biological. Facilitates the first phase of swallowing, the bolus of food and, due to its high lubricity, reduces the friction between the vocal cords allowing a regular phonation.

It's clear, therefore, that the onset of cancer of the oral cavity is not trivial to worry about clarify the consequences that may result from an alteration of the structure and the amount of mucin produced in the saliva, as can occur in the presence of chemical agents like polyphenols or tannins whose structure does suggest possible interactions with proteins.

Materials and methods

Are shown in Table 1, the data provided by the IARC (source: GLOBOCAN 2012) (7) on the indices of incidence ASR for males and females, relative to cancers of the lip and oral cavity for India, New Guinea, Pakistan, and Bangladesh, for comparison, those of Japan and China.

In table 2 instead show the number of cases for males and females, with respect to age of onset of cancer (<65 years -> 65 years).

As regards the experimental part were collected six samples of whole saliva obtained in the time range of 25' with chewing gum (sugar-free) from as many volunteers. The chewing time than 25 minutes is similar to that used by consumers betel. The data of the literature (6) also report different times of chewing and this is in connection with the numerous types of food bolus used and the circumstances of use. For our experiment on the saliva, were used two different types of tannin of vegetable origin commercially used for vinification supplied by the company "DAL CIN" Milan:

- a - TOP TAN SR (*Vitis vinifera*) average power tannic
- b - TANNINI Q (*Quercus spp.*) high power tannic

With these two types of tannin were prepared two aqueous solutions respectively having the concentration of 5g / L and 10 g / L. Subsequently, on six samples of saliva, have been investigated through the use of "sticks test", normally used for the examination of the urine, the biochemical values for the following parameters Leucocytes, Specific Gravity, pH, Glucose, Nitrite, proteins, ketones, urobilinogen, bilirubin, blood. The sticks we adopted were as follows: UROSCAN (ROCHE)



tipo polifenoli o dei tannini la cui struttura fa ipotizzare possibili interazioni con le proteine.

Materiali e metodi

Vengono riportati in tabella 1 i dati forniti dallo IARC (fonte GLOBOCAN 2012) (7) riguardanti gli indici di incidenza ASR, per maschi e femmine, relativi ai tumori delle labbra e del cavo orale per India, Nuova Guinea, Pakistan, Bangladesh e, per confronto, quelli di Giappone e Cina.

PAESE/COUNTRY	M	F
INDIA	10,1	4,3
PAKISTAN	10,5	9,1
BANGLADESH	13,0	5,9
NUOVA GUINEA	30,3	21,3
CHINA	1,6	0,6
JAPAN	3,9	2,0

Tabella 1: INDICE ASR/ρ

Table 1: CONTENTS ASR/ρ

In tabella 2 invece sono riportati il numero dei casi, per maschi e femmine, relativamente all'età di insorgenza della neoplasia (< 65 anni - > 65 anni).

PAESE/COUNTRY	AGE < 65		AGE > 65	
	M	F	M	F
INDIA	39644	16058	14198	7103
PAKISTAN	5464	4425	1604	1268
BANGLADESH	4600	2575	252	855
NUOVA GUINEA	341	367	186	108
GIAPPONE	2033	886	2848	2539
ITALIA	118	508	1180	1016

Tabella 2: N° CASI/ETÀ

Table 2: No. CASES/AGE

Per quanto riguarda invece la parte sperimentale sono stati raccolti sei campioni di saliva intera ottenuti nell'intervallo di tempo di 25' con masticazione di chewingum (sugar-free) da parte di altrettanti volontari. Il tempo di masticazione di 25 minuti è simile a quello impiegato dai consumatori di betel. I dati della letteratura (6) riportano anche tempi differenti di masticazione e ciò è in relazione con i numerosi i tipi di bolo alimentare adoperati e dalle circostanze di impiego. Per il nostro esperimento sulla saliva, sono stati adoperati due diversi tipi di tannino di origine vegetale commercialmente usati per la vinificazione forniti dalla ditta "DAL CIN" di Milano:

- a – TOP TAN SR (VITIS VINIFERA) medio potere tannico
- b – TANNINI Q (QUERCUS ssp.) alto potere tannico

and UROFLET SB (MENARINI). The values are determined by direct visual reading, in the manner prescribed by the supplier and method for visual comparison of color variation on the reference scale. The readings for each sample were two, one for each stick and with double observer.

Results and discussion

We analyzed the incidence values provided by the last report of the IARC, GLOBOCAN source 2012, in relation to cancers of the lip and oral cavity assembling in Table 1, those relating to INDIA, PAKISTAN, BANGLADESH and NEW GUINEA. ASR indices were compared for tumors of the oral cavity and lips with those of CHINA and JAPAN. We can immediately see how the ASR index of the first four nations are much higher, regardless of age and sex; in particular, values very high among women, are reported for the NEW GUINEA, where the ASR index is 21.3 versus 30.3 for females than males. In this country, in fact, government sources denounce almost indiscriminate habit of betel consumption for both sexes.

Table 2 shows the values for the number of total cases for different age groups. The comparison, this time, it was done with the ITALY and JAPAN to demonstrate how geographically distant from each other and with different ethnic groups, ITALY and JAPAN fact, carcinoma of the oral cavity arise, mainly, in a segment of the population strongly older, in agreement with literature data. Table 2 shows clearly that this is not the case when factors intervene and special costumes as the consumption of betel. Let us add that these data speak for themselves, then do not take into account the dramatic increase expected by health authorities for the next few years. We still remember the case of countries like TAIWAN and NEW GUINEA. This alarming phenomenon has led many researchers around the world to focus their attention solely on the betel and its components.

Unlike many works reported in the literature that have focused mainly on the possible carcinogenic properties of Arecolina and Flavonoids, in our work, we have taken a different path that does not research it much any carcinogenic properties of any compound of betel, because, rather the effect of tannins present in high concentration in the seed of *Areca catechu*, interacting with saliva, it is not altered in part or in its essential structure and its quality, mainly by reacting with the proteins contained in it.

And in fact the prerogative of tannin, because of its chemical and physical characteristics, to precipitate the protein fraction of saliva and, with it, the mucin, thus depriving the mouth of its most important natural defense. To make the demonstration took six samples of saliva obtained from healthy volunteers and those we have, first of all, given the values for the following parameters: Leukocytes - Specific Gravity - pH - Glucose - Nitrite - Protein - Ketone - Urobilinogen - Bilirubin - blood. For their evaluation we used common sticks for urinalysis referring to the scale of values reported by the manufacturers on the basis of color changes after 60 seconds from immersion in saliva. The results are shown in Table 3.

In the first column, next to the sample number, indicates the volume in cc of saliva collected in 25 minutes. The use of urine sticks for the determination of some parameters in dis-



Con questi due tipi di tannino sono state preparate due soluzioni acquose rispettivamente aventi la concentrazione di 5g/L e 10 g/L. Successivamente, sui sei campioni di saliva, sono stati ricercati, mediante l'uso di "sticks test", normalmente impiegati per l'esame delle urine, i valori biochimici per i seguenti parametri: *Leucociti, Peso Specifico, pH, Glucosio, Nitriti, Proteine, Corpi Chettonici, Urobilinogeno, Bilirubina, Sangue.* Gli sticks da noi adottati sono stati i seguenti: UROSCAN ROCHE e UROFLET SB MENARINI. I valori sono stati rilevati per lettura visiva diretta, secondo le modalità prescritte dalla ditta fornitrice e con metodo di confronto visivo per variazione di colore, sulla scala di riferimento. Le letture per ogni campione sono state due, una per ogni stick e con doppio osservatore.

Risultati e discussione

Sono stati analizzati i valori di incidenza forniti dall'ultimo rapporto dello IARC, fonte GLOBOCAN 2012, relativamente ai tumori delle labbra e del cavo orale assemblando nella tabella 1 quelli relativi a INDIA, PAKISTAN, BANGLADESH e NUOVA GUINEA. Gli indici ASR sono stati confrontati per le patologie tumorali del cavo orale e delle labbra con quelli di CINA e GIAPPONE. Possiamo subito notare come gli indici ASR delle prime quattro nazioni, siano molto più alti, indipendentemente dalle fasce di età e dal sesso; in particolare, valori molto elevati tra le donne, vengono riportati per la NUOVA GUINEA, dove l'indice ASR è di 21,3 per le femmine contro il 30,3 dei maschi. In questo paese, infatti, fonti governative denunciano un'abitudine praticamente indiscriminata al consumo di betel per entrambi i sessi.

In tabella 2 sono riportati i valori relativi al numero dei casi totali distinti per fasce d'età. Il confronto, questa volta, è stato fatto con il GIAPPONE e l'ITALIA per dimostrare come in aree geografiche distanti tra loro e con etnie diverse, GIAPPONE e ITALIA appunto, il carcinoma del cavo orale insorga, prevalentemente, in una fascia di popolazione decisamente più anziana, in accordo con i dati di letteratura. Dalla tabella 2 emerge evidentemente che ciò non avviene quando intervengono fattori e costumi particolari come il consumo di betel. Aggiungiamo che questi dati, di per sé eloquenti, non tengono poi conto dell'incremento drammatico previsto dalle autorità sanitarie per i prossimi anni. Ricordiamo ancora i casi di paesi come TAIWAN e NUOVA GUINEA. Questo allarmante fenomeno ha indotto molti ricercatori, in tutto il mondo, a concentrare la propria attenzione unicamente sul betel e sui suoi componenti.

A differenza dei moltissimi lavori riportati dalla letteratura che si sono focalizzati, principalmente, sulle possibili proprietà cancerogene dell'Arecolina e dei Flavonoidi, nel nostro lavoro, abbiamo intrapreso una via differente che ricercasse non tanto eventuali proprietà cancerogene di qualsivoglia composto del betel, quanto, piuttosto l'effetto dei tannini che presenti in forte concentrazione nel seme di Areca Catechu, interagendo con la saliva, ne modificassero in modo parziale o sostanziale la sua struttura e la sua qualità, principalmente reagendo con le proteine in essa contenute.

eases of the oral cavity has been documented in the literature (9) only once and for purposes odontostomatological; is a work in press (10), we have undertaken to verify their actual use as a prescreening ear nose and throat diseases in particular.

The analysis carried out on six samples show values essentially normal, although, it should be pointed out that the comparison is made with a mean necessarily approximate, as derived from numerous and sometimes very different values given for these parameters from the literature (13).

The only sample which gave values altered, according to these parameters, it was the number 3:

- a. Leukocytes > 100 (WBC/ μ l)*
- b. Protein > 100 (mg/100ml)*
- c. Blood 10 (RBC/ μ l)*
- d. + Nitrite.*

This framework suggesting a probable inflammation of the oral cavity. Pharyngoscopy and in fact, showed a subacute gingivitis and pharyngitis.

To all these samples of saliva were added, see Table 4, aqueous solutions of the two types of tannin in different astringent, meaning by that term of character wine, the property more or less marked sequester protein fractions and / or the like.

Aqueous solutions of tannin added to samples ranging from a concentration in saliva from a minimum of 200mg/L to a maximum of about 1g/L. The possible mechanism of precipitation of the protein fraction from part of the tannins and then also of those contained in the betel, is shown in Figure 5 and involves the formation of bonds of ionic type and electrostatic type. In practice the "seizure" of the mucin by the tannins is because it is very rich in the amino acid proline and this involves chemically, the formation of an aggregate very stable, and insoluble in water, following the formation of bonds of the -OH groups, present in tannins, with the oxygen of the bond chetoimide-CO-NH-peptide group of proline as depicted in Figure 2.

As can be seen in Table 4, in our experiments, we obtained the precipitation of the whole protein fraction at a concentration of tannins UVA TAN BO equal to 300 mg/L and 250 mg/L for UVATAN H that the compound is in fact a greater astringent. In this way, we simulated the harmful effects of chewing betel saliva following a strategy of our own survey that has no precedent. Now precipitating tested the effect of tannins on mucin bother to identify them for the minimum values of concentration were the most expressive possible to those that have them for chewing betel. We then documented the mean concentration of tannins in the seeds of Areca catechu and found that it varies from a low of 20 to a maximum of 35% by weight (4, 11). In the preparation of betel nut are wrapped in the leaves of the plant some pepper flakes for Areca seed weighs about 5 grams corresponding roughly to half the seed and therefore, in principle, for an average amount of tannin present in the bolus during chewing of betel about 1.5 gr. But how much saliva is produced during the chewing of betel and other substances which can interfere with it? And 'well-known fact that in betel are cholinergic substances that are released during chewing, and that are able to induce a strong salivation, therefore making reference to 25 minutes of chewing the chewing gum of our volunteers we can estimate that, at the



È infatti una prerogativa del tannino, date le sue caratteristiche chimico-fisiche, quella di precipitare la frazione proteica della saliva e, con essa, la mucina, privando così il cavo orale della sua più importante difesa naturale. Per farne la dimostrazione pratica abbiamo preso sei campioni di saliva ottenuti da volontari sani e su questi abbiamo, per prima cosa, determinato i valori relativi ai seguenti parametri: *Leucociti – Peso Specifico – pH – Glucosio – Nitriti – Proteine – Corpi Chetonici – Urobilinogeno – Bilirubina – Sangue*. Per la loro valutazione ci siamo serviti di comuni sticks per l'esame delle urine facendo riferimento alla scala di valori riportata dai produttori sulla base delle variazioni di colore dopo 60 secondi dall'immersione nella saliva. I risultati sono espressi in tabella 3.

CAMPIONE SAMPLE N°/cc	LEUCOCITI LEUKOCYTES WBC/ μ l	PESO SPECIFICO SPECIFIC WEIGIT	pH	GLUCOSIO GLUCOSE mg/100ml	NITRITI NITRITES +/-	PROTEINE PROTEIN mg/100ml	KETONI KETONES	UROBIL mg/100ml	BILIRUBINA BILIRUBIN mg/100	SANGUE BLOOD ml-RBC/ μ l
1 14cc	75	1,02	7	A	Pos.	>30<50	A	A	A	A
2 15cc	75	1,02	6,5	A	Pos.	>30<50	A	A	A	A
3 15cc	100	1,02	6	A	Pos.	100	A	A	A	10
4 18cc	75	1,01	7-8	A	Pos.	>30<50	A	A	A	A
5 18cc	100	1,02	6	A	Pos.	>50-100	A	A	A	A
6 12cc	50	1,02	6,5	A	Pos.	>30<50	A	A	A	A

Tabella 3: PROVA STICKS (A=Assente)

Table 3: Test Sticks (A=Absent)

Nella prima colonna, accanto al numero del campione, è indicato il volume in cc della saliva raccolta in 25 minuti. L'uso degli sticks per le urine nella determinazione di alcuni parametri nelle malattie del cavo orale è stato documentato in letteratura (9) solo una volta e per fini odontostomatologici; è in press un lavoro (10), da noi intrapreso, per verificare il loro reale utilizzo come prescrenening in particolari patologie otorinolaringoiatriche.

Le analisi effettuate sui sei campioni mostrano valori, sostanzialmente, nella norma, anche se, occorre precisare, che il confronto viene fatto con una media, necessariamente approssimata, poiché ricavata da numerosi, e alcune volte molto diversi, valori forniti per tali parametri dalla letteratura (13).

Il solo campione che dato valori alterati, secondo tali parametri, è stato il numero 3:

- a) Leucociti >100 (WBC/micL)
- b) Proteine >100 (mg/100ml)
- c) Sangue 10 (RBC/micL)
- d) Positività ai Nitriti.

Tale quadro prospetterebbe un probabile processo infiammatorio del cavo orale, ed infatti l'orofaringoscopia, mostrava una gengivite e una faringite subacuta.

A tutti questi campioni di saliva sono stati aggiunti, vedi tabella 4, soluzioni acquose di due tipi di tannino a diverso potere astringente, intendendo con tale termine di carattere enologico, la proprietà più o meno marcata di sequestrare frazioni proteiche e/o similari.

same time, chewing betel produce at least a 50-60cc of saliva, an amount much higher 'although, paradoxically, the habitual consumer of this particular "cud" accusation dry mouth. Taking into account the above values we can assume, without violate too much from reality, a salivary tannin concentration of 15-20 g/L. Even wanting to halve this concentration value for the possible presence in the bolus of basic substances such as those derived from the crushing of shells, which, among other things do not always part of the preparation habitual betel, you have, however, concentrations of tannins 'order of 8-10 g/L. The figure, the result of these extrapolations and that, at first sight, it seems high is certainly very close to reality. Indeed, in addition to the experimental data in the literature, we may collect, for example, video testimonials and more that show

the damage caused by the constant chewing of betel mucous membranes of the oral cavity that appear pigmented an intense red-brown color and language that looks very edematous. They are joined by extreme dryness of the mouth and throat tightness, while chewing Finally note is typical of these countries on the walls and sidewalks of the streets as many reddish spots of blood splashes in reality corresponding to spit after chewing. Returning to the 8-10gr/l we assumed, by default, is in any case, a value of tannins greater than 22 times compared to the concentration of 312mg/l in UVA TAN BO and 30 times in the UVA TAN H that allowed in our simulation complete precipitation of the protein fraction of saliva. In the photo attached, we wanted to show the steps for our experimentation.

The photo shows the complete precipitation of the protein fraction and particle after 2 minutes after addition of tannin in saliva. Note that the supernatant, albeit at low concentrations of tannin used, it remains slightly colored red-brown. The precipitation of the protein fraction, as shown in table 4, is total and involves not only the mucin, but also, for example, the alpha amylase, lactoferrin and also the immunoglobulins present in the saliva. This photo is for us extremely indicative of the fact that the daily chewing of betel lasted for years without the oral cavity of its natural defenses. This explains, according to data reported in the literature appeared in 0.5% of the consumers of betel in its various configurations of a submucosal fibrosis of the oral cavity of which 5% has already tissue abnormalities (atypia) which may arise from carcinomas cell carcinoma. There is no shortage widespread precancerous



CAMPIONE SAMPLE	CONC. SOLUZIONE TANNINI CONC. SOLUTION GR/L	CONC. INSAL TAN. SALIV mg/l	LEUCOCITI LEUKOCYTES Per μ l	PESO SPECIFICO SPECIFIC WEIGHT	pH	GLUCOSIO NITRITI GLUCOSE NITRITES mg/100ml	PROTEINE KETO PROTEIN KETONES mg/100ml	UROBIL BIL mg/100ml	SANGUE BLOOD
1**	1,5cc 10gr/l	967	A	1,02	5	A POS.	AA	AA	A
2**	0,7cc 10gr/l	445	A	1,02	5	A POS.	AA	AA	A
3**	1cc 5gr/l	312	A	1,02	5,5	A POS.	AA	AA	+
4**	0,8cc 5gr/l	212	A	1,01	6	A POS.	AA	AA	A
5**	0,5cc 5gr/l	135	A	1,01	5	A POS.	AA	AA	A
6**	0,5cc 5gr/l	200	A	1,01	5,5	A POS.	AA	AA	A

Tabella 4: Sperimentazione col Tannino (A=Assente)

Table 4: Experimentation with Tannin (A=Absent)

Le soluzioni acquose di tannino aggiunte ai campioni variano da una concentrazione in saliva da un minimo di 200mg/L a un massimo di circa 1gr/L. Il possibile meccanismo di precipitazione della frazione proteica da parte dei tannini e quindi di quelli contenuti anche nel betel, viene mostrato in figura 5 e chiama in causa il formarsi di legami di tipo ionico e di tipo elettrostatico. In pratica il “sequestro” della mucina da parte dei tannini avviene perché essa è molto ricca dell’aminoacido *Prolina* e ciò comporta chimicamente, il formarsi di un aggregato molto stabile, ed insolubile in acqua, a seguito della formazione di legami dei gruppi OH-, presenti nei tannini, con l’ossigeno del legame chetoimide -CO-NH- peptidico della prolina come rappresentato nella figura 2.

Come si può vedere nella tabella 4, nella nostra sperimentazione, abbiamo ottenuto la precipitazione dell’intera frazione proteica per una concentrazione di tan-

leukoplakia as that in time will turn into cancers of the mouth and lips.

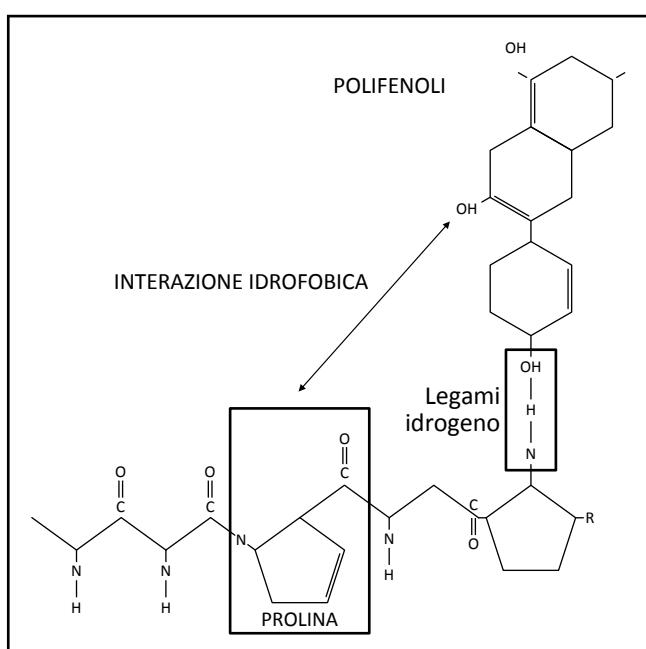
These events, the hypotheses of the study and the data that they endorse that in some cases confirm them, are in full agreement with our work because they show that due to the depletion of the protein fraction of saliva, some components of the betel have "green light" in promote the processes of carcinogenesis directly on the mucosa no longer protected.

Conclusions

As we have described, and then analyzed experimentally demonstrated, does not tell us clearly what or what are the compounds directly responsible for the onset of cancer of the lips and oral cavity. May be, metabolites of the type of "nitrosamines" derived from the degradation dell'arecolina, or the "active oxygen" formed in the reaction between the basic substances of betel and flavonoid-type compounds such as catechins, which are present in good quantity, (5 - 10%) in the seed of Areca catechu.

In our work, however, due to the experimental simulation that we have described above, it has been possible to demonstrate clearly, as the tannins present in large quantities in the betel, are able to plunge the entire protein fraction present in the saliva, depriving the mucous membranes of oral cavity of its more effective defense.

At this point, however, we believe that the results obtained by us at the outset, should be corroborated by experiments on the "field", that is, starting from the values of concentration of tannin and salivary flow directly taken on people during their chewing betel. To better understand the real issues that result from the use of these people for chewing of betel, as well for the verification of the correctness of our estimates for the amount and manner of this assumption, we decided to include in the text a video made in India.



nini UVA TAN BO pari a 300mg/L e a 250mg/L per UVATAN H che è infatti il composto a maggiore potere astringente. In questo modo abbiamo simulato gli ef-



fetti dannosi della masticazione del betel sulla saliva seguendo una nostra personale strategia di indagine che non ha precedenti. Ora verificato l'effetto precipitante dei tannini sulla mucina ci siamo preoccupati di identificare per essi dei valori minimi di concentrazione che fossero il più possibili espressivi a quelli che si hanno per essi nella masticazione del betel. Ci siamo allora documentati sulla concentrazione media dei tannini nei semi di Areca Catechu e abbiamo trovato che essa varia da un minimo del 20 a un massimo del 35% in peso (4, 11). Nella preparazione del betel vengono avvolte nelle foglie della pianta del pepe alcune scaglie del seme di Areca per un peso di circa 5gr corrispondente, grosso modo, a metà seme e quindi, in linea teorica, ad una quantità media di tannino presente nel bolo durante la masticazione del betel di circa 1,5gr. Ma quanta saliva viene prodotta durante la masticazione del betel e quali altre sostanze possono interferire con essa? È risaputo, infatti che nel betel si trovano sostanze colinergiche che si liberano durante la masticazione e che sono in grado di indurre una forte salivazione, pertanto facendo riferimento ai 25 minuti di masticazione del chewingum dei nostri volontari possiamo stimare che, nello stesso tempo, un masticatore di betel produca almeno 50-60cc di saliva, una quantità decisamente elevata, anche se paradossalmente, il consumatore abituale di questo particolare "bolo alimentare" accusa secchezza delle fauci. Tenendo conto dei valori sopra citati possiamo ipotizzare, senza scostarci troppo dalla realtà, una concentrazione salivare di tannini di 15-20 gr/L. Anche volendo dimezzare questo valore di concentrazione per l'eventuale presenza nel bolo di sostanze basiche come quelle derivate dalla frantumazione di conchiglie, che, tra l'altro non sempre fanno parte della preparazione abituale di betel, si hanno, comunque, concentrazioni di tannini dell'ordine di 8-10 gr/L. Il dato, frutto di queste estrapolazioni e che, in prima analisi, sembra elevato è certamente molto vicino alla realtà. Infatti, oltre ai dati sperimentali, in letteratura, si possono raccogliere, per esempio, testimonianze video e altro ancora che dimostrano i danni provocati dalla continua masticazione del betel sulle mucose del cavo orale che appaiono pigmentate di un colore rosso-bruno intenso e sulla lingua che appare molto edematosa. Ad essi si aggiungono un'estrema secchezza delle fauci e senso di costrizione alla gola, durante la masticazione. Infine è tipico di questi paesi notare sui muri e sui marciapiedi delle strade moltissime macchie rossastre come da schizzi di sangue in realtà corrispondenti agli sputi dopo la masticazione. Tornando agli 8 -10gr/L da noi ipotizzati, per difetto, risulta in ogni caso, un valore di tannini maggiore di 22 volte rispetto alla concentrazione di 312mg/L in UVA TAN BO e di 30 volte in UVA TAN H che ha permesso nella nostra simulazione la completa precipitazione della frazione proteica della saliva. Nelle foto in allegato abbiamo voluto mostrare i passaggi relativi alla nostra sperimentazione.

La foto 1 mostra la completa precipitazione della frazione proteica e corpuscolare dopo 2 minuti dall'aggiunta di tannino nella saliva.



Foto 1

Da notare che il surattante, seppure a basse concentrazioni di tannino impiegato, rimane leggermente colorato di rosso-bruno. La precipitazione della frazione proteica, come dimostrato in tabella 4, è totale e non coinvolge solo la mucina, ma anche, per esempio, l'alfa amilasi, la lattoferrina ed anche le immunoglobuline presenti nella saliva. Questo dato è per noi estremamente indicativo del fatto che la quotidiana masticazione del betel protratta per anni privi il cavo orale delle sue difese naturali. Si spiega così, secondo i dati riportati in letteratura la comparsa nello 0,5% dei consumatori di betel nelle sue varie composizioni di una fibrosi sottomucosa del cavo orale di cui il 5% presenta già delle anomalie tissutali (atipie) da cui potranno insorgere carcinomi a cellule squamose. Non mancano diffuse precancerosi come le leucoplacie che nel tempo si trasformeranno in carcinomi della bocca e delle labbra.

Questi eventi, le ipotesi di studio che li avallano e i dati che in alcuni casi li confermano, sono in pieno accordo con il nostro lavoro perché dimostrano che in seguito alla deplezione della frazione proteica della saliva, alcuni componenti del betel hanno "via libera" nel promuovere i processi di cancerogenesi direttamente su una mucosa non più protetta.

Conclusioni

Quanto da noi descritto, dimostrato sperimentalmente e successivamente analizzato, non ci dice, evidentemente, quale o quali siano i composti direttamente responsabili dell'insorgenza dei tumori delle labbra e del cavo orale. Potrebbero essere, metaboliti del tipo delle "nitrosammine" derivate dalla degradazione dell'arecolina, oppure l'"ossigeno attivo" formatosi nella reazione tra le sostanze basiche del betel e composti di tipo flavonoide come le catechine, presenti in buona quantità, (5-10%) nel seme di Areca Catechu.

Nel nostro lavoro, invece, grazie alla simulazione sperimentale che abbiamo sopra descritto, è stato possibile dimostrare chiaramente, come i tannini presenti in grosse quantità nel betel, siano in grado di far precipitare l'intera frazione proteica presente nella saliva, privando le mucose del cavo orale della sua più efficace difesa.

A questo punto riteniamo comunque che i risultati da noi ottenuti in via preliminare, debbano essere avvalorati da sperimentazioni sul "campo", partendo cioè da valori di concentrazione di tannino e di flussi salivari direttamente presi su persone durante la loro masticazione di betel.



Bibliografia - References

1. WORLD.NEWS.com. Papua New Guinea's battle over betel nut 2013.
2. Lian E.B . Progression of precancerous lesion in oral cancer, results based on Taiwan National Health Insurance Database Oral Oncol.2013 May 49(5) 427-30.
3. Istituto Superiore di Sanità—SMART DRUGS seconda edizione 2003.
4. WHO-Monographs IARC 2003: Betel-Quid and Areca-Nut-Chewing.
5. Dziemianczyk et all. Evaluation of secretory mucin concentration of patients with squamous cell carcinoma of oral cavity Rocz.Akad.Med.Biolomst 2005;50:334-8.
6. Bumm.P. Signification of human salivary and mucosa mucins HNO 1982, Nov 30(11) 414-9.
7. Loomis.R.E; Biochemical and Biophysical comparison of two mucins from human submandibular-sublingual saliva Arch. Biochem, Biophys.198 7; Nov 19-258(2), 452-64.
8. IARC GLOBOCAN 2012.
9. Yuuki.K. et all; Urinary paper test for evaluation of oral pathology.
10. Menicagli.R.; Duca.M; Using urinary sticks for prescreening in clinical assessments of oral pathology; in press.
11. De Pasquale et all. Farmacognosia;farmaci naturali,loro preparazioni ed impiego terapeutico Springer edit 2000.
12. Sipaul.F. What role of mucin have in laringeal squamous cancer? Eur. Arch. Otorhinolaringol. Aug. 268(8) 1109.
13. Humphrey.S.P.—A review of saliva,normal composition, flow and function J. Prosthet. Dent 2001, Feb.85(2) 162-9.
14. Shubert. A. Le modificazioni chimiche delle catene polipeptidiche: aspetti funzionali e molecolari Univ. Roma 2009.



dot² by ReSound

Un concentrato di tecnologia ed estetica in soli 1,38 gr
Provalo GRATUITAMENTE per 30 giorni e ASCOLTA la differenza!



ANGRI (SA): Via G. Matteotti, 18 - Tel: 081 948781
AVELLINO (AV): Via Chiesa Conservatorio, 36 - Tel: 0825 782694
CASERTA (CE): Via San Carlo, 119 - Tel: 0823 210444
CASORIA (NA): Via V. Ferrara, 10 - Tel: 081 7573181
NOLA (NA): Piazza M.C. Marcello, 9/10 - Tel: 081 5124884

POMIGLIANO D' ARCO (NA): Viale Terraciano, 152 - Tel: 081 3143504
SALERNO (SA): Via Matteo Rossi, 12 - Tel: 089 9951569
S. MARIA C.V. (CE): Via De Michele, 54 - Tel: 0823 898324
SAPRI (SA): Via Cagliari, 30 - Tel: 0973 391935

Living up to Life

Leica
MICROSYSTEMS



Leica M525 F20

La visione tridimensionale che ogni chirurgo da molto tempo sogna con una manegevolezza e un comfort „best-in-class“!

www.leica-microsystems.com

I nostri punti di forza
sono una garanzia
per i tuoi pazienti



CENTRO RICERCHE E STUDI AMPLIFON



www.amplifon.it

NUMERO GRATUITO
800 91 08 08



Affidabilità della rm-dwi nella individuazione preoperatoria del colesteatoma

Reliability of dwi-mr in the detection of the pre-operative cholesteatoma

M. Iengo, A. Brunetti*, A. Elefante*, G. Caliendo*, A. Caruso, A. M. Di Lullo, M. Cavaliere

*Operative Unit of Otorhinolaryngology, Department of Neuroscience, *Operative Unit of Neuroradiology,
Department of Biomorphological Science, "Federico II" University, Naples, Italy*

Abstract

Fino ad oggi la certezza diagnostica preoperatoria del colesteatoma è stata condizionata dalla possibilità di osservare, mediante il microscopio, tale formazione patologica (o la sua matrice) attraverso la perforazione, oppure, in particolari condizioni, quando la trasparenza della membrana timpanica permetteva di osservarla.

La TC, che viene eseguita di routine nella pratica clinica, anche se praticata con le più moderne tecniche, di certo fornisce precisi dettagli sui "landmarks" dell'orecchio (1), ma permette la diagnosi preoperatoria di colesteatoma solo quando sono documentabili erosioni ossee a carico del muro della loggetta, del canale semicircolare laterale, del tegmen tympani; quindi in assenza di rilievi relativi al danno di strutture ossee la TC permette esclusivamente di evidenziare che le cavità dell'orecchio medio sono più o meno estesamente occupate da tessuto, ed in base a ciò programmare il tipo di intervento chirurgico da attuare. In definitiva la TC non consente di definire con certezza se l'orecchio medio è interessato esclusivamente da tessuto di granulazione o polipoide, ovvero da colesteatoma, ovvero ancora da tessuto di granulazione misto a colesteatoma.

I primi studi di William et al. (2003) (2) e quelli di Ayache et al. (2005) (3) hanno proposto l'uso della RM "with delayed contrast T1-weighted" per la sua specificità nell'identificazione del colesteatoma nell'orecchio medio, ma attualmente la tecnica che sembra meglio chiarire la natura della lesione è rappresentata dalla RM a diffusione (RM-DWI), che inizialmente aveva trovato applicazione nella diagnosi di ischemia acuta cerebrale (4).

Più recentemente una serie di studi hanno segnalato che la RM può essere impiegata nella diagnostica radiologica preoperatoria del colesteatoma, anche di piccole dimensioni, sul principio che nel colesteatoma si registra un movimento browniano delle molecole di acqua fortemente ridotto rispetto ad altri tessuti, e ciò determina un segnale ipertintenso nelle sequenze a diffusione (DWI)

Abstract

Until today, the certain pre-operative diagnosis of cholesteatoma was influenced by the possibility of observing microscopically the pathological formation (or its matrix) through the perforation, or in special conditions through an intact membrane only when it is very transparent.

The CT (routinely performed in clinical practice) even if practiced by the most modern techniques, provides certainly precise details on the "ear landmarks" (1), but allows the pre-operative diagnosis of cholesteatoma only when are documented bone erosions of the attic wall, lateral semicircular canal and tegmen tympani; then in the absence of findings relating to the damage of the bone structures CT allows only to highlight that the middle ear cavity are more or less extensively occupied by soft tissue. In conclusion, CT does not allow to define certainty whether the middle ear is affected only by granulation/polypoid tissue, or cholesteatoma, or even by granulation tissue mixed with cholesteatoma.

Early studies by William et al. (2003) (2) and those of Ayache et al. (2005) (3) have proposed the use of MRI "with delayed contrast T1-weighted" for its specificity in the identification of middle ear cholesteatoma, but actually the technique that better clarifies the lesion's nature is represented by diffusion MRI (MRI-DWI), which initially had found application in the diagnosis of acute cerebral ischemia (4).

Recently a series of studies have reported that MRI-DWI can be used in the preoperative radiological diagnosis of cholesteatoma, even of small dimensions, because of in cholesteatoma there is a brownian motion of water molecules greatly reduced if compared to other tissues, and this motion determines an hyperintense signal in diffusion sequences (DWI) (5-8). Unlike this phenomenon does not occur for the granulation tissue or polyps (9,10) because they are highly vascularized and are detected by the MRI through an high brownian movement of the water molecules, which corresponds to an hypointense signal in diffusion sequences.

A particular sequence of MRI-DWI, the Multi-Shot (MSh) Turbo Spin-Echo (TSE) not-EPI, has recently been reported

(5-8). Diversamente tale fenomeno non si verifica per il tessuto di granulazione o per i polipi (9,10) perché essendo essi altamente vascularizzati, vengono rilevati dalla RM attraverso un elevato movimento browniano delle molecole di acqua, cui corrisponde un segnale ipointenso nelle sequenze a diffusione.

Una particolare sequenza della RM-DWI, la multi-shot (MSh) turbo spin-echo (TSE) non-EPI, è stata recentemente segnalata (11) per essere più affidabile nella diagnosi differenziale del colesteatoma perché offre una migliore risoluzione spaziale (< 5 mm) e riduce i possibili artefatti dovuti all'interfaccia aria-osso. Essa tuttavia comporta tempi di acquisizione più lunghi rispetto alle classiche sequenze EPI.

Obiettivo

Ci siamo proposti di portare un contributo alla conoscenza della diagnosi radiologica del colesteatoma mediante RM, valutando anche in base alla nostra esperienza l'effettiva affidabilità di tale tecnica nella diagnosi preoperatoria del colesteatoma. Più precisamente abbiamo voluto analizzare:

- 1) i dati provenienti dalla RM alla luce dei riscontri intraoperatori, verificando così la corrispondenza (in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo) tra quanto segnalato dalla RM-DWI e quanto effettivamente rilevabile al momento dell'operazione;
- 2) quale sequenza di RM era da considerare più affidabile (SSh-EPI vs MSh-TSE non-EPI) nell'ambito dello studio radiologico ai fini dell'individuazione del colesteatoma e della riduzione dei tempi di esame.

Materiali e metodi

Abbiamo effettuato uno studio in collaborazione con l'Unità Operativa di Neuroradiologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II di Napoli, su un gruppo di 27 soggetti consecutivi (14 donne e 13 uomini) di età compresa tra i 10 ed i 67 anni con età media di 35 anni, candidati all'intervento chirurgico di timpanoplastica per diagnosi di colesteatoma, basata sugli elementi clinici e su quelli radiologici (TC), tra Maggio 2011 e Febbraio 2014 (Tab. 1).

Prima dell'intervento chirurgico i pazienti sono stati sottoposti a RM con le seguenti sequenze:

- tradizionali T1 e T2 pesate, in proiezione assiale e coronale;
- post-contrastografiche, ossia sequenze di acquisizione ritardate di 40' dopo la somministrazione di gadolinio "Late post-gadolinium T1w", in proiezione assiale e coronale;
- pesate in diffusione Single Shot -EPI (SSh-EPI), in proiezione coronale;
- pesate in diffusione Multi Shot Turbo SE (MSh-TSE), non-EPI, in proiezione coronale.

Gli esami sono stati eseguiti con apparecchiatura Philips Intera 1.5 Tesla e refertate in doppio cieco da due neuroradiologi esperti in patologia otologica.

(11) to be more reliable in the differential diagnosis of cholesteatoma because it offers better spatial resolution (<5 mm) and reduces potential artifacts due to the air-bone interface. However, it involves acquisition times longer than traditional EPI sequences.

Objective

We have given a contribution to the knowledge about the radiological diagnosis of cholesteatoma by MRI, considering also on our experience the reliability of this technique in the preoperative diagnosis of cholesteatoma. More precisely, we have analyzed:

- 1) the MRI data on the basis of intraoperative findings, thus verifying the correspondence (in terms of sensitivity, specificity, positive and negative predictive values) between what it is reported by MRI-DWI and what it is actually detectable at the surgical time;
- 2) which MRI sequence was considered more reliable (SSh-EPI vs. MSh-TSE not-EPI) within the radiological study for the detection of cholesteatoma and to reduce the examination time.

Materials and methods

We conducted a study in collaboration with the Unit of Neuroradiology at the University Hospital of Naples Federico II, on a group of 27 consecutive subjects (14 women and 13 men), aged between 10 and 67 years with a mean age of 35, who were candidates to surgical tympanoplasty for cholesteatoma diagnosis, based on clinical and radiological (CT) elements, between May 2011 and February 2014 (Tab. 1).

Before surgery patients were subjected to MRI with following sequences:

- conventional T1 and T2-weighted images in axial and coronal projection;
- postcontrast medium, namely delayed acquisition sequences of 40' after Gadolinium administration called "Late post-gadolinium T1w", in axial and coronal projection;
- diffusion weighted Single Shot-EPI (SSh-EPI), in coronal projection;
- diffusion weighted Multi Shot Turbo SE (MSh-TSE), not-EPI, in coronal projection.

Examinations were performed by Philips Intera 1.5 Tesla equipment and reported in double-blind by two experienced neuroradiologists about otologic disease.

Subsequently, during surgery the detected elements related to the presence, extent, site, size of the cholesteatoma were reported in a special form of medical records.

The elapsed time between DWI-MRI scan and surgery was an average of 30 days.

The radiological data and those obtained during surgery were compared by calculating the diagnostic values of:

- Sensitivity: $\lceil (TP/TP+FN) \times 100 \rceil$
- Specificity: $\lceil (TN/TN+FP) \times 100 \rceil$
- Positive predictive value (PPV): $\lceil (TP/TP+FP) \times 100 \rceil$
- Negative predictive value (NPV): $\lceil (VN/VN+FN) \times 100 \rceil$
- Diagnostic accuracy: $\lceil (TP+TN)/(TP+TN+FP+FN) \times 100 \rceil$



N	Paziente Patients	Sesso Sex	Età (anni) Age (years)	Lato Side	Data intervento Surgery date	Tempo intercorso (giorni) Time (days)	Chirurgia Surgery	DWI-MR SSH-EPI (1)	DWI-MR MSh-TSE (2)	Risultati Results (1) / (2)
1	MM	F	45	sx left	03/05/2011	20	+	-	+	FN / VP - FN / TP
2	CM	M	13	dx right	06/12/2011	30	+	+	+	VP / VP - TP / TP
3	PA	M	20	dx right	16/12/2011	10	+	+	+	VP / VP - TP / TP
4	DM	M	20	sx left	19/12/2011	7	-	-	-	VN / VN - TN / TN
5	LC	F	52	dx right	10/01/2012	20	-	-	-	VN / VN - TN / TN
6	SA	F	14	sx left	24/01/2012	15	+	+	+	VP / VP - TP / TP
7	IV	F	45	sx left	06/03/2012	30	+	-	-	FN / FN - FN / FN
8	DE	M	11	dx right	13/03/2012	30	+	+	+	VP / VP - TP / TP
9	FL	M	33	sx left	27/03/2012	10	+	+	+	VP / VP - TP / TP
10	ER	M	46	dx right	17/04/2012	42	+	+	+	VP / VP - TP / TP
11	BR	F	15	sx left	26/04/2012	30	-	+	-	FP / VN - FP / TN
12	CAL	M	15	dx right	15/05/2012	30	+	+	+	VP / VP - TP / TP
13	GS	M	55	dx right	22/05/2012	60	+	+	+	VP / VP - TP / TP
14	LS	F	67	dx right	29/05/2012	4	+	-	+	FN / VP - FN / TP
15	SA	M	55	dx right	3/10/2012	13	-	-	-	VN / VN - TN / TN
16	RA	F	27	dx right	17/01/2013	44	+	-	+	FN / VP - FN / TP
17	GC	F	60	dx right	7/2/2013	8	+	-	-	FN / FN - FN / FN
18	FA	F	10	dx right	28/2/2013	1	+	+	+	VP / VP - TP / TP
19	SB	M	33	sx left	4/4/2013	17	+	+	+	VP / VP - TP / TP
20	IS	M	23	sx left	6/6/2013	20	+	+	+	VP / VP - TP / TP
21	GG	F	48	dx right	4/7/2013	38	+	+	+	VP / VP - TP / TP
22	BP	F	53	dx right	9/7/2013	13	+	+	+	VP / VP - TP / TP
23	JS	M	42	sx left	26/9/2013	30	+	-	-	FN / FN - FN / FN
24	CV	F	17	sx left	10/10/2013	30	-	-	-	VN / VN - TN / TN
25	RP	M	59	dx right	9/1/2014	39	-	-	-	VN / VN - TN / TN
26	OVO	F	41	sx left	5/2/2014	9	+	+	+	VP / VP - TP / TP
27	AI	F	20	dx right	19/2/2014	9	+	+	+	VP / VP - TP / TP

Tabella 1: Confronto reperto chirurgico/referto RM-DWI (EPI e non-EPI)

Table 1: Comparison between surgical specimen/DWI-MRI (EPI and not-EPI)

Legenda: FN: falso negativo; FP: falso positivo; VN: vero negativo; VP: vero positivo; + : presenza di colesteatoma; - : assenza di colesteatoma
 Legend: FN: negative false patient; FP: positive false patient; TN: negative true patient; TP: positive true patient; + presence of cholesteatoma; - absence of cholesteatoma

Successivamente gli elementi rilevati nel corso dell'intervento chirurgico relativi a presenza, estensione, sede/i, dimensioni del colesteatoma sono stati riportati in una apposita scheda della cartella clinica.

Il tempo intercorso tra la scansione RM-DWI e l'operazione è stato in media di 30 giorni.

I dati radiologici e quelli rilevati durante gli interventi chirurgici sono stati messi a confronto calcolando i valori diagnostici di:

- Sensibilità; $\lceil (VP/VP+FN) \times 100 \rceil$
- Specificità; $\lceil (VN/VN+FP) \times 100 \rceil$
- Valore predittivo positivo (VPP); $\lceil (VP/P+FP) \times 100 \rceil$
- Valore predittivo negativo (VPN); $\lceil (VN/N+FN) \times 100 \rceil$
- Accuratezza diagnostica; $\lceil (VP+VN)/ (VP+VN+FP+FN) \times 100 \rceil$

Risultati

I rilievi sul nostro gruppo di 27 pazienti vengono riportati nella tabella seguente (Tab. 1) e da essa emerge che il colesteatoma è stato riscontrato chirurgicamente in 21/27 pazienti (78%); quanto segue riferisce in sintesi gli elementi più interessanti ottenuti dallo studio (Fig. 1):

- 1) i dati emersi alla RM-DWI con sequenze Single Shot -EPI (SSh-EPI) messi in relazione con i risultati chirurgici hanno evidenziato 15 veri positivi (VP), 5 veri negativi (VN), 1 falso positivo (FP), 6 falsi negativi (FN), determinando una sensibilità ed una specificità dell'83%, un VPP del 94%, un VPN del 45%;
- 2) i dati scaturiti alla RM-DWI con sequenze Multi Shot-TSE (MSh-TSE) non-EPI confrontati con le osservazio-

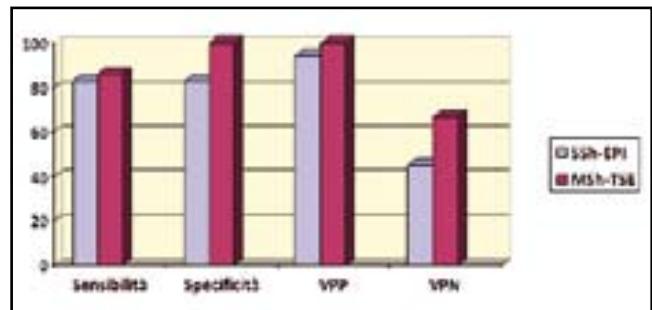


Fig. 1: Valori diagnostici della RM-DWI nel nostro campione: SSh-EPI vs MSh-TSE non-EPI

Fig. 1: Diagnostic values of DWI-MRI in our experience: SSh-EPI vs MSh-TSE not-EPI

Results

The reliefs on our group of 27 patients are reported in the following table (Table 1). In these data the cholesteatoma was found surgically in 21/27 patients (78%); the following summary refers to interesting elements that are emerged from the study (Fig. 1):

- 1) the obtained data on MRI-DWI with Single-Shot EPI (SSh-EPI) sequences correlated with surgical findings showed 15 true positives (TP), 5 true negatives (TN), 1 false positive (FP), 6 false negatives (FN), resulting in a sensitivity and specificity of 83%, a PPV of 94%, a NPV of 45%;
- 2) the obtained data on MRI-DWI with Multi-Shot TSE (MSh-TSE) not-EPI sequences compared with the intraoperative observations have reported 18 true positives (TP), 6 true-negative (TN), 0 false positives (FP), 3 false negati-



ni intraoperatorie hanno segnalato 18 veri positivi (VP), 6 veri negativi (VN), 0 falsi positivi (FP), 3 falsi negativi (FN); ciò ha determinato una sensibilità del 86%, una specificità del 100%, una VPP del 100%, un VPN del 67%.

In conclusione le nostre osservazioni hanno evidenziato una elevata accuratezza diagnostica della RM-DWI nello studio della patologia colesteatomatosa; l'accuratezza è maggiore (89%) quando si utilizzano le sequenze MSh-TSE (non-EPI), mentre è più limitata impiegando le sequenze SSh-EPI (74%) (Fig. 2).

Discussione

Come si è detto in premessa la diagnosi preoperatoria certa è possibile quando il colesteatoma (o la matrice) è osservabile in otomicrosopia attraverso la perforazione della membrana; diversamente solo gli eventuali rilievi di erosione ossea, segnalati dalla TC permettono - in modo esclusivamente deduttivo - di prospettare un attendibile sospetto di colesteatoma. Va anche rilevato che quando mastoide e cassa timpanica sono fortemente o completamente occupate da tessuto, è impossibile distinguere quale parte di detto tessuto è effettivamente colesteatoma e quale parte è invece costituita da tessuto di granulazione ovvero da formazioni polipoidi (12). Ciò rende evidente come sia difficile, e talvolta impossibile, formulare una diagnosi precoce e certa di colesteatoma.

La Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRTC) delle ossa temporali è di certo essenziale nella valutazione iniziale della patologia otologica sia ai fini di una analisi preoperatoria dell'estensione e della sede delle formazioni tissutali, sia per evidenziare o escludere possibili complicanze (fistola CSL, erosione del canale osseo del VII n.c. ecc.), sia ancora per la pianificazione dell'intervento chirurgico (13,14). A tale modalità di imaging non si può rinunciare, proprio perché essa permette una buona visualizzazione del dettaglio osseo con ottima risoluzione spaziale, e consente una precisa identificazione dei punti di reperire anatomo-chirurgici (Fig. 3a).

Tuttavia, come anche riportato in altri studi (1,11,15,16) il principale limite della TC è proprio la bassa specificità per il colesteatoma nelle cavità aeree timpanica e mastoidea, non potendo essa differenziare tra colesteatoma, granuloma colesterinico, parenchima cerebrale, tessuto di granulazione/infiammatorio e tessuto cicatrizziale (13,14,17). Diversamente la TC ha un alto valore predittivo negativo (VPN), quando si visualizza l'orecchio medio ben areato e libero da tessuto, e ciò anche nel follow-up di un orecchio operato con tecnica chiusa.

La ricerca clinica si è oggi indirizzata verso modalità di imaging rivolte verso una migliore discriminazione tra i vari tipi di tessuto che possono essere presenti nelle orecchie medie (9,13), ed in particolare ha segnalato che la classica RM con contrasto (gadolino) può avere validità perché il colesteatoma, scarsamente vascolarizzato, si mostra ipointenso a differenza del tessuto di granulazione, che invece è altamente vascolarizzato (Fig. 3b). Tuttavia la sua adozione, quando eseguita con tecnica classica, comporta limiti diagnostici determinati da:

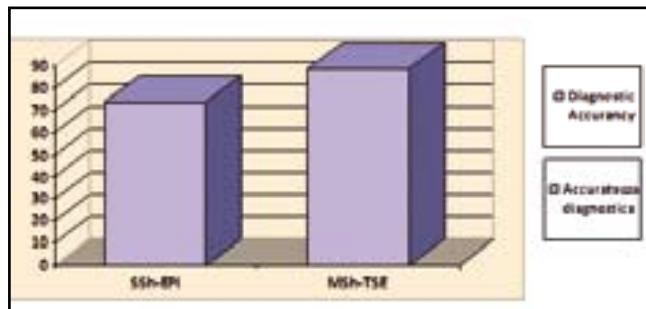


Fig. 2: Accuratezza diagnostica della RM-DWI nel nostro campione: SSh-EPI vs MSh-TSE non-EPI

Fig. 2: Diagnostic accuracy of DWI-MRI in our experience: SSh-EPI vs MSh-TSE not-EPI

As mentioned in the introduction, the certain preoperative diagnosis is possible when the cholesteatoma (or matrix) is observable by otomicroscopy through the membrane perforation; otherwise only findings of bone erosion, reported by TC, allow - in a deductive way - to prospect a credible suspicion of cholesteatoma. It should also be noted that when the mastoid and tympanic cavity are strongly or completely occupied by tissue, it is impossible to distinguish which part of said tissue is actually cholesteatoma and which part is constituted by granulation tissue or polypoid formations (12). So it is evident that it is difficult, and sometimes impossible, to make an early and certain diagnosis of cholesteatoma. The high-resolution computed tomography (HRCT) of the temporal bones is certainly essential in the initial evaluation of otologic pathology to analyse preoperatively the extent and site of tissue formations, to highlight or exclude possible complications (fistula CSL, erosion of the seventh cranial nerve's bony canal, etc.) and for surgery planning (13,14). For these reasons it can not give up to this imaging modality, because it allows a good visualization of bony detail with excellent spatial resolution, and it enables a precise identification of anatomical and surgical landmarks (Fig. 3a). However, as also reported in other studies (1,11,15,16), the main limitation of CT is its low specificity for mastoid and tympanic cavities cholesteatomas, because it can not differentiate between cholesteatoma, cholesterol granuloma, brain parenchyma, granulation/inflammatory tissue and scar tissue (13,14,17). Unlike CT has a high negative predictive value (NPV), when the middle ear is well ventilated and free from tissue also during the follow-up of closed technique surgery.

Today clinical research is directed towards imaging modalities for a better discrimination between various types of tissue that may be present in the middle ear (9,13); in particular it is reported that the classical MRI with contrast (gadolinium) can have validity because the cholesteatoma, poorly vascularized, shows hypointense while granulation tissue appears hyperintense (highly vascularized) (Fig. 3b). However, its adoption, when performed with classical technique, involves diagnostic limitations determined by:

- the possibility of errors in the differential diagnosis between cholesteatoma and inflammatory tissue of scar nature that like the cholesteatoma is poorly vascularized with poor contrast enhancement, at least in early acquisitions;*
- long test times to obtain later sequences of acquisition;*
- requires contrast (gadolinium) that may result in important allergic reactions.*



- a) possibilità di errore nella diagnosi differenziale tra colesteatoma e tessuto infiammatorio di natura cicatriziale che al pari del colesteatoma è scarsamente vascolarizzato e quindi con scarso enhancement contrastografico, almeno nelle acquisizioni precoci;
- b) lunghi tempi di esame per ottenere sequenze di acquisizione tardive;
- c) necessità di contrasto (gadolinio) che può comportare reazioni allergiche anche importanti.

A causa proprio dei citati limiti si è cercata una tecnica di RM capace di superare tali difficoltà e di offrire al clinico una risposta chiara ed affidabile circa la natura della lesione dell'orecchio medio, specialmente nei casi di non semplice identificazione e in particolare quando il colesteatoma si nasconde posteriormente ad un polipo infiammatorio, ovvero nelle piccole perforazioni epitympaniche della membrana che possono celare colesteatomi anche clinicamente importanti. A tale proposito Fitzek et al. (2002) (18) e Aikele et al. (2003) (19) hanno sperimentato e proposto la RM pesata in diffusione (RM-DWI), specificamente con l'utilizzazione delle sequenze eco planari (EPI) (figura 3-c1). La tecnica segnalata da tali Autori (AA) offriva buoni risultati per la diagnosi differenziale di lesioni con diametro > 5mm, come poi anche evidenziato dalle casistiche di altri AA (Profant et al. (2012) (9), Cimsit et al. (2010) (10), Stasolla et al. (2004) (20), Flook et al. (2011) (21)). Tuttavia con tale tecnica colesteatomi molto piccoli (inferiori a 5 mm) non potevano essere evidenziati a causa della scarsa risoluzione spaziale e degli artefatti determinati dalla presenza dell'interfaccia aria-osso (1,2,22-24).

Le tecniche di RM senza utilizzazione delle sequenze eco planari, le cosiddette non-EPI recentemente proposte (De Foer et al. (2007) (23), Dubrulle et al. (2006) (25)) sono sembrate in grado di fornire una maggiore risoluzione spaziale evidenziando colesteatomi molto piccoli (anche 2 mm), e minimizzare gli artefatti dell'interfaccia aria-osso (figura 3-c2);

Fig. 3: Immagini radiologiche del paziente FA che presenta colesteatoma nella cavità dell'orecchio medio di destra

Figure 3: Radiological scans of patient FA who presents cholesteatoma in right middle ear cavity



Fig. 3a: Immagini TC di paziente (FA), in proiezione coronale, che mostrano la presenza di un tessuto molle occupante completamente la cavità timpanica dell'orecchio destro (freccia bianca)

Fig. 3a: TC scans of patient (FA), in coronal projection, that show a soft tissue occupying completely tympanic cavity on the right side (white arrow)



Fig. 3b Immagini di RM con mezzo di contrasto (gadolino) ritardate T1-pesate, in proiezione coronale, che non mostrano impregnazione post-contrastografica (freccia bianca).

Fig. 3b: Late post-gadolinium T1-weighted MR scans in coronal projection, that don't show any enhancement post-contrast medium (white arrow)

Because of mentioned restrictions, it is searching for a MRI technique that can overcome these difficulties and providing to the clinician a clear and reliable answer about the nature of the middle ear lesion, especially in not easy cases to identify, particularly when the cholesteatoma is hiding behind an inflammatory polyp, or in small epitympanic membrane perforations that can hide cholesteatomas also important clinically. In this regard Fitzek et al. (2002) (18) and Aikele et al. (2003) (19) have experimented and proposed the diffusion-weighted MRI (DWI-MRI), specifically with the use of echo-planar sequences (EPI) (Fig. 3-c1). The reported technique by these Authors (AA) offered good results for the differential diagnosis of lesions with diameter >5mm, as evidenced by other AA (Profant et al. (2012) (9), Cimsit et al. (2010) (10), Stasolla et al. (2004) (20), Flook et al. (2011) (21)). However, with this technique cholesteatomas very small (less than 5 mm) could not be highlighted because of poor spatial resolution and artifacts caused by the presence of the air-bone interface (1, 2, 22-24).

MRI techniques without the use of echo-planar sequences, so-called not-EPI recently proposed (De Foer et al. (2007) (23), Debrulle et al. (2006) (25)) seemed to be able to provide a higher spatial resolution highlighting cholesteatomas very small (also 2 mm), and minimize artifacts of air-bone interface (Fig. 3-c2);

but it must also be said that, in the context of the MRI not-EPI, the specific sequence MSh-TSE-DWI summarized by the HASTE-DWI acronym (which provides images in both axial and coronal planes) seems to offer diagnostic elements fully satisfactory for a specificity until to 87-100 %, such as observed also in our series (Tab. 2).

In our study we compared the results obtained with a classical Single-Shot (SSh) EPI sequence than those obtained with the Multi-Shot Turbo-Spin Echo (MSh-TSE) not-EPI sequence: the latter, characterized by reduced acquisition times compared to those of classical not-EPI sequences, has allowed to obtain fully satisfactory data.

In conclusion it should be noted that we have a good diagnostic accuracy and also a reduction in acquisition times (that is typical of an EPI sequence) by Multi-Shot not-EPI MRI.



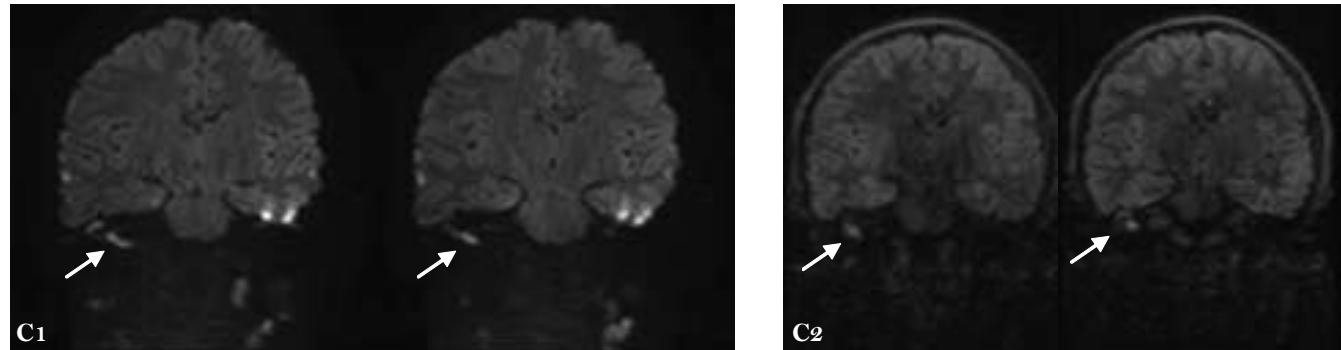


Fig. 3c: Immagini di RM-DWI, in proiezione coronale, che mostrano iperintensità in corrispondenza del colesteatoma - freccia bianca - (C1: SSh-EPI C2: MSh-TSE non-EPI)

Fig. 3c DWI-MR scans in coronal projection that show hyperintensity in area occupied by cholesteatoma - white arrow - (C1: SSh-EPI C2: MSh-TSE not-EPI)

ma va anche detto che, sempre nell'ambito della RM non-EPI, la specifica sequenza MSh-TSE-DWI sintetizzata dall'acronimo HASTE-DWI (che fornisce immagini in piani sia assiali che coronali) sembra offrire elementi diagnostici pienamente soddisfacenti per una specificità fino a circa 87-100%, così come osservato anche nella nostra casistica (Tab. 2).

Our study aimed to determine the diagnostic accuracy of DWI-MRI to signal the presence of cholesteatoma both with EPI and not-EPI techniques, showed high levels of accuracy for both techniques, but it is preferable the DWI-MRI MSh-TSE not-EPI for a greater diagnostic accuracy (89%), such as it is shown by the following points:

- SSh-EPI DWI-MRI sequences presents sensitivity of 83%,

Autori Authors	Anno Year	Metodo Method	Tipo Type	Nº Pazienti Nº Patients	Sensibilità Sensitivity	Specificità Specificity	VPP	VPN	Risoluzione Resolution	RMN/MRI
Fitzek et al.	2002	P	P	15	-	-	-	-	-	EPI
Aikele et al.	2003	P	R	22	77	100	100	75	5 mm	EPI
Stasolla et al.	2004	P	R	18	86	100	100	92	5 mm	EPI
Ayache et al.	2005	P	R	41	90	100	100	92	3 mm	Late post-Gd T1-WI
Dubrulle et al.	2006	P	R	24	100	91	93	100	5 mm	nonEPI
Vercruyssse et al.	2006	P	P	55	81	100	100	40	5 mm	EPI
			R	45	12	100	100	72	5 mm	EPI
De Foer et al.	2007	P	P	21	-	-	-	-	2 mm	nonEPI
De Foer et al.	2008	P	R	19	90	100	100	96	2-2.5 mm	nonEPI
Dhepnorarat et al.	2009	P	R	22	100	100	100	100	3-5 mm	nonEPI
Lehmann et al.	2009	P	R	35	33/38	100/100	100/100	57/59	-	EPI
				10/35	100/100	100/100	100/100	100/100	3 mm	nonEPI (PROPELLER)
				35	94/88	93/68	94/75	93/84	-	Late post-Gd T1-WI
De Foer et al.	2010	P	P/R	120	56	67	88	27	-	Late post-Gd T1-WI
				120	82	87	96	56	-	nonEPI
				120	84	88	96	59	-	Combined seq
Rajan et al.	2010	P	R	15	100	100	100	100	3 mm	nonEPI
Plouin-Gaudon et al.	2010	P	R	21	62	88	89	58	3-4 mm	nonEPI
Huins et al.	2010	P	P/R	32	92	100	100	75	3 mm	nonEPI
De Foer et al.	2010	R	P/R	120	83	87	96	57	2 mm	nonEPI
Pizzini et al.	2010	R	P/R	27	100	100	100	100	2-3mm	nonEPI
Khemani et al.	2011	P	R	36	82	90	96	64	3 mm	nonEPI
Sharifian et al.	2012	P	P/R	35	73/84	77/88	90/95	50/66	-	Late post-Gd T1-WI
				35	65/50	88/88	94/92	44/38	-	EPI
				35	96/92	100/100	100/100	90/81	2 mm	nonEPI
Evlice A et al.	2012	P	P	41/58	88	93	95	82	-	EPI
			R	17/58	70	85	87	66	-	EPI
Li PM et al.	2013	M	P	342 (10 artt)	94	94	-	-	3 mm	non-EPI
Iengo et al.	2014	P	P	27	83	83	94	45	5 mm	EPI
				27	86	100	100	67	3 mm	non-EPI

Tabella 2: Tabella sinottica degli studi pubblicati in letteratura sull'uso della RM nell'analisi della patologia colesteatomatosi (RM post-Gd e RM-DWI EPI/non-EPI). Legenda: Metodologia di Studio (P, prospettico; R, retrospettivo; M, meta-analysis); Tipo – tipo di colesteatoma (P, primo intervento; R chirurgia di revisione); Dimensioni- dimensioni del colesteatoma indagato in mm

Table 2. Sinoptic table of published studies in literature about the use of MR to analyse cholesteatoma (post-Gd MRI e DWI-MRI EPI/not-EPI) Legend: Study method (P, prospeptic; R, retrospective; M, meta-analysis) Type – cholesteatoma type (P, first surgery; R revision surgery) Dimension-cholesteatoma dimension (mm)



Nel nostro studio abbiamo confrontato i risultati ottenuti con una classica sequenza EPI Single Shot (SSh) rispetto a quelli conseguiti con la sequenza non-EPI Multi-Shot Tubo-Spin-Echo (MSh-TSE) e quest'ultima con tempi di acquisizione ridotti rispetto a quelli delle classiche sequenze non-EPI, ha permesso di ottenere dati pienamente soddisfacenti.

In definitiva va segnalato che con la RM non EPI Multi-Shot abbiamo una buona accuratezza diagnostica ed anche una riduzione dei tempi di acquisizione, che invece è tipica di una sequenza EPI.

Il nostro studio rivolto a stabilire l'accuratezza diagnostica della RM-DWI nel segnalare la presenza del colesteatoma sia con tecnica EPI che non-EPI, ha evidenziato alti livelli di accuratezza per ambedue le tecniche, ma risulta preferibile la RM-DWI non-EPI MSh-TSE per una maggiore accuratezza diagnostica (89%), così come emerge dai punti seguenti:

- la RM-DWI con sequenze SSh-EPI presenta sensibilità dell'83%, specificità dell'83%, VPP del 94%, VPN del 45%, e quindi una accuratezza diagnostica di circa il 74%;
- la RM-DWI con sequenze MSh-TSE non-EPI consente una sensibilità dell'86%, specificità del 100%, VPP del 100%, VPN del 67% e pertanto una accuratezza diagnostica dell'89%, cioè maggiore rispetto alla SSh-EPI.

L'analisi degli errori (falsi positivi, falsi negativi) incontrati con le due differenti sequenze può trovare le seguenti spiegazioni:

a) nelle sequenze EPI:

- la capacità di risoluzione volta ad identificare la lesione maggiore o uguale a 5 mm spiega i falsi negativi (MM, IV, LS, RA, GC, JS) riscontrati nella nostra casistica, e infatti si trattava di pazienti con un colesteatoma molto piccolo con diametro < 5mm; esso non è stato identificato, a causa della suscettibilità agli artefatti dell'interfaccia aria-osso che oscurano i dettagli del campo anatomico esplorato (26);
- inoltre nonostante l'utilizzo di una tecnica SSh-EPI, poco sensibile ad artefatti da movimento rispetto a sequenze Multi-Shot (MSh), non è stato possibile evitare artefatti da distorsione geometrica del campo all'interfaccia aria-osso, che hanno favorito una misinterpretazione delle immagini tale da evidenziare anche un falso positivo (BR).

b) nelle sequenze non-EPI:

- la capacità di risoluzione aumenta e permette l'individuazione di colesteatomi fino a 3 mm; i nostri 3 falsi negativi (IV, GC e JS) sono dovuti ad un colesteatoma in fase iniziale < 2mm;
- la ridotta suscettibilità agli artefatti da movimento involontari, grazie alla metodica di sincronizzazione con il battito cardiaco (heart-beat) ha permesso di non avere eventuali falsi positivi.

Conclusioni

Sulla base della nostra esperienza, ed anche tenuto conto di quanto emerge dalla letteratura, è possibile affermare che la RM:

specificity of 83%, PPV of 94%, VPN of 45%, and then a diagnostic accuracy of about 74%;

MSh-TSE not-EPI MRI-DWI sequences enables a sensitivity of 86%, specificity of 100%, PPV of 100%, NPV of 67% and therefore a diagnostic accuracy of 89%, that is higher than the SSh-EPI.

The analysis of errors (false positives, false negatives) met with two different sequences may find the following explanation:

a) in the EPI sequences:

the ability of resolution to identify the greater lesion than or equal to 5 mm explains the false negatives found in our series: in fact MM, IV, LS, RA, GC, JS are patients with very small cholesteatoma (with diameter < 5mm) and it has not been identified, because of the susceptibility to air-bone interface artifacts that obscure details of the explored anatomical field (26);

moreover despite the use of a SSh-EPI technique, less sensitive to motion artifacts than Multi-Shot (MSh) sequences, it was not possible to avoid the only false positive patient (BR) due to a geometric distortion artifacts of the field at the air-bone interface.

b) not-EPI sequences:

the ability of resolution increases and allows the detection of cholesteatoma until to 3 mm; our 3 false negatives (IV, GC and JS) are due to a cholesteatoma in the initial phase < 2mm;

the major susceptibility to involuntary motion artifacts (proper of not-EPI sequences, longer than EPI ones) is reduced thanks to Turbo Spin Echo sequences (TSE) and a synchronization method with the heartbeat, so this procedure don't have any false positive patients.

1) rappresenta un importante strumento nella identificazione preoperatoria del colesteatoma quando vengono impiegate le sequenze DWI, che permettono di distinguere la presenza del colesteatoma anche se è mascherato da tessuto di granulazione;

2) la tecnica non-EPI da noi adoperata (MSh-TSE) è caratterizzata da un elevato indice di affidabilità e da tempi di acquisizione relativamente brevi;

3) non sostituisce la TC delle rocche petrose perché essa conserva sempre la sua innegabile validità:

- nella precisa identificazione preoperatoria dei punti di repere anatomo-chirurgici;
- nel segnalare erosioni ossee importanti per evitare possibili danni intraoperatori (canale del n.facciale, canale semicircolare laterale, tegmen tympani);
- nella localizzazione preoperatoria delle sedi dove è presente tessuto patologico (epitimpano, mesotimpano, ipotimpano), permettendo così di programmare la tecnica chirurgica più adeguata.

Infine appare logico pensare che la DWI-RM con sequenze non-EPI deve essere considerata un importante strumento diagnostico nello studio dei colesteatomi, anche di piccole dimensioni, ed inoltre può trovare anche applicazione come alternativa al second-look chirurgico quando esso rappresenta esclusivamente una modalità di controllo del colesteatoma residuo ed essere considerata così un importante strumento di follow-up post-operatorio.



Bibliografia – References

1. De Foer B, Vercruyse JP, Pilet B, et al. Single shot, turbo spin-echo, diffusion-weighted images versus spin-echo-planar, diffusion-weighted imaging in the detection of acquired middle ear cholesteatoma. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1480-2.
2. William MT, Ayache D, Alberti C et al. Detection of postoperative residual cholesteatoma with delayed contrast-enhanced MR imaging: initial findings. *Eur Radiol* 2003;13:169-174
3. Ayache D, Williams MT, Lejeune D, Corrè A. Usefulness of delayed postcontrast magnetic resonance imaging in the detection of residual cholesteatoma after canal wall-up tympanoplasty. *Laryngoscope*. 2005;115(4):607-610.
4. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, Starkman S, Villablanca P, Bentson J, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*. 1999; 30:1174-80.
5. Ganaha A, Outa S, Kyuuna A, Matayoshi S, Yonaha A, Oyadomari M, Miyara T, Tono T, Suzuki M. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of middle ear cholesteatoma. *Auris Nasus Larynx*. 2011; 38:329-334.
6. Jindal M, Doshi J, Srivastav M, Wilcock D, Irving R, De R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the management of cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010; 267:181-185.
7. Plouin-Gaudon I, Bossard D, Ayari-Khalfallah S, Froehlich P. Fusion of MRIs and CT Scans for surgical treatment of cholesteatoma of the middle ear in children. *Arch Otolaryngol head neck surg*. Sep 2010, 136 (9):878-883.
8. Rajan GP, Ambett R, Wun L, Dhepnorrarat RC, Kuthubuteen J, Chow Z, Wood B. Preliminary outcomes of cholesteatoma screening in children using non-echo-planar diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010; 74:297-301.
9. Profant M, Slavikova K, Kabatova Z, Slezak P, Waczulikova I. Predictive validity of MRI in detecting and following cholesteatoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:757-765.
10. Cimsit NC, Cimsit C, Baysal B, Ruhi IC, Ozbilgen S, Aksoy EA. Diffusion-weighted MR imaging in postoperative follow-up: reliability for detection of recurrent cholesteatoma. *European Journal of Radiology*.2010; 74:121-123.
11. Sharifian H, Taheri E, Borghei P, Shakiba M, Jalali AH, Roshanfekr M, Firouznia K. Diagnostic accuracy of non-echo-planar diffusion-weighted MRI versus other MRI sequences in cholesteatoma. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2012, 56:398-408.
12. Khemani S, Lingam RK, Kalan A, Singh A. The value of non-echo planar HASTE diffusion-weighted MR imaging in the detection, localization and prediction of extent of postoperative cholesteatoma. *Clinical Otolaryngology*. 2011; 36, 306-312.
13. Migirov L, Tal S, Eyal A, Kronenberg J. MRI, not CT, to rule out recurrent cholesteatoma and avoid unnecessary second-look mastoidectomy. *IMAJ March 2009; Vol.11:144-146*
14. Schwartz KM, Lane JI, Bolster BD Jr, Neff BA. The utility of diffusion-weighted imaging for cholesteatoma evaluation. *AJNR- Am J Neuroradiol Mar 2011; 32:430-36*
15. Falcioni M, Taibah A, De Donato G, Piccirillo E, Caruso A, Russo A, Sanna M. Utilità della radiologia preoperatoria nella chirurgia dell'otite media cronica. Preoperative Imaging in Chronic Otitis Surgery. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2002; 22:19-27.
16. Majithia A, Lingam RK, Nash R, Khemani S, Kalan A, Singh A. Staging primary middle ear cholesteatoma with non-echoplanar (half-Fourier-acquisition single-shot turbo-spin-echo) diffusion-weighted magnetic resonance imaging helps plan surgery in 22 patients: our experience. *Clinical Otolaryngology*. 2012; 37:305-330.
17. William MT, Ayache D. Imaging in the postoperative middle ear. *Eur Radiol* 2004; 14:482-95
18. Fitzek C, Mewes T, Fitzek S, Mentzel HJ, Hunsche S, Stoeter P. Diffusion-weighted MRI of cholesteatomas of the petrous bone. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2002; 15 (6):636-641.
19. Aikele P, Kittner T, Offergeld C, Kaftan H, Huttenbrink KB, Laniado M. Diffusion-weighted MR imaging of cholesteatoma in pediatric and adult patients who have undergone middle ear surgery. *AJR* . 2003; 181(1):261-265.
20. Stasolla A, Magliulo G, Parrotto D, Luppi G, Marini M. Detection of postoperative relapsing/residual cholesteatoma with diffusion-weighted echo-planar magnetic resonance imaging. *Otol Neurotol* 2004; 25(6):879-84.
21. Flook E, Izzat S, Ismail A. Cholesteatoma imaging using modified echo-planar diffusion-weighted magnetic-resonance imaging. *J Laryngol Otol*.2011; 125:10-2
22. Aarts MCJ, Rovers MM, van der Veen EL, Schilder AGM, van der Heijden GJM, Grolman W. The diagnostic value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting a residual cholesteatoma. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*.2010;143 (1):12-16.
23. De Foer B, Vercruyse JP, Bernaerts A et al. the value of single-shot turbo spin-echo diffusion-weighted MR imaging in the detection of middle ear cholesteatoma. *Neuroradiology* 2007; 49(10):841-8.
24. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, Obara M, Togao O, Matsumoto N, Kikuchi K, Honda H. High-resolution three-dimensional diffusion-weighted imaging of middle ear cholesteatoma at 3.0T MRI: usefulness of 3D turbo field-echo with diffusion-sensitized driven-equilibrium preparation (TFE-DSDE) compared to single-shot echo planar imaging. *European Journal of Radiology*. 2013; 82: e471-e475.
25. Dubrulle F, Souillard R, Chechin D, Vaneeclo FM, Desaulty A, Vincent C. Diffusion-weighted MR imaging sequence in the detection of postoperative recurrent cholesteatoma. *Radiology* 2006; 238(2):604-610.
26. Huins CT, Singh A, Kalan A. Detecting cholesteatoma with non-echo planar (HASTE) diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2010; 143:141-146.



Neuroblastoma olfattorio - Caso Clinico

Olfactory neuroblastoma - Case Report

N. Balica, S. Cotulbea, M. Poenaru, A. H. Marin, C. Doros, S. Lupescu, E. R. Boia, H. Stefanescu

Department of Otolaryngology, "Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania

Abstract

Sinonasal tract malignant neoplasms are rare, accounting for only 1% of all malignancies. The annual incidence is represented by 0.5–1 new cases/100,000 inhabitants. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma - ENB) is neuroectodermal origin undifferentiated tumor derived from the olfactory epithelium. Treatment is represented by surgery or radiation versus combined therapy.

Case presentation. We present the patient R.I., 24 years old, admitted in the ENT Department Timisoara with the following signs and symptoms: predominantly left headache, left periorbital pain, progressive diplopia, left exophthalmia with rapid evolution, preauricular lymph node tumor. Anterior Sinus of Radiography, Head CT with enhancement and MRI with enhancement revealed an expansive process localized at the level of the left frontal and ethmoidal sinus with orbital extension. The histopathological exam revealed an esthesioneuroblastoma (Stage IV T4N2M0). We performed a surgical treatment. The patient died after the surgical intervention at 6 hours due to cerebral edema and brain herniation into the foramen magnum.

Conclusion. The accurate histologic diagnosis is difficult due to the confusions with other small round cell nasal cavity neoplasms. A better management and increased survival rate are related to evolving treatment modalities.

Introduction

Sinonasal tract malignant neoplasms are rare, accounting for only 1% of all malignancies. The annual incidence is represented by 0.5–1 new cases/100,000 inhabitants. Olfactory neuroblastoma (esthesioneuroblastoma - ENB) is neuroectodermal origin undifferentiated tumor derived from the olfactory epithelium. Rarely the nasal fossa is the site of origin of malignancies. Since Berger and Luc diagnosed the first case in 1924, approximately 1,000 cases have been diagnosed (1, 2).

There might appear some varying biologic activity, from indolent growth, with patient survival for more

Abstract

Le neoplasie maligne del tratto seno-nasale sono rare, se ne contano solo l'1% di tutti i tumori maligni. L'incidenza annuale è rappresentata da 0,5 – 1 nuovi casi su 100.000 abitanti. Il neuroblastoma olfattorio (estesioneuroblastoma ENB) è un tumore originato dal neuroectoderma indifferenziato derivato dall'epitelio olfattorio. Il trattamento è rappresentato dalla chirurgia o dalla terapia combinata con radiazioni.

Presentazione del caso. Presentiamo il paziente R.I. di 24 anni ricoverato presso il dipartimento ENT (orecchio, naso, gola) di Timisoara con i seguenti segni e sintomi: emicrania predominante a sinistra, dolore preorbitale sinistro, diplopia progressiva, esoftalmia sinistra in rapida evoluzione, tumefazione linfonodale preauricolare. Radiografia dei seni, Tac e RMN della testa con contrasto, ha rivelato un processo espansivo localizzato a livello del seno frontale ed etmoidale sinistro con estensione orbitale. L'esame istopatologica ha rivelato un estesioneuroblastoma (stadio IV T4N2MO). Abbiamo eseguito un trattamento chirurgico. Il paziente è morto dopo sei ore dall'intervento chirurgico a causa di un edema cerebrale ed erniazione cerebrale nel foramen magnum.

Conclusione. La diagnosi istologica accurata è difficile per la confusione con altre neoplasie a piccole cellule rotonde della cavità nasale.

Una migliore gestione e l'incremento del tasso di sopravvivenza sono legati all'evoluzione delle modalità di trattamento.

Introduzione

Le neoplasie maligne del tratto senonasali sono rare, se ne contano solo l'1% di tutti i tumori maligni. L'incidenza annuale è rappresentata da 0,5 – 1 nuovi casi su 100.000 abitanti. Il neuroblastoma olfattorio (estesioneuroblastoma ENB) è un tumore originato dal neuroectoderma indifferenziato derivato dall'epitelio olfattorio. Raramente le fosse nasali sono sede di origine di tumori maligni.

Fin da quando Berger e Luc hanno diagnosticato il primo caso nel 1924, ne sono stati diagnosticati circa 1000 casi. Potrebbe sembrare qualche variante dell'attività biologica, da pigro accrescimento, con sopravvivenza dei pazienti per più di

than 20 years, to a highly aggressive neoplasm, with rapid widespread metastasis and survival limited to a few months (3).

ENB is asymptomatic for some time due to its location in the olfactory. In advanced stages the tumor causes: nasal obstruction, recurrent epistaxis, hyposmia or anosmia. Diagnosis is based on endoscopy, computed tomography or magnetic resonance imaging and biopsy.

Differential diagnosis between sinonasal undifferentiated carcinoma and neuroendocrine carcinoma is published in Rosenthal et al. study (4, 5).

Surgery represents the first treatment modality, followed by irradiation, but radiation therapy or chemotherapy might be applied as well. Low-grade and stage tumors should be treated by surgery followed, in most cases, by radiation therapy. In advanced and poorly differentiated cases, preoperative chemoradiotherapy should be assessed for each case (6, 7).

Case Report

The patient R.I., 24 years old was admitted in the ENT Department Timisoara ("Victor Babes" University of Medicine and Pharmacy Timisoara) with the following signs and symptoms: predominantly left headache, left periorbital pain, progressive diplopia, left exophthalmia with rapid evolution, preauricular lymph node tumor.

Clinic and paraclinic examination:

Anterior Rhinoscopy followed by Nazosinusal Endoscopic examination revealed the presence of a tumor localized in the left nasal fossa extending into the ethmoid sinus. (biopsy was performed—revealing olfactory neuroblastoma).

Head CT with enhancement (Fig. 1) revealed a tumor mass, nonhomogeneous, 66/44 mm localized at the level of ethmoid and frontal sinus with extension into orbit fatty tissue and compression on external ocular muscles, with orbit median wall osteolysis. Head CT with enhancement did not reveal cerebral lesions.



Fig. 1: Head CT with enhancement

Fig. 1: Tac cranica con mezzo di contrasto

20 anni, mentre per neoplasie altamente aggressive con rapida diffusione delle metastasi e sopravvivenza limitata a pochi mesi.

ENB è asintomatico per qualche tempo, dovuto alla sua sede olfattoria. Negli stadi avanzati il tumore causa: ostruzione nasale, epistassi ricorrente, iposmia o anosmia. La diagnosi si basa sulla endoscopia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica e biopsia. La diagnosi differenziale tra il carcinoma senonasale indifferenziato e il carcinoma neuroendocrino è pubblicata negli studi di Rosenthal e altri.

La chirurgia rappresenta la prima modalità di trattamento, seguita da irradiazioni, però la radioterapia o anche la chemioterapia può essere applicata.

Il basso grado e lo stadio del tumore potrebbe essere trattato con la chirurgia seguita, nella maggior parte dei casi, dalla radioterapia.

Nei casi avanzati e poco differenziati una chemioterapia preoperatoria potrebbe

Essere presa in considerazione (6-7).

Caso clinico

Il paziente R.I., 24 anni ricoverato nel dipartimento ENT di Timisoara ("Victor Babes" Università di medicina e farmacologia di Timisoara) con i seguenti segni e sintomi: emicrania predominante a sinistra, dolore preorbitale sinistro, diplopia progressiva, esoftalmia sinistra a rapida evoluzione, tumefazione linfonodale preauricolare.

Esame clinico e paraclinico:

Larinoscopia anteriore seguita da esame endoscopico nasosinuzale ha rivelato la presenza di un tumore localizzato nella fossa nasale sinistra che si estendeva fino al seno etmoidale. (La biopsia eseguita ha rivelato il neuroblastoma olfattivo)

La tac cranica con mezzo di contrasto (Fig.1) ha rivelato una massa tumorale disomogenea, 66/44 mm. Localizzata a livello dell'etmoide e del seno frontale con estensione al tessuto adiposo dell'orbita e compressione del muscolo oculare esterno, con osteolisi della parete mediale dell'orbita. La TACcranica non ha rivelato lesioni cerebrali.

La risonanza magnetica (Fig. 2) con contrasto ha rivelato un processo espansivo localizzato a livello del seno frontale ed etmoidale sinistro con estensione all'orbita (nel bordo superiore ed interno dell'orbita) con effetto compressivo della parete interna dell'orbita e muscolo interno destro ed obliquo superiore determinando un esoftalmo laterale. Il nervo ottico ha un aspetto normale, restringendo il contrasto disomogeneo si evidenzia una massa cistica a livello dell'etmoide.

L'esame oftalmico ha mostrato l'occhio destro con un aspetto normale del polo anteriore, e nell'occhio sinistro: assenza della motilità oculare, ptosi palpebrale, esoftalmia non assiale, non riducibile, la cornea era di aspetto normale, pupille midriatiche, edema diffuso della retina e atrofia ottica post edema papillare da stasi.

Il tumore era stadiato secondo l'AJCC – UICC sistema di stadiazione per i tumori della cavità nasale e del seno etmoidale (2002).



MRI with enhancement (Fig. 2) revealed an expansive process localized at the level of the left frontal and ethmoidal sinus with orbital extension (on the superior and intern orbit edge) with mass effect compressing internal orbital wall and right intern muscle and superior oblique muscle producing lateral exophthalmos. Optic nerve had an normal aspect. Nonhomogenous contract enhancement showed a cystic area at the level of ethmoid mass.

The ophtalmologic examination presented the right eye (R.E.) with a normal aspect of the anterior pole, and on the left eye (L.E.): the absence of the ocular motility, palpebral ptosis, nonaxial exophthalmia, nonreducible, without spontaneous and palpation pain, the conjunctiva presented intense chemosis, the cornea was with a normal aspect, midriatic pupil, diffuse retinal edema and optic atrophy post papillary stasis edema.

The tumor was staged according with AJCC-UICC staging system for nasal cavity and ethmoid sinus tumors (2002)

- T1 - Tumor involving the nasal cavity and/or paranasal sinuses (excluding sphenoid), sparing the most superior ethmoidal cells
- T2 - Tumor involving the nasal cavity and/or paranasal sinuses (including the sphenoid), with extension to or erosion of the cribriform plate
- T3 - Tumor extending into the orbit or protruding into the anterior cranial fossa, without dural invasion.
- T4 - Tumor involving the brain

N0 - No cervical lymph node metastasis

N1 - Any form of cervical lymph node metastasis

M0 - No metastasis

M1 - Distant metastasis

Esthesioneuroblastoma Stage IV T4N2M0

Antibiotic prophylaxis was started before surgery and included coverage for gram-positive bacteria, with a good intracerebral penetration. Postoperatively the antibiotics continued while the nasal packing remained in place.

The surgical treatment was performed by a combined surgical team: Otolaryngologist - Skull base surgeon expert, neurosurgeon and ophthalmologist. We have performed an anterior craniofacial resection, followed by a lateral parotidectomy with a Left Posterolateral Neck Dissection (level 2-5) and left eye bulb removal (Figg. 3, 4). The treatment protocol was decided in common, and each specialist performs his or her own specific task. The craniofacial team managed ENB surgically.

Histopathologic Exam Nr. 301323

- P1. cystic tumor – irregular external surface Ø 1.3/1.2 cm., friable, low consistency
- P2. Level II-III lymph node Ø 1.5/1.4 cm.
- P3. Level II lymph node Ø 1/0.8 cm.
- P4. Level IV 2 lymph nodes Ø 2.2/1.4 cm. and Ø 2/1.3 cm.
- P5. translucent-white friable tumor fragment
- P6. tumor fragment Ø 1,8/1,5 cm. containing bone fragments and friable mucosa

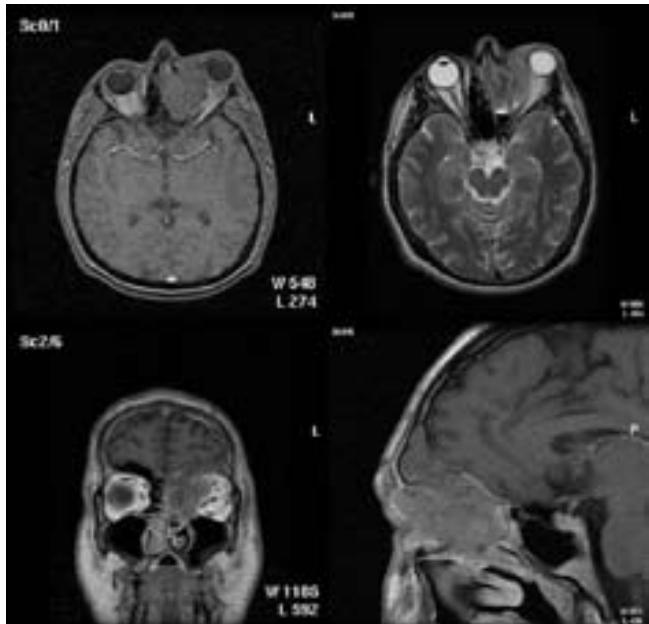


Fig. 2: Head MRI with enhancement

Fig. 2: Risonanza magnetica cranica con mezzo di contrasto

- T1 - Tumore che coinvolge la cavità nasale e/o seni paranasali (escluso lo sfenoide) risparmiando la maggior parte delle cellule etmoidali superiori.
- T2 - Tumore che interessa la cavità nasale e/o dei seni paranasali (compresi sfenoide), con estensione o erosione della lamina cribrosa.
- T3 - Tumore che si estende all'interno dell'orbita o che sorge nella fossa cranica anteriore, senza invasione della dura.
- T4 - Tumore che interessa il cervello

N0 - Assenza di metastasi dei linfonodi cervicali

N1 - Qualche metastasi dei linfonodi cervicali

M0 - Assenza di metastasi

M1 - Assenza di metastasi a distanza

Esthesioneuroblastoma stadio IV T4N2MO

E' stata fatta una profilassi prima dell'intervento che includeva copertura per batteri gram-positivi con una buona penetrazione intracerebrale.

Dopo l'intervento il trattamento antibiotico è continuato mentre il tamponamento nasale era in atto.



Fig. 3: Anterior craniofacial resection

Fig. 3: Resezione craniofacciale anteriore





Fig. 4: Left eye bulb removal

Fig. 4: Asportazione del bulbo oculare sinistro

Malignant tumor proliferation – large cells with vesicles eosinophilic nucleoli, intense mitotic activity. Are identified small cells, with small amount of cytoplasm. The cells are arranged in compact areas, with perivascular arrangement. Intense angiogenesis. Tumor necrosis. The tumor invades bone lamella, parotid gland, striate muscular tissue, blood and lymph vessels. Lymph nodes with extensive carcinomatous invasion. Esthesioneuroblastoma histopathological aspect.

The goal of surgery was to achieve complete tumor resection with negative margins.

The patient died after the surgical intervention at 6 hours due to cerebral edema and brain herniation into the foramen magnum.

Discussion

In the last 20 years the “gold standard” for treatment is represented by complete tumor craniofacial resection followed by radiotherapy. Open craniofacial resection allows tumor removal, intracranial extension assessment and brain and optic nerve protection.

Due to the lack of any randomized trials for treatment protocols assessment, the available data might be classified regarding to single-modality therapy versus combined treatment. Dulguerov's 2001 meta-analysis presented a lower recurrence rates for the combined treatment (surgery and radiotherapy) (8).

For radiotherapy the dose varies from 5500 to 6500cGy. Most of the patients receive less than 6000 cGy. Some authors suggest the possible role of proton beam radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and stereotactic radiation (9, 10). Others assessed the intensity-modulated radiotherapy which may obtain a good tumor control with radiation-induced toxicity low rates (11, 12). CT-guided interstitial high-dose-rate brachytherapy was indicated in some case reports (13).

Endoscopic craniofacial resection, a widely accepted treatment modality, is considered to be a safe, feasible, and oncological treatment modality, with the following benefits: less surgical time, reduced blood loss, morbidity, postoperative complications, and cost (14-17).

Il trattamento chirurgico è stato attuato da un team chirurgico associato: Otorinolaringoiatri, esperti della chirurgia della base cranica; neurochirurghi e oculisti.

Abbiamo attuato una resezione craniofacciale anteriore, seguita da una parotidectomia laterale con una dissezione del collo posterolaterale sinistra (livello 2-5) e una rimozione del bulbo oculare sinistro (Figg.3, 4). Il protocollo di trattamento è stato deciso di comune accordo, e ogni specialista esegue il proprio compito specifico. Il team craniofacciale viene gestito dal chirurgo ENB.

La proliferazione del tumore maligno—grandi cellule con vescicole con nuclei eosinofili e intensa attività miotica. Sono identificate piccole cellule con una piccola quantità di citoplasma. Le cellule sono disposte in aree compatte, con disposizione perivascolare. Angiogenesi intensa. Necrositumorale. Il tumore invade la lamella ossea, la ghiandola parotide, il tessuto muscolare striato, i vasi sanguigni e linfatici. Linfonodi con una vasta invasione carcinomatosa.

Aspetto istopatologico dell'estesioneuroblastoma.

Lo scopo della chirurgia era quello di ottenere una resezione completa del tumore con margini negativi.

Il paziente è morto dopo sei ore dall'intervento a causa di edema cerebrale ed ernia cerebrale nel forame magno.

Discussione

Negli ultimi 20 anni lo “standard” per il trattamento è rappresentato dalla completa resezione del tumore craniofacciale seguita da radioterapia.

La rimozione del tumore mediante resezione craniofacciale permette di valutare l'estensione intracranica e cerebrale e la salvaguardia del nervo ottico.

A causa della mancanza di studi clinici randomizzati per la valutazione dei protocolli di trattamento, i dati disponibili potrebbero essere classificati in base

Ad una modalità di terapia singola rispetto al trattamento combinato.

Una meta-analisi di Dulguerov del 2001 ha presentato una recidiva più bassa con il trattamento combinato (chirurgia-radioterapia) (8).

Per la radioterapia la dose varia da 5500 a 6500cGy. La maggior parte dei pazienti riceve meno di 6000cGy. Alcuni autori suggeriscono una radioterapia a base di fasci di protoni, radioterapia ad intensità modulata e radioterapia stereotassica (9, 10). Altri valutano una radioterapia ad intensità modulata per ottenere un buon controllo del tumore con basso tasso di tossicità indotta dalla radiotherapy (11, 12).

In alcuni casi clinici è stata indicata una TAC guidata con alte dosi interstiziali di brachiterapia (13).

La resezione endoscopica craniofacciale, una modalità di trattamento ampiamente accettata, viene considerata sicura, fattibile e una modalità di trattamento oncologico con i seguenti vantaggi: meno tempo chirurgico, ridotta perdita di sangue, morbilità complicate postoperatorie e costo (14-17).

Le metastasi linfonodali al momento della diagnosi iniziale si verificano nel 5-7% dei pazienti. Il trattamento di scelta è la chirurgia. Bleiter e al in una revisione della letteratura hanno trovato una incidenza di metastasi linfonodali ritardate del 19% con il 50% dei casi con concomitante recidiva locale (19).



Lymph nodes metastasis at initial diagnosis occurs in 5–7% of patients. The treatment of choice is surgery (18). Beitler et al in a literature review found an incidence of delayed lymph node metastasis of 19%, with 50% of the cases with concomitant local recurrence (19).

Conclusion

Although our patient died 6 hours after the surgical intervention due to cerebral edema and brain herniation into the foramen magnum the prognosis of the disease depends on its magnitude on initial diagnosis. It should be noted that precise histologic diagnosis is difficult because ENBs are often confused with other small round cell neoplasms of the nasal cavity. Despite the difficulties associated with the treatment of ENB, evolving treatment modalities, including surgery, radiation, and adjuvant chemotherapy, has contributed to the better management and increased survival of ENB patients.

Conclusione

Anche se il nostro paziente è morto sei ore dopo l'intervento chirurgico a causa di un edema cerebrale ed ernia cerebrale nel forame magno, la prognosi della patologia dipende dalla grandezza del tumore nella diagnosi iniziale.

Va notato che la precisa diagnosi istologica è difficile perché gli ENBs sono spesso confusi con altri piccoli tumoria cellule rotonde della cavità nasale. Nonostante le difficoltà connesse al trattamento dell'ENB, le modalità di evoluzione del trattamento, compresa la chirurgia, chemioterapia e radioterapia adiuvante, ha contribuito alla migliore gestione del paziente con ENB e ad un aumento della sopravvivenza.

Bibliografia - References

1. Broich G., Pagliari A., Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res.* Jul-Aug 1997;17(4A):2683-706
2. Wenig B.M., Prasad M.L., Dulguerov P. Neuroectodermal tumors. In: Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., and Sidransky D., WHO Classification of Tumors. 2005.
3. Zhang M., Zhou L., Wang D.H., Huang W.T., Wang S.Y. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2010; 72 (2):113-8
4. Kane A.J., Sughrue M.E., Rutkowski M.J., Aranda D., Mills S.A., Buencamino R., et al. Posttreatment prognosis of patients with esthesioneuroblastoma. *J Neurosurg.* Aug 2010; 113(2):340-51
5. Rosenthal D.I., Barker J.L., El-Naggar A.K. Sinonasal malignancies with neuroendocrine differentiation: patterns of failure according to histologic phenotype. *Cancer.* Dec 1 2004; 101(11):2567-73
6. Hyams V.J., Batsakis J.G., Michaels L. Olfactory neuroblastoma. In: *Tumors of the Upper Respiratory Tract and Ear, Atlas of Tumor Pathology.* Vol 25. Washington DC: Armed Forces Institute Press; 1988: 240-8.
7. Kadish S., Goodman M., Wang C.C. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* Mar 1976; 37(3):1571-6
8. Dulguerov P., Allal A.S., Calcaterra T.C. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* Nov 2001;2(11):683-90
9. Fitzek M.M., Thornton A.F., Varvares M. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer.* May 15 2002;94(10):2623-34
10. Nichols A.C., Chan A.W., Curry W.T., Barker F.G., DeScler D.G., Lin D.T. Esthesioneuroblastoma: the massachusetts eye and ear infirmary and massachusetts general hospital experience with craniofacial resection, proton beam radiation, and chemotherapy. *Skull Base.* Sep 2008; 18(5):327-37
11. Madani I., Bonte K., Vakaet L., Boterberg T., De Neve W. Intensity-modulated radiotherapy for sinonasal tumors: Ghent University Hospital update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* Feb 1 2009; 73(2):424-32
12. Sterzing F., Stoiber E.M., Nill S., Bauer H., Huber P., Debus J., et al. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in the treatment of children and adolescents - a single institution's experience and a review of the literature. *Radiat Oncol.* Sep 23 2009; 4(1):37
13. Tsvelis N., Heyd R., Baghi M., Zamboglou N. Interstitial high-dose-rate-brachytherapy in advanced esthesioneuroblastoma. *Laryngoscope.* Nov 2008; 118(11):2006-10
14. Castelnovo P., Bignami M., Delù G., Battaglia P., Bignardi M., Dallan I. Endonasal endoscopic resection and radiotherapy in olfactory neuroblastoma: our experience. *Head Neck.* Sep 2007; 29(9):845-50
15. Castelnovo P.G., Delù G., Sberze F., Pistochini A., Cambria C., Battaglia P., et al. Esthesioneuroblastoma: endonasal endoscopic treatment. *Skull Base.* Feb 2006; 16(1):25-30
16. Folbe A., Herzallah I., Duvvuri U., Bublik M., Sargi Z., Snyderman C.H., et al. Endoscopic endonasal resection of esthesioneuroblastoma: a multicenter study. *Am J Rhinol Allergy.* Jan-Feb 2009; 23(1):91-4
17. Devaiah A.K., Andreoli M.T. Treatment of esthesioneuroblastoma: a 16-year meta-analysis of 361 patients. *Laryngoscope.* Jul 2009; 119(7):1412-6
18. Zanation A.M., Ferlito A., Rinaldo A., Gore M.R., Lund V.J., McKinney K.A., et al. When, how and why to treat the neck in patients with esthesioneuroblastoma: a review. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* Nov 2010; 267(11):1667-71
19. Beitler J.J., Fass D.E., Brenner H.A., Huvos A., Harrison L.B., Leibel S.A., et al. Esthesioneuroblastoma: is there a role for elective neck treatment?. *Head Neck.* Jul-Aug 1991; 13(4):321-6



Pelle di bioingegneria per la ricostruzione estetica della punta del naso: caso clinico

Bioengineered Skin for Aesthetic Reconstruction of the Tip of the Nose: a Case Report

G. Nicoletti, S. Scevola, A. Faga

U.O. Chirurgia Plastica Ricostruttiva, Università degli Studi di Pavia, IRCCS Fondazione “Salvatore Maugeri”, Pavia

Abstract

I tessuti di bioingegneria sono largamente usati nella pratica clinica corrente per la ricostruzione di perdita di tessuto nei casi difficoltosi in cui gli innesti autologhi non sono disponibili o non idonei. Sostituti cutanei artificiali sono generalmente utilizzati per il trattamento acuto della perdita ampia di pelle in pazienti in condizioni critiche generali o per indicazioni funzionali seguite alla chirurgia (1–5). Gli autori presentano un uso sperimentale di un sostituto ingegneristico di pelle per esclusivi scopi estetici nella ricostruzione della punta del naso.

Caso clinico

Una donna di 17 anni si è presentata nella nostra unità con cicatrici depresse di 2.0x1.5 di superficie che coinvolgeva il lobulo nasale, la columella anteriore ed il triangolo molle a sinistra con irregolare distribuzione delle aree focali pigmentate (Fig. 1) la paziente aveva subito, quattro anni prima in un altro ospedale, l'asportazione di un nevo congenito della punta del naso con ricostruzione con innesto di pelle a tutto spessore dalla zona retroauricolare sinistra.



Fig. 1: (A) Preoperative view, front. (B) Preoperative view, left three-quarters

Abstract

Bioengineered tissues are largely used in current clinical practice for tissue loss reconstruction in difficult cases where autologous grafts are unavailable or unsuitable. Artificial skin substitutes are generally used for the acute treatment of huge skin loss in patients in critical general conditions or for functional indications in secondary surgery (1–5). The authors present the daring use of a bioengineered skin substitute for exclusive aesthetic purposes in the reconstruction of the tip of the nose.

Case Report

A 17-year-old girl presented in our unit with a 2.0_1.5-cm depressed scarring surface involving the nasal lobule, anterior columella, and left soft triangle featuring irregular distribution of focal pigmented areas (Fig. 1); the patient had undergone excision of a congenital nevus of the tip of nose and reconstruction with a full-thickness skin graft from left retroauricular area in another hospital 4 years previously.

The depressed and scarred appearance of the tip of the nose was impossible to disguise with any kind of makeup or camouflage, bringing on severe psychological discomfort for the patient.

A radical excision of the whole previous full-thickness skin graft was performed under general anesthesia to remove both the scar tissue and any residual pigmented area. The resection was carried out up to the cartilaginous framework of the nose, exposing the domes, the left lateral, and medial crura, and spared the perichondrium and the mucous surface of the left soft triangle.

Reconstruction was carefully planned with a sequential multilayered Integra graft (Integra Lifesciences Holding Corp., Plainsboro, NJ) to restore a mostly natural tip projection and smooth skin surface without adding new scars. During the first surgical procedure, the soft tissue defect was covered with a single layer of Integra that was secured to the recipient site with single 5-0 nylon stitches and a tieover dressing for 1 week. The graft took very well (Fig. 2) and the patient underwent a second procedure of double-layered Integra graft in 4 weeks' time.



L'aspetto depresso delle cicatrici della punta del naso non si poteva mascherare con nessun tipo di trucco, arrecando grave disagio psicologico alla paziente.

Una radicale escissione di tutto il precedente trapianto di pelle a pieno spessore è stata eseguita in anestesia generale per rimuovere sia il tessuto cicatriziale sia ogni residua area pigmentata. La resezione è stata effettuata fino al quadrante cartilagineo del naso esponendo le cupole, la laterale sinistra e crura media ed è stato risparmiato il pericondrio e la superficie mucosa del triangolo molle sinistro.

La ricostruzione è stata attentamente pianificata con un innesto sequenziale multistrato "Integra" (Integra Lifesci-ze Holding Corp., Plainsboro, NJ) per ripristinare una proiezione della punta il più possibile naturale e una superficie della pelle liscia senza ulteriori cicatrici. Durante il primo intervento chirurgico, il difetto dei tessuti molli veniva coperto da un singolo strato di Integra fissata alla zona ricevente con singoli punti di sutura 5-0 in nylon e una medicazione a cravatta per una settimana.

L'innesto ha attecchito molto bene (Fig. 2) e la paziente ha subito una seconda procedura con innesto doppio strato di Integra nell'arco di 4 settimane.



Fig. 2: Seven days after the first Integra graft

Il secondo stadio chirurgico è stato effettuato in anestesia locale con applicazione di Midazolam, coprendo la precedente area innestata con innesto a doppio strato di Integra che è stato adattato accuratamente per aumentare selettivamente lo spessore dei tessuti molli sopra le cupole senza ispessimento del triangolo molle e della crus laterale sinistra. La zona destinataria è stata pulita delicatamente con soluzione salina sterile e l'innesto è stato suturato con singoli punti di sutura 5-0 in nylon coperto con una medicazione a cravatta per 1 settimana. Anche il secondo innesto di Integra ha attecchito molto bene (Fig. 3) e la paziente ha subito una terza procedura di copertura epiteliale con piccoli innesti cutanei ultrasottili a spessore scisso nell'arco di 6 settimane.

Il terzo stadio chirurgico è stato eseguito in anestesia locale con un semplice bisturi per la raccolta di piccoli

The second surgical stage was performed under local anesthesia with midazolam implementation covering the previously grafted area with a double-layered Integra graft that was carefully tailored to selectively increase the soft tissue thickness overlying the domes without thickening the soft triangle and the left lateral crus. The recipient site was gently cleaned with sterile saline solution and the graft was sutured with single 5-0 nylon stitches and covered with a tieover dressing for 1 week. The second Integra graft took very well too (Fig. 3) and the patient underwent a third procedure of epithelial cover with small ultrathin split-thickness skin grafts in 6 weeks' time.

The third surgical stage was performed under local anesthesia with simple scalpel harvesting of small ultrathin split-thickness skin grafts, including the epidermis and the top of the dermal papillae, from the right retroauricular area. The skin grafts were dressed with a simple petrolatum gauze and dry swabs for 1 week and the whole grafted area took completely in 1 week. The short time outcome (54 days) was excellent (Fig. 4).

The 8-month follow-up showed an irregularly distributed residual erythema within a soft and pliable skin with an overall natural appearance and without any scar contracture; just a slight marginal hollow could be observed along the upper border of the graft (Fig. 5). Such a small imperfection, although easily disguised with makeup, is scheduled for correction with a hyaluronic acid filler injection in 4 months' time.



Fig. 3: Twenty-eight days after the second Integra graft, down-upward

Discussion

Integra is a bilayered dermal replacement system consisting of bovine collagen, chondroitin 6-sulfate, and a silicone sheet designed to provide wound closure with stimulation of dermis regeneration. The bovine collagen and chondroitin 6-sulfate serve as a template for the infiltration of fibroblasts, macrophages, lymphocytes, and capillaries, which form the neovascular network. As healing progresses collagen is deposited by the host fibroblasts, which replaces the bovine collagen and chondroitin 6-sulfate while the silicone layer provides adequate moisture control.

Subsequently the silicone layer is removed and an epidermal autograft is placed over the neodermis to reconstitute a

ultra sottili innesti cutanei a spessore, includendo l'epidermide e l'inizio della papilla dermica, dalla zona retroauricolare destra.

Gli innesti cutanei venivano coperti con una semplice garza petrolata e dei tamponi asciutti, per una settimana e tutta l'area innestata ha preso completamente in una settimana. Il risultato a breve termine (54 giorni) era eccellente (Fig. 4).

Negli otto mesi di follow-up si è visto un eritema residuo a distribuzione irregolare all'interno di una pelle morbida e flessibile con un aspetto globale naturale e senza alcuna retrazione cicatriziale; solo una leggera cavità marginale potrebbe rivelarsi lungo il bordo superiore dell'innesto (Fig. 5), anche se facilmente mascherabile con il trucco, si può correggere con iniezione di acido ialuronico riempitivo, in 4 mesi.

Discussione

“Integra” è un sistema di sostituzione a doppio strato dermico costituito da collagene bovino, condroitin 6-solfato, e un foglio di silicone progettato per favorire la chiusura della ferita mediante stimolazione della rigenerazione dermale. Il collagene bovino e il condroitin 6-solfato servono come modello per l'infiltrazione di fibroblasti, macrofagi, linfociti e capillari che formano la rete neovascolare. Man mano che la guarigione progredisce, il collagene depositato dai fibroblasti ospiti sostituisce il collagene bovino e il condroitin 6-solfato, mentre lo strato di silicone fornisce un adeguato controllo dell'umidità. Successivamente lo strato di silicone viene rimosso e un autotrapianto epidermale viene posto sopra il nuovo derma per ricostruire un derma ed un'epidermide funzionali (6–8). La struttura istologica, le proprietà fisiche e le caratteristiche del neoderma, assomigliano da vicino a quelle della pelle normale (9–11). La maggior parte degli studi istologici su animali ed umani indicano una buona integrità e compatibilità tissutale come è ben controllata la biodegradazione e le reazioni immunologiche sfavorevoli (12,13).

L'esperienza clinica con “Integra” ha mostrato molti più vantaggi che svantaggi. I vantaggi sono un miglior aspetto della cicatrice con minore restringimento e retrazione rispetto alla scissione del trapianto autologo standard, è richiesto un innesto più sottile per la copertura epiteliale con maggior beneficio della zona donatrice della pelle autotriplantata, questa è immediatamente disponibile ed ha una piattaforma più prolungata.

I principali svantaggi sono l'impossibilità di sostituire entrambi i componenti dermici ed epidermici, allo stesso tempo, con la necessità di procedure operative sequenziali e costi del prodotto (7).

Indicazioni cliniche correnti per l'uso di “Integra”, comprendono la copertura di difetti dei tessuti molli da ustioni profonde, trauma acuto, tessuto molle tumorale, resezione di ulcere croniche (1–5,7–10).

La ricostruzione del tessuto molle della punta del naso è una vera sfida impegnativa in una paziente giovane donna.



Fig 4: (A) Fifty-four days after the ultrathin split-thickness skin graft, front view. (B) Fifty-four days after the ultrathin split-thickness skin graft, left three-quarters view



Fig. 5: (A) Eight months after the ultrathin split-thickness skin graft, front view. (B) Eight months after the ultrathin split-thickness skin graft, left three-quarters view

functional dermis and epidermis (6–8). Histologic structure, physical properties, and clinical features of induced neodermis closely resemble those of normal skin (9–11). The majority of histologic animal and human studies report good tissue compatibility and integrity as well as controlled biodegradation and no adverse immunologic reactions (12,13). Clinical experience with Integra demonstrated many more benefits than disadvantages. The benefits are a better scar appearance with less



Le opzioni disponibili per la ricostruzione sono innesti cutanei e lembi cutanei locali o distanti. Gli innesti di pelle di solito forniscono uno scarso risultato estetico con mostra di patch di cicatrici. Una grande varietà di lembi locali o distanti sono stati descritti negli anni scorsi per la ricostruzione della punta del naso con ottimo risultato estetico. I lembi più adatti sono il lembo nasale dorsale (14) e quello della fronte (linea paramediana, media, frontotemporale e soprattrociale) (15). Questi ultimi sono preferibilmente pre-estesi per ridurre al minimo la morbilità del sito donatore. Nel nostro caso clinico, il lembo nasale dorsale era indicato a causa delle dimensioni del difetto. Tuttavia tutte queste procedure mostrano un certo grado di morbilità del sito donatore e cicatrici visibili sul volto. Inoltre spesso richiedono procedure multiple di perfezionamento chirurgico come la nostra tecnica proposta.

In questo caso clinico, la più alta aspettativa estetica di un'adolescente femminile è stata considerata la priorità assoluta per l'indicazione chirurgica e, quindi, tra tutte le opzioni chirurgiche noi abbiamo optato per una procedura mini invasiva.

Anche se il suo utilizzo per una procedura di ricostruzione estetica del naso è controverso in letteratura (16–18), una bioingegnerica sostituzione sequenziale di innesto di pelle potrebbe provvedere al ripristino di uno spessore adeguato e non richiede nuove cicatrici eccetto quelle ultrasottili dovute all'innesto retroauricolare del sito donatore non vistosamente guarite. Inoltre la procedura potrebbe aver fallito tutte le opzioni di ricostruzione tradizionali che sarebbero state ancora disponibili.

Il risultato finale ha superato le migliori aspettative degli autori con un eccellente restauro della superficie della pelle liscia della punta del naso con un aspetto complessivo molto naturale (Fig.5). La lieve cavità marginale del bordo superiore del trapianto è stato ristretto ad una area che era limitata ad un singolo strato di "Integra". Infatti nell'intervallo di tempo tra il primo ed il secondo innesto di "Integra" vi era una vivace proliferazione epiteliale che partiva dai margini della ferita verso l'innesto che riduce la dimensione effettiva del difetto dovuto ad innesto secondario. Il secondo doppio strato di innesto di "Integra" era pertanto di dimensioni più piccole rispetto al primo e non copriva l'area periferica riepitelizzata del difetto originale.

Tale caratteristica è stata soddisfacente lungo i margini inferiori del difetto (columella e triangolo molle, dove la pelle è naturalmente sottile, mentre non poteva fornire un adeguato spessore della pelle del margine superiore (dorsum). Qui l'epitelio periferico avrebbe dovuto essere rimosso ed il letto neodermale essere coperto anche con un innesto secondario di "Integra".

Infatti la misura precisa del doppio strato di innesto di "Integra" potrebbe prevedibilmente ed accuratamente riprodurre un diverso spessore della pelle con una presenza estetica della punta del naso.

Inoltre l'uso di innesto sequenziale multistrato di "Integra" ha anche dimostrato di essere efficace in termini di

shrinkage and contracture compared with the standard thin split-thickness skin autograft, a thinner epidermal graft is required for epithelial cover with great benefit for skin autograft donor site, it is immediately available, and has a prolonged shelf time. The main disadvantages are the inability to replace both dermal and epidermal components at the same time, with need for sequential operative procedures (7), and the cost of the product.

Current clinical indications for use of Integra include cover of soft tissue defects from deep burns, acute trauma, soft tissue tumor resection, and chronic ulcers (1–5,7–10). Soft tissue reconstruction of the tip of the nose is a true challenge in the young female demanding patient.

Reconstructive available options are skin grafts and local or distant skin flaps. Skin grafts usually provide a poor aesthetic result with a scarring patch appearance.

A huge variety of local or distant flaps have been described down the ages for reconstruction of the tip of the nose with excellent aesthetic results.

The most suitable flaps are the dorsal nasal flaps (14) and the forehead flaps (paramedian, midline, frontotemporal, and supratrochlear) (15). The latter are preferably preexpanded to minimize donor site morbidity. In our clinical case, the dorsal nasal flap would not be indicated because of the size of the defect. Nevertheless, all of these procedures show some degree of donor site morbidity and visible scarring on the face. Furthermore, they often require as many multiple surgical refinement procedures as our proposed technique.

In this clinical case, the highest aesthetic expectation of a female teenager was considered the first absolute priority for surgical indication and, therefore, among all available surgical options, we went for the minimally invasive procedure. Although its use for aesthetic reconstruction of the nose is controversial in literature (16–18), a bioengineered sequential skin substitute graft could provide restoration of adequate thickness and did not require new scars apart from the ultrathin retroauricular skin grafts donor site that healed inconspicuously. Furthermore, should the procedure have failed all traditional reconstructive options would still have been available.

The final result far exceeded the authors' best expectations with excellent restoration of a smooth skin surface of the tip of the nose with an overall very natural appearance (Fig. 5). The slight marginal hollow of the upper border of the graft was actually restricted to an area that was only single layered with Integra. In fact, in the time interval between the first and the second Integra grafts, there was a lively epithelial proliferation moving from the margins of the wound toward the graft that reduced the actual size of the defect to be secondarily grafted.

The second, double-layered Integra graft was therefore smaller in size than the first one and did not cover the peripheral reepithelialized area of the original defect.

Such a feature was satisfactory along the lower margins of the defect (columella and soft triangle), where the skin is naturally thin, while it could not provide adequate skin thickness in the upper margins (dorsum). Here the peripheral epithelium should have been removed and the neodermal bed covered with a secondary Integra graft, too.



costo complessivo rispetto alla ricostruzione sequenziale alternativa con un lembo frontale preeespanso che richiederebbe almeno tre stadi chirurgici, includendo anche il costo di un espansore di pelle (Tab. 1).

Pertanto gli autori sono fortemente incoraggiati a prendere in considerazione un trapianto sostitutivo di pelle multistrato e sequenziale di bioingegneria come prima opzione chirurgica in casi simili con alte aspettative estetiche.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano il signor Gian Mario Pelizzoli per il suo supporto tecnico.

Indeed the tailored double-layered Integra graft could accurately and predictably reproduce the different skin thickness within the aesthetic subunit of the tip of the nose. Furthermore, the use of a sequential multilayered Integra graft also proved to be effective in terms of overall cost in comparison with the alternative sequential reconstruction with a preexpanded forehead flap that would also require at least three surgical stages and include the cost of a skin expander (Tab. 1).

Therefore, the authors are now strongly encouraged to consider a multilayered bio-engineered sequential skin substitute graft as the first surgical option in similar cases with highest aesthetic expectations.

	Expanded Forehead Flap	Bioengineered Skin
Number of main operations	3	3
Span between first and last operation	14 weeks	10 weeks
Total operating time	4 hr	2 hr
Time spent on outpatient basis (stitches removal, dressing changes, expansions)	140 min	40 min
Implant cost	€ 500	€ 500
Anesthesia	Two general, one local with midazolam implementation	One general, one local with midazolam implementation, one local

Table 1: Comparative Costs between Expanded Forehead Flap and Bioengineered Skin for Nasal Tip Reconstruction (Refinements Are Not Included)

Bibliografia - References

1. Bello Y.M., Falabella A.F. Use of skin substitutes in dermatology. Dermatol Clin 2001; 19:555.
2. Ramzy P.I., Barret J.P., Herndon D.N. Thermal injury. Crit Care Clin 1999;15:333.
3. Boyce S., Kagan R., Yakuboff K.P., et al. Cultured skin substitutes reduce donor skin harvesting for closure of excised full-thickness burns. Ann Surg 2002; 235:269.
4. Dantzer E., Braye F.M. Reconstructive surgery using an artificial dermis (Integra): results with 39 grafts. Br J Plast Surg 2001; 54:659.
5. King P. Artificial skin reduces nutritional requirements in a severely burned child. Burns 2000; 26:501.
6. Muangman P., Deubner H., Honari S., et al. Correlation of clinical outcome of integra application with microbiologic and pathological biopsies. J Trauma 2006; 61:1212–7.
7. Fette A. Integra artificial skin in use for full-thickness burn injury: benefits or harms on patient outcome. Technol Health Care 2005; 13:463–8.
8. Ahmed S., Hussein S.S., Philp B., Healy C. Use of biologic dressing as a temporary wound dressing in reconstruction of a significant forehead Mohs defect. Dermatol Surg 2006; 32:765–7.
9. Giovannini U.M., Teot L. Aesthetic complex reconstruction of the lower leg: application of a dermal substitute (Integra) to an adipofascial flap. Br J Plast Surg 2002; 55:171–2.
10. Burke J.F., Yannas IV, Quinby W.C. Jr, et al. Successful use of a physiological acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury. Ann Surg 1981; 194:413–28.
11. Stern R., McPherson M., Longaker M.T. Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury. J Burn Care Rehabil 1990; 11:7–13.
12. Michaeli D., McPherson M. Immunologic study of artificial skin used in the treatment of thermal injuries. J Burn Care Rehabil 1990; 11:21–6.
13. Moiemen N., Staiano J., Ojeh N., et al. Reconstructive surgery with a dermal regeneration template: clinical and histologic study. Plast Reconstr Surg 2001; 108:93–103.
14. Marchac D., Toth B. The axial frontonasal flap revisited. Plast Reconstr Surg 1985; 76:686.
15. Strauch B., Vasconez L.O., Hall-Findlay E.J. Grabb's encyclopaedia of flaps. Boston/Toronto/London: Little Brown and Company; 1990.
16. Blanco N.M., Edwards J., Zamboni W.A. Dermal substitute (Integra) for open nasal wounds. Plast Reconstr Surg 2004; 113:2224–5.
17. Thornton J.F., Rohrich R.J. Dermal substitute (Integra) for open nasal wounds. Plast Reconstr Surg 2005; 116:677.
18. Klein M.B., Engrav L.H., Holmes J.H., et al. Management of facial burns with a collagen/glycosaminoglycan skin substitute-prospective experience with 12 consecutive patients with large, deep facial burns. Burns 2005; 31:257–61.



Malignant carotid body tumor

Paraganglioma maligno carotideo

E. Mevio[^], M. Sbrocca[^], M. Mullace[^], N. Mevio[^], L. Migliorini*

[^]Department of Otorhinolaryngology, Ospedale Fornaroli, Magenta

*Department of Pathology, Ospedale Fornaroli, Magenta

Abstract

Carotid body tumors (CBTs) are the most common paragangliomas of the head and neck. Most of CBTs are non-functioning, benign and slow growing; however, between 5 and 10% are malignant.

Malignant CBTs are very rare; malignant paragangliomas typically affect younger adults (median age: 44 years) and the sex distribution is approximately equal. There are no histological criteria that can be used to diagnose a malignant CBT. The malignancy criteria applied are the well-recognized ones: invasion into adjacent structures and/or the presence of metastases, either in regional lymph nodes or in distant organs. Surgery is the most common treatment although adjuvant radiotherapy may be considered.

We describe a case of malignant CBT in a 74-year-old man who presented with a left carotid tumor (stage II according to the Shamblin classification) and underwent surgical excision and adjuvant radiotherapy.

Introduction

Carotid body tumors (CBTs) or carotid body paragangliomas are rare chemical receptor tumors that account for 0.6% of all head and neck tumors. CBTs are the most common paragangliomas, while jugular, tympanic and vagal paragangliomas are less frequently detected. CBTs are usually benign; the incidence of malignant tumors is below 10% (1,2,3). A search of Medline articles published from 1980 to 2013 revealed 100 cases of malignant CBT (4). Cellular criteria for malignancy have not been established. Malignancy is determined by invasion into adjacent structures or by the presence of metastases. Metastases are confined to regional lymph nodes in the majority of cases (69%) (5).

CBTs are rare and consequently there are no published randomized controlled trials regarding the efficacy of various treatments. Most authors suggest a surgical resection in association with adjuvant radiotherapy. A small number of patients were treated with chemotherapy alone (5).

Abstract

I tumori del globo carotideo (CDTs) sono i più comuni paragangliomi della testa e del collo. Molti di loro sono neoplasie benigne, non funzionanti, e presentano un lento accrescimento; tuttavia una percentuale compresa tra il 5 e il 10% può presentare caratteristiche di malignità. I CDTs sono dunque rari, si presentano più facilmente in giovani adulti (età media 44 anni) e non vi sono sostanziali differenze di interessamento tra i due sessi. Non ci sono precisi criteri istologici dirimenti per la diagnosi di malignità dei paragangliomi. La valutazione della malignità si basa sul rilievo di invasione della capsula e delle strutture viciniori e/o sulla presenza di metastasi, vuoi nei linfonodi locoregionali, vuoi in organi distanti. Il trattamento di scelta è chirurgico, la radioterapia adiuvante può essere presa in considerazione.

Gli autori descrivono, in un uomo di 74 anni, un caso di tumore maligno del globo carotideo sinistro inquadrabile come stadio II secondo la classificazione di Shamblin. Il paziente è stato sottoposto a terapia chirurgica e successiva radioterapia.

Introduzione

I tumori del globo carotideo (CDTs), o paragangliomi, sono neoplasie rare dei chemorecettori glomici che costituiscono circa lo 0.6% dei tumori del distretto testa-collo. Tra i paragangliomi la localizzazione carotidea è la più frequente, tuttavia, ne sono reperibili anche a livello giugulare, timpanico e vagale. I paragangliomi carotidi sono solitamente benigni. L'incidenza di forme maligne si attesta al di sotto del 10% dei casi (1, 2, 3). Un'analisi della letteratura dal 1980 al 2013 consente di reperire 100 segnalazioni di tali forme maligne (4). Non sono stati definiti dei precisi criteri istologici per la distinzione tra forme benigne e maligne. La malignità viene decretata dalla invasione delle strutture viciniori e/o dalla presenza di metastasi. Le localizzazioni metastatiche sono reperibili nella maggioranza dei casi nei linfonodi loco-regionali(69%) (5).

Data la rarità non sono mai stati pubblicati dei trials attendibili sul trattamento di tali neoplasie. La maggioranza degli Autori suggerisce l'asportazione chirurgica seguita da radioterapia. Molto più rare sono le segnalazioni di casi trattati con la sola radio o chemioterapia (5).

■ Indirizzo per corrispondenza / Address for correspondence: E. Mevio - Department of Otorhinolaryngology, Ospedale Fornaroli, Magenta
Email: emevio@libero.it

Case report

A 74-year-old Caucasian man was referred to our ENT unit because of a swelling on the left side of his neck. He did not complain of pain or tenderness. For years, the patient has been under treatment for hypertension and atrial fibrillation. Four years previously he had presented a breast adenocarcinoma and undergone a right mastectomy followed by chemotherapy. At the present time he is free of recurrence.

In the previous six months, a small cervical swelling (1 cm in diameter), present for thirty years, had suddenly grown. Clinical examination disclosed a single smooth superficial mobile mass (about 5 x 3 cm) on the left side of the neck, at level II.

Ultrasound and CT of the neck confirmed the presence, at the level of the left carotid bifurcation, of a well-vascularized oval mass, measuring about 5x3 cm and showing abnormal echogenicity. On CT (Fig. 1A) the mass was seen to be located between the two carotid branches and to involve the external branch of the carotid artery (Fig. 1B).

Caso clinico

Un uomo di 74 anni di razza caucasica si presentò alla nostra osservazione lamentando la comparsa di una tumefazione sul lato sinistro del collo, non riferiva dolore o segni di compressione. In anamnesi risultavano ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale in terapia da anni. Inoltre quattro anni prima era stato sottoposto a mastectomia destra e successivi cicli di chemioterapia per un carcinoma mammario. All'ultimo controllo risultava libero da tale malattia.

Negli ultimi sei mesi una piccola tumefazione laterocervicale sinistra (1 cm di diametro), già presente da anni, si era improvvisamente accresciuta di volume. Alla palpazione era evidente in sede laterocervicale sinistra, a livello LII, una massa ovalare, mobile, di consistenza non elevata e delle dimensioni di circa 5x3 cm. di diametro.

Un'ecografia e una tomografia computerizzata del collo confermavano la presenza, a livello della biforcazione carotide, di una neoformazione ovalare molto ben vascularizzata confermandone le dimensioni di 5x3 cm. Le immagini TAC svelavano in particolare come la massa si incuneasse a livello della biforcazione carotide di sinistra (Fig 1A) e come coin-



Fig.1: Preoperative CT scan showing a vascular lesion mass at the bifurcation of the left carotid artery (arrow B). The tumor clearly involves the external carotid branch (arrow A).

Fig.1: Immagini TAC preoperatorie che evidenziano una massa a spicata componente vascolare interessante la biforcazione carotide sinistra (freccia B). Risulta evidente il coinvolgimento da parte della neoplasia della carotide nella sua branca esterna (freccia A)

Fine-needle aspiration (FNA) showed the presence of markedly atypical cellular elements; cytokeratin 7/20 staining was negative.

The clinical data suggested a diagnosis of paraganglioma and we decided to perform a surgical excision. During the surgical procedure we found a mass originating from the carotid bifurcation, and involving the anterior branch of the carotid artery (stage II according to the Shamblin classification of CBTs). We resected the tumor together with the anterior branch of the carotid artery; the internal carotid artery, jugular vein and vagus nerve were preserved. We also performed a neck dissection (levels II and III).

volgesse in particolare la branca esterna della arteria carotide (Fig.1B).

L'indagine citologica dopo agoaspirato ecoguidato mostrava la presenza di marcate atipie cellulari; la colorazione con cito-cheratina 7/20 era negativa.

Questi dati clinici suggerivano la presenza di un paraganglioma e si decise di asportarlo chirurgicamente. Durante l'atto chirurgico si reperì la massa che originava senza dubbio dalla biforcazione carotide e avvolgeva, interessandolo, il ramo esterno della arteria (era perciò classificabile come tipo II della classificazione di Shamblin). Si decise di asportare la massa resecando anche l'arteria interessata; al contrario la carotide



Histological findings together with the identification of metastasis in one of the lymph nodes (Fig. 2A and B) showed the tumor to be a malignant paraganglioma. Immunohistochemistry showed positivity for synaptophysin (Fig. 2C), S-100, NSE, cytokeratins AE1 and AE3 and chromogranin A.

At 13-month follow-up, the patient was well with no evidence of recurrence.

Discussion

CBT, also known as chemodectoma, is the most frequently diagnosed carotid body disease. It originates from the

interna, la vena giugulare e il nervo vago vennero accuratamente preservati. Si completò l'intervento con uno svuotamento linfonodale laterocervicale ai livelli LII e LIII.

Le caratteristiche istologiche della massa intracarotidea e il riscontro di metastasi in uno dei linfonodi laterocervicali hanno permesso di dimostrare la presenza di un paraganglioma maligno (Fig 2 A e B). Tale deduzione è stata avvalorata dai test immunoistochimici con la positività alla sinaptofisina (Fig 2C), S-100, NSE, citocheratina AE1 e AE3 e alla cromogranina A.

Dopo 13 mesi di follow-up il paziente non ha evidenziato segni di recidiva locale o metastatica.

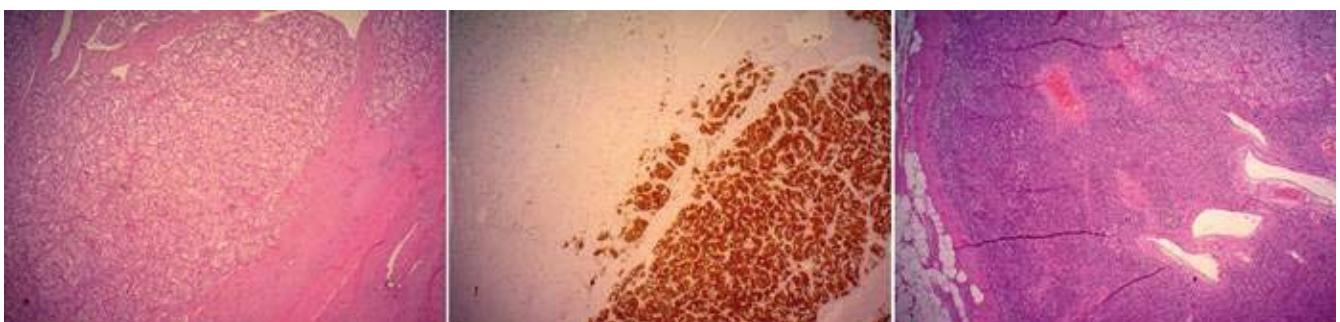


Fig.2: Histology of the surgical specimen: A) a low-power view of the central portion of the neoplasm. The round or polygonal epithelioid cells are arranged in small nests (zellballen) around a delicate vasculature (paraffin section; HE; original magnification x 50); B) synaptophysin and chromogranin are strongly expressed in the chief cells (paraffin section; synaptophysin; original magnification x 50); C) cervical lymph node partially involved by metastatic paraganglioma. (paraffin section; HE; original magnification x 50).

Fig.2: quadro istologico: A) immagine a basso ingrandimento della parte centrale della neoplasia. Cellule a forma arrotondata o poligonale appaiono sistemate in piccoli nidi perivasali (sezione in paraffina, EE; ingrandimento 50x);

B) la sinaptofisina e la cromogranina sono marcatamente espresso nelle "chief cells" (sezione in paraffina, sinaptofisina; ingrandimento 50x); C) Sezione di linfonodo laterocervicale nettamente interessato da metastasi di paraganglioma (sezione in paraffina, EE; ingrandimento 50x).

neural crest and belongs to the group of non-chromaffin paragangliomas, which are similar to chromaffin suprarenal medulla tumors (e.g. chromaffin tumors), as they share the same histological origin. CBTs can be found at any age and are frequently seen in individuals aged between 50 and 70 years, with a slightly higher prevalence in women than men. Although these tumors are benign, 10% of cases have been found to show a malignant behavior. Malignant CBTs have an unpredictable course, with no correlation between the histological findings and clinical behavior. Most authors consider histology alone to be an unreliable basis on which to differentiate between benign and malignant CBTs, and regard the presence of lymph node or distant organ metastases as the only acceptable proof of malignancy (1,2,4) feature of these tumors.

A preliminary diagnosis of CBT can be made on the basis of history and physical examinations. The differential diagnosis includes brachial cyst, node metastases, salivary gland tumor, and carotid artery aneurysm. The slow growth rate of CBTs, which is reflected clinically by the delay (averaging four to seven years) between the first symptoms and the diagnosis, is a characteristic. A CBT usually presents as a lateral cervical mass, which is often less mobile in the craniocaudal direction because of its adherence to the carotid arteries. Many CBTs

Discussione

Il paraganglioma carotideo o chemodectoma costituisce la più frequente patologia diagnosticata a carico del globo carotideo. Prende origine dalla cresta neurale e fa parte del gruppo dei paragangliomi non cromaffini, simili al tumore cromaffine del surrene. Sono neoplasie che si possono riscontrare ad ogni età, ma più frequentemente in soggetti tra i 50 e i 70 anni. Con una lieve prevalenza per il sesso femminile. Si tratta generalmente di tumori benigni. Tuttavia in un 10% dei casi si riscontrano caratteristiche di malignità. Le forme maligne presentano un decorso imprevedibile, senza correlazioni con le caratteristiche istologiche e cliniche. La maggior parte degli Autori pensano che l'aspetto istologico non rappresenti condizione sufficiente per distinguere tra forme benigne e maligne, e che solo il riscontro di metastasi locoregionali o a distanza discriminari tra le due forme (1, 2, 4).

La diagnosi clinica del paraganglioma si fonda sull'anamnesi e sull'esame clinico. La diagnosi differenziale deve comprendere le cisti branchiali, le metastasi linfonodali, le neoplasie salivari, e le forme aneurismatiche della carotide. Caratteristico di queste neoplasie è il lento accrescimento, tipico dei paragangliomi, che si riflette sul lasso di tempo che intercorre tra la comparsa dei primi sintomi e la diagnosi. Appaiono solitamente come masse laterocervicali poco mobili in senso craniocaudale data la loro adesione alla biforcazione carotidea. Per

are pulsatile by transmission from the carotid vessels or less commonly expand themselves, reflecting their marked intrinsic vascularization. Approximately 10% of cases present with cranial nerve palsy, most frequently involving the vagal nerve.

The final diagnosis rests mainly on imaging findings. Color Doppler ultrasound, a simple and non-invasive examination, has relatively high specificity and sensitivity for CBTs. Other diagnostic methods include FNA biopsy, CT and MRI. Angiography, although no longer the first-line imaging method, remains valuable for pre-operative evaluation, and also has a role in preoperative embolization. However, the use of preoperative embolization is controversial and usually recommended only for large tumors to decrease blood loss.

Simple resection is suitable for Shamblin stage I/II CBTs without an abundant blood supply. CBT resection and reconstructive vascular surgery are suitable for Shamblin stage III cases (i.e. enormous tumors involving important peripheral vessels). In CBT resections requiring ligation of common carotid artery, cerebral ischemia is a relatively frequent complication.

Ligation of the common carotid artery is used only in emergency treatments. In the presence of vascular defects, artificial vascular reconstruction is usually performed (6).

The incidence of post-operative complications is related to tumor size. Tumors less than 5 cm in diameter have a neurological injury rate of 14%; instead, vagal nerve paralysis or other complications are common in the case of tumors larger than 5 cm (67%) (2,7,8).

Distant metastases are rare, but have been reported in sites such as the liver, bone, kidney, lung, breast, pancreas, retroperitoneum and thyroid. There is a significant difference in the survival rate between patients with local metastases and those with systemic disease (76% vs 11% after five years) (5).

The use of adjuvant radiotherapy has been recommended in cases of incomplete tumor excision and in the presence of lymph node metastases (as in our patient). Median survival may be significantly improved with adjuvant local radiotherapy compared with surgical treatment alone (9). Radiotherapy alone is the treatment of choice for unresectable tumors. The benefits of chemotherapy in the treatment of malignant CBT are still debated (4).

la stessa ragione spesso la massa è pulsante. In circa un 10% dei casi si osserva la concomitanza di paralisi di nervi cranici vicini ed in particolare del vago.

Un conforto diagnostico giunge dall'imaging. L'eco-color-doppler, tecnica semplice e non invasiva, presenta alta specificità e sensibilità nel caso di simili masse. Si possono poi affiancare l'agoaspirato ecoguidato, la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica. L'angiografia, a lungo considerata come mezzo diagnostico di scelta, viene ora impiegata soprattutto nei casi in cui si preveda una embolizzazione preoperatoria. Tuttavia anche l'uso della embolizzazione preoperatoria viene contestato e riservato a casi di tumori voluminosi ad alto rischio di sanguinamento.

La semplice resezione è indicata nei casi classificabili come stadio I o II di Shamblin e valutati sprovvisti di vasi afferenti particolarmente voluminosi. La resezione e la ricostruzione vascolare termino-terminale o con by pass viene riservata ai casi classificabili come stadio III con importante coinvolgimento carotide. Tuttavia tali interventi non sono privi di complicazioni vascolari cerebrali di tipo ischemico specie se il flusso della carotide comune o interna viene interrotto per un eccessivo intervallo di tempo. La legatura della carotide comune viene riservata a casi di emergenza e normalmente si cerca di rimediare con l'uso di protesi vascolari per ripristinare a breve il flusso (6).

Ne deriva che le complicanze post-operatorie sono generalmente correlate al volume della massa tumorale. I tumori più piccoli di 5 cm possono presentare complicanze post-operatorie a carico dei nervi vicini inferiori al 14%; mentre una paralisi vagale o altre complicanze neurologiche sono molto più frequenti (67%) in tumori di diametro superiore (2, 7, 8).

Le metastasi a distanza sono rare, ma possono interessare fegato, osso, rene, polmone, mammella, pancreas, retroperitoneo e tiroide. È evidente una differenza significativa nella sopravvivenza valutata in pazienti con metastasi locoregionali o con malattia diffusa (76% vs 11% dopo 5 anni) (5).

L'impiego della radioterapia adiuvante è raccomandato in casi di incompleta escissione della massa tumorale o in presenza di metastasi linfonodali (come nel caso descritto). La sopravvivenza media viene nettamente migliorata in tali casi dalla associazione chirurgia-radioterapia (9). La radioterapia da sola viene riservata ai casi non trattabili chirurgicamente. L'impiego della chemioterapia viene invece considerato per ora di dubbia efficacia (4).



Bibliografia - References

1. Pacheco-Ojeda L. Malignant carotid body tumors: report of three cases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2001; 110(1):36-40
2. Patetsios P., Gable D.R., Garrett W.V., Lamont J.P., Kuhn J.A., Shutze W.P., Kourlis H., Grimsley B., Pearl G.J., Smith B.L., Talkington C.M., Thompson J.E. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. Ann Vasc Surg. 2002; 16(3):331-8.
3. Righini Ch., Pecher M., Halimi S., Magne J.L., Reyt E. Malignant carotid paraganglioma. A case report. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac. 2003; 120(2):103-8.
4. Nishijima H., Asakage T., Sugashawa M. Malignant carotid body tumor with systemic metastases. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011; 120(6):381-5.
5. Lee J.H., Barich F., Karnell L.H., Robinson R.A., Zhen W.K., Gantz B.J., Hoffman H.T.; American College of Surgeons Commission on Cancer; American Cancer Society. National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. Cancer. 2002; 94(3):730-7.
6. Luo T., Zhang C., Ning Y.C., Gu Y.Q., Li JX, Wang ZG. Surgical treatment of carotid body tumor: case report and literature review. J Geriatr Cardiol. 2013; 10(1):116-8.
7. Van der Mey A.G., Jansen J.C., van Baalen J.M. Management of carotid body tumors. Otolaryngol Clin North Am. 2001; 34(5):907-24.
8. Luna-Ortiz K., Rascon-Ortiz M., Villavicencio-Valencia V., Granados-Garcia M, Herrera-Gomez A. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. Oral Oncol. 2005; 41(1):56-61.
9. Williamson J., Leopold G., Prabhu V., Ingrams D. Successful treatment of a rare metastatic malignant carotid body tumour in a young adult, with conservative surgery and local radiotherapy. J Laryngol Otol. 2012; 126(4):428-31.



Innovating for life.

NEPTUNE™

by Advanced Bionics



Advanced Bionics

*Pending regulatory approval



waterproof

The world's first and only *swimmable* sound processor



AdvancedBionics.com

MK_NEPT2_EN_Ad_11_A



Biofonic

Apparecchi acustici

Caserta - Via Roma, 48 Tel. 0823/356680
Teano - C.so V. Emanuele, 11 Tel 0823/886299

Frattamaggiore - Via Monte Grappa, 22 Tel. 081/19550825
Casoria - Via Giolitti, 26 Tel. 081/7585599

www.biofonic.com



3° MEETING ITALO- BULGARO "IL RUOLO DELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI IN RINOLOGIA"

14 CREDITI ECM



11 - 13 DICEMBRE 2014

ROVERETO, HOTEL MERCURE NEROCUBO ROVERETO****

Segretario Scientifico:
Giuseppe Nicolò Pisu
Direttore U.O. ORL
Ospedale "Santa Maria del Carmine"
Rovereto (TN)

Provider:
Carmen Viglianti
Mylene Training & Technology Srl
Mobi. +39 363/9337312
e-mail: segreteria@mylenetraining.it

Segretario Organizzativo:
Francesco Tosi
Mylene Prospettive
Mobi. +39 347/2454488
Fax. +39 0464/320012
e-mail: info@mylenetraining.it

CORSO PRE-CONGRESSO "1° CORSO DI RINORADIOLOGIA E CHIRURGIA IN DIRETTA"

12 CREDITI ECM



10- 11 DICEMBRE 2014
ROVERETO, AULA MAGNA OSPEDALE S. MARIA DEL CARMINE

Segretario Scientifico:
Giuseppe Nicolò Pisu
Direttore U.O. ORL
Ospedale "Santa Maria del Carmine"
Rovereto (TN)

Provider:
Carmen Viglianti
Mylene Prospettive
Mobi. +39 347/2454488
e-mail: mylenetraining.it

Segretario Organizzativo:
Francesco Tosi
Mylene Prospettive
Mobi. +39 347/2454488
Fax. +39 0464/320012
e-mail: info@mylenetraining.it

PROGRAMMA

INFORMAZIONI GENERALI

MISSIONE DI CONFERMA:
Per ricevere la conferma della partecipazione
dei convegni si deve inviare un fax al numero
0363/9337312 o una e-mail a segreteria@mylenetraining.it

PROGRESSIONE ACCREDITATO:
Professione: Professione medico
Medicina Generale - Chirurgia - Radiologia - Otorinolaringoiatria - Oftalmologia - Dentista - Odontoiatrica - Chirurgo Dentista
A scelta: 1) numero di crediti da assegnare
2) numero di crediti da assegnare

RISERVA:
Il Convegno riserva il diritto di non accogliere
chi non ha la tessera professionale o chi non ha
la tessera professionale di cui all'articolo 10
della legge 10 aprile 1992 n. 160.

Sabato 13 dicembre 2014

Sessione 1 Incontro e Benvenuto

10.30 - Presentazione dei partecipanti
11.00 - Introduzione di tutto l'ambito italo-bulgaro in campo rinologico.
D. Vassilev - A. Ispasi - G. Pisu

Saluti delle autorità

Direttore dell'ospedale di Rovereto
D. Scattolon

Consiglio delle Aziende per i servizi Sanitari della Provincia Autonoma di Trento
L. Fiss

Adesione alla Rete della Provincia Autonoma di Trento
G. Bregnoni - M. Basso

Presidente dello Consorzio Interuniversitario di Discipline Clinico-Sperimentali
A. Sartori

Presidente della Società Italiana di Otorinolaringoiatria
G. Sartori

Sessione 2

Introduzione di G. Pisu - G. Sartori

Discussione accreditata

M. Heier - G. Pisu

11.30 - L'imaging rinologico nella perforazione orbitale ed istruzione dell'imaging
diagnostico-chirurgico
D. Vassilev

12.00 - 12.30 ore nei pressi di: P. Bazzocchi

12.30 - Coffee break

Caffetteria presentata dal banchetto
D. Vassilev

12.30 - Pratica delle terapie mediche nelle disfunzioni croniche con e senza polypos
G. Sartori

12.40 - Studio della chirurgia endoscopica. Procedura nel trattamento dei tumori
nasali
P. Bazzocchi

12.50 - Fine lezioni

Venerdì 12 dicembre 2014

Sessione 1

Introduzione G. Sartori - P. Heier

10.30 - Nuova funzione nei trattamenti anti-polyposi allergici
G. Pisu

10.45 - Tracheostomia: cosa portare con sé
G. Sartori

10.50 - Il trattamento endoscopico in entro-nasale delle valvole frontali G. Sartori

10.50 - Tracheotomia: indicazioni di tempo frontale con chirurgia elettrocautery
G. Sartori

10.50 - Innovazione e chiusura endoscopica del meatus nasale con linea di sutura
G. Sartori

10.50 - La chirurgia endoscopica dei valvi nasociliari nel trattamento delle polyposi
ciliare: la sfida non è compiuta ancora
G. Sartori

10.50 - Coffee break

Sessione 2

Introduzione S. Bazzocchi - G. Pisu

11.00 - Istruzione nell'elenco dei problemi rinologici. Accademia di formazione
G. Sartori

11.10 - Evoluzione assistita remota della chirurgia endoscopica in dei servizi frontali
G. Sartori

11.30 - Decompressione omeotropica del naso officina
G. Sartori

11.45 - Optimi nel riavvolgimento delle valvole
G. Sartori

12.15 - Come creare il servizio nasale nella clinica
G. Sartori

12.30 - "Caffè e Rinologo" 10h a moli
G. Sartori - G. Corini

12.45 - Chirurgia percutanea per valvole nasali nella cirrosi endoscopica dell'osso
G. Sartori

12.50 - Coffee break

Sessione 3

Introduzione A. Cimadori - G. Bazzocchi

14.00 - Rinoplastica cronica nel bambino
G. Pisu

14.45 - Complicazioni della rinoplastica acuta e cronica in età pediatrica
G. Bazzocchi

15.00 - Istruzione con linea critica
G. Bazzocchi

15.15 - Rinoplastica cronica della Rinoplastica
G. Bazzocchi

15.30 - Istruzione sulle circolari pedoniche. Ricordi nelle indicazioni all'intervento chirurgico
G. Bazzocchi

15.45 - La rinoplastica come un costo problema economico. Intraf. Caffè e Rinologo
G. Bazzocchi

16.00 - Patologia toracica rinologica in età pediatrica
G. Sartori

16.15 - Coffee break

Sessione 4

Introduzione G. Sartori - G. Pisu

16.45 - Istruzione critica endoscopica per il trattamento di polyposi
non-tumorale dei valvi in età pediatrica
G. Sartori

17.00 - Istruzione endoscopica per la rinoplastica
A. Vassilev

17.15 - Decompressione endoscopica - linea critica
G. Sartori

17.30 - Ricordi pediatrici (con A. Vassilev) servizio per la decompressione
circolare che ha risposto alle nostre attese
G. Sartori

17.45 - Adenoidi - Cura-Induzione di soluzioni-moduli nell'adulto
A. Vassilev - G. Sartori

17.50 - Coffee break

Sessione 5

Introduzione A. Ispasi - P. Heier

18.00 - Nuova funzione nei trattamenti anti-polyposi allergici
G. Pisu

18.15 - Tracheostomia: cosa portare con sé
G. Sartori

18.30 - Il trattamento endoscopico in entro-nasale delle valvole frontali G. Sartori

18.45 - Tracheotomia: indicazioni di tempo frontale con chirurgia elettrocautery
G. Sartori

18.50 - Innovazione e chiusura endoscopica del meatus nasale con linea di sutura
G. Sartori

18.50 - La chirurgia endoscopica dei valvi nasociliari nel trattamento delle polyposi
ciliare: la sfida non è compiuta ancora
G. Sartori

18.50 - Coffee break

Sabato 13 dicembre 2014

Introduzione M. Basso - G. Sartori

08.30 - Presentazione studio 120: nuova indicazione nella cirrosi nasale dei valori
del servizio medico. Autori: P. Heier - G. Sartori - G. Vassilev - M. Basso

08.45 - Seminario di Endoscopia pediatrica
H. Bazzocchi

08.50 - Il ruolo del servizio di radiologia nella cirrosi nasale della punta
C. D'Onzo

09.00 - Rispondere alla domanda per la cirrosi nasale della punta
P. Heier

09.15 - Rinoplastica nasociliare con lute spesso
M. Armenti

09.30 - Le valvole dei naso ciliari
C. D'Onzo

09.45 - Seminario di Endoscopia pediatrica
A. Sartori

10.00 - Cirrosi nasale con clisma nasale seroso. Nuova originalità
V. Tassanico - G. Andreatta

10.15 - La nostra esperienza nella cirrosi della punta nasale. Presentazione video
Autori: P. Heier - G. Sartori - D. Melchiorri - M. Aliberti

10.30 - Coffee break

Sessione 6

Introduzione G. Sartori - G. Pisu

11.00 - Descrizione per la riabilitazione della punta
G. Sartori

11.15 - Riabilitazione di rinoplastica in tecnica chirurgico-riabilitativa
A. Sartori

11.30 - Rinoplastica di rinoplastica
P. Aliberti

11.45 - Nuova indagine cirrosi con il polypos solo presentando della rinoplastica
confronto tra pubblico e ad esponenti di radiologia e chirurgia
A. Ispasi - P. Aliberti - A. Sartori - G. Sartori - P. Heier - M. Armenti - H. Bazzocchi - V. Tassanico

12.45 - Test di confidenza GCR e cirrosi nasale

Con il contributo non condizionato di:



CONMED



MEDA



COVAD



Sede: Hotel Mercure Nerocubo Rovereto****, Rovereto (Tn)

Registrazione: 11 dicembre 2014, 15.30 - 16.00

Lavori: 11 dicembre 2014, 16.00 - 19.00

12 dicembre 2014: 8.30 - 13.00 / 14.30 - 19.15

13 dicembre 2014: 8.30 - 13.15

Lingua ufficiale: inglese



Azienda Ospedaliera
"Sant'Anna e San Sebastiano"
di Caserta
di rilievo nazionale e di alta specializzazione

U.O. di OTORINOLARINGOLOGIA
Direttore: Dott. Ortensio Marotta

Corsi teorico-pratici di tecniche operatorie basiche in Chirurgia Endoscopica Nasosinusale e Microchirurgia Auricolare

Theoretical-practical course of basic techniques in operating endoscopic Surgery and Microsurgery Sinonasal Headset

Programma

Program

ore 8,00-9,00 Presentazione dei casi clinici *Presentation of clinical cases*

ore 9,00-14,00 Sala operatoria *Operating room*

ore 14,00-14,20 Coffee break *Coffee Break*

ore 14,20-15,00 Discussione *Discussion*

ore 15,00-17,00 Training formativo *Training Plan*



SEDE DEL CORSO:
COURSE LOCATION:
U.O. di Otorinolaringoiatria
via Palasciano, Caserta

Per informazioni:
ortensio.marotta@alice.it



Associazione Ospedaliera
Italia Centromeridionale Otorinolaringoiatrica

XVI CONGRESSO NAZIONALE AOICO

La Patologia Otolologica in età Pediatrica:
Percorsi Diagnostico Terapeutici

2015

Catania, 23-24 Gennaio
Hotel Nettuno

Presidente: Ferdinando Rizzo
Presidenti onorari:
Enrico De Campana - Pasquale Laudadio



Corsi di Dissezione anatomo-chirurgici
Istituto di Anatomia Università di Malta

per info
<http://smemc.tumblr.com/>



neurelec
SEE • FEEL • HEAR • LIVE

Impianti Coclernari

Li senti tutti...? Se così non è ascolta il tuo otorino

Un impianto
coclereare ti permette
di superare il muro
del silenzio



Tutto ciò che serve sta
nel pugno di un
bambino e in una
grande tecnologia

Un impianto coclereare per tornare a sentire la vita attorno a te