

INDICE

Introduzione	2
Capitolo 1: Neoplasie nasosinusali e rinofaringee	7
Tumori Benigni	10
Tumori Maligni	20
Capitolo 2: Ruolo del contesto lavorativo e rischio professionale	42
Capitolo 3: Approccio integrato, gestione e strategie terapeutiche	50
Diagnosi	51
Staging	52
Protocolli terapeutici	53
Tecniche chirurgiche	58
Prognosi	63
Capitolo 4: Scopo della tesi	65
Capitolo 5: Materiali e metodi	66
Capitolo 6: Risultati	71
Capitolo 7: Discussione	82
Capitolo 8: Bibliografia	87

INTRODUZIONE

I tumori nasosinusalali rappresentano una sottocategoria rara ma significativa del vasto e complesso capitolo delle patologie che colpiscono la cavità nasale e i seni paranasali. Nonostante la loro bassa incidenza, queste neoplasie sono caratterizzate da una vasta eterogeneità istologica e rappresentano una sfida clinica per via della loro aggressività e della difficoltà diagnostica precoce.

L'incidenza dei tumori rinofaringei è dunque relativamente modesta, con un numero stimato che oscilla tra i 0,31-0,86 nuovi casi ogni 100.000 persone all'anno, rappresentando meno dell'1% di tutti i tumori e meno del 4% di tutti i tumori maligni della regione testa-collo.⁽¹⁾ Tuttavia, il loro impatto sulla salute è senz'altro significativo, manifestandosi più frequentemente negli uomini, con un rapporto maschi/femmine di 1,7:1, con il 79% dei soggetti affetti aventi un'età compresa tra 55 e 84 anni. L'età media alla diagnosi è di 66,2 anni senza differenze apprezzabili per genere (66,5 anni nelle donne e 66,1 negli uomini).⁽²⁾

Inoltre, data una rilevante frazione di casi riscontrati in popolazioni lavorative esposte a specifici agenti causali, è stato osservato come l'associazione professionale a determinate sostanze, come la polvere di legno e di cuoio, possa aumentare concretamente il rischio di sviluppare tumori nasosinusalali.

Questi fattori di esposizione occupazionale sono stati associati ad un'incidenza maggiore di neoplasie maligne epiteliali della regione nasofaringea, in particolare in alcune presentazioni di adenocarcinoma,

identificandoli come seconda neoplasia con maggior quota di casi ad origine professionale dopo il mesotelioma pleurico correlato ad asbesto.⁽³⁾

La comprensione dell'eterogeneità dei tumori nasosinusalì è cruciale per una gestione clinica adeguata e nella prospettiva di un management che possa essere personalizzato paziente per paziente, in un'ottica che miri ad un trattamento tailor-made di ogni singolo caso. Secondo la classificazione del 2017 aggiornata nella sua quinta edizione del 2022 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) essi possono essere suddivisi in diversi istotipi, indicativi della grande variabilità di espressione di questo genere di neoplasie:

Entità diagnostica	Codice ICD-O
Carcinoma squamocellulare cheratinizzante	8071/3
Carcinoma squamocellulare non cheratinizzante	8072/3
Carcinoma squamocellulare a cellule fusate (sarcomatoide)	8074/3
Carcinoma indifferenziato	8020/3
Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule	8041/3
Carcinoma neuroendocrino a grandi cellule	8013/3
Adenocarcinoma tipo intestinale	8144/3
Adenocarcinoma tipo non-intestinale	8140/3
Teratocarcinosarcoma	9081/3
Carcinoma NUT	8023/3
Carcinoma adenoïdocistico	8200/3
Adenoma pleomorfo	8940/0
Papilloma nasosinusale invertito	8121/1

Papilloma sinunasale oncocitico	8121/2
Papilloma sinunasale esofitico	8121/0
Meningioma	9530/0
Linfoma a cellule B	9680/3
Plasmacitoma extraosseo	9734/3
Linfoma a cellule T/NK	9719/3
Cordoma	9370/3
Neuroblastoma olfattorio	9522/3
Melanoma mucosale	8720/3
Angiofibroma nasofaringeo	9160/0
Amartoma	8800/0

(4)

Questa notevole diversità nosologica, motivo di una continua evoluzione nelle sue entità classificative, rappresenta un'ulteriore difficoltà per la diagnosi e la prognosi, richiedendo un'approfondita valutazione caso per caso al fine di un trattamento personalizzato per ciascun tipo di patologia. I carcinomi squamocellulari (SCC 8071/3 8072/3) dominano epidemiologicamente come istotipo prevalente, rappresentando più della metà dei casi totali, seguiti dagli adenocarcinomi (ADC) che costituiscono a loro volta circa un quinto nell'insieme di tutti i loro differenti istotipi.

Tra gli ADC, l'adenocarcinoma nasosinusale di tipo intestinale (ITAC 8144/3) emerge come il sottotipo più frequente.⁽⁵⁾

Questi ultimi sono noti per la loro natura aggressiva, progredendo silenziosamente senza sintomi specifici e finendo per essere diagnosticati solamente in fase avanzata. La caratteristica principale di tali tumori è la propensione alla ricorrenza locale con una sopravvivenza complessiva

relativamente bassa. Molti pazienti presentano infatti una diffusa invasione tumorale dei tessuti circostanti al momento della diagnosi, peggiorando l'outcome generale. Il trattamento di elezione per i TuNS prevede all'oggi come Gold Standard l'asportazione chirurgica completa della lesione mantenendo margini di sicurezza, utilizzando sia approcci chirurgici tradizionali che endoscopici integrati. In aggiunta, al fine di prevenire le frequenti recidive locali, la radioterapia postoperatoria viene generalmente raccomandata.⁽⁶⁾

Considerando le limitazioni dei parametri clinico-patologici tradizionali per stabilire l'insorgenza della patologia e prevedere l'esito clinico nei pazienti con tumori nasosinusal, c'è un crescente interesse nella ricerca di biomarcatori diagnostici e prognostici non invasivi. Nello specifico, l'identificazione di fattori prognostici basati sulla staminalità delle cellule tumorali potrebbe fornire nuove prospettive per la gestione di questi tumori.

Negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli progressi nello studio delle cellule staminali tumorali e del loro ruolo nelle neoplasie nasosinusal: queste particolari cellule sono una sottopopolazione all'interno di una neoplasia che possiede proprietà uniche, tra cui l'autorinnovamento e la capacità di differenziarsi in diversi tipi cellulari.⁽⁷⁾ Si ritiene che queste unità biologiche svolgano un ruolo chiave nella progressione tumorale, nella resistenza ai trattamenti e persino nella metastatizzazione, rappresentando quindi un campo molto promettente per la ricerca finalizzata alla gestione di queste patologie neoplastiche.^(8,9)

La caratterizzazione delle cellule staminali tumorali nei tumori nasosinusalì ha portato all'identificazione di profili di espressione genica specifici associati ai diversi istotipi tumorali. Questi profili genici potrebbero rivestire in futuro un ruolo importante come biomarcatori per la diagnosi e soprattutto la prognosi dei pazienti con tumori nasosinusalì, fornendo informazioni preziose sull'aggressività del tumore e sulla risposta potenziale ai trattamenti.

In aggiunta, si ritiene che l'identificazione di fattori prognostici basati sulla staminalità delle cellule tumorali potrebbe consentire la distinzione tra tumori benigni/infiammatori e tumori maligni, facilitando la scelta del trattamento ottimale per ciascun paziente. ^(10, 11)

L'identificazione di biomarcatori basati sulla staminalità delle cellule tumorali potrebbe pertanto rappresentare una svolta significativa nella gestione dei TuNS, consentendone una diagnosi precoce e una personalizzazione dei trattamenti.

Capitolo 1: NEOPLASIE NASOSINUSALI E RINOFARINGEE

La regione anatomica relativa alle vie aerodigestive superiori (VADS) di pertinenza nasosinusale e rinofaringea, emblematica per la sua straordinaria diversità istologica, costituisce un'area del corpo umano soggetta a una vasta gamma di neoplasie, le quali presentano una sorprendente varietà in termini di evoluzione e di comportamento biologico.

È quindi di fondamentale importanza, al fine di ottenere una catalogazione organica di questa ricchezza fenotipica, stabilire una distinzione accurata tra forme maligne e benigne, nonché tra diversi Gruppi Diagnostici (gli amartomi, le lesioni epiteliali respiratorie, i tumori mesenchimali e altre forme tumorali) a loro volta ulteriormente suddivisibili in Categorie. Nel prospetto di seguito si è operata la classificazione secondo Gruppo Diagnostico:

Diagnostic Group	Category	Diagnostic Entity Section
Hamartomas		Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma Seromucinous hamartoma Nasal chondromesenchymal hamartoma
Respiratory epithelial lesions	Sinonasal papillomas	Sinonasal papilloma, inverted type Sinonasal papilloma, oncocytic type Sinonasal papilloma, exophytic type
	Carcinomas	Keratinizing squamous cell carcinoma Non-keratinizing squamous cell carcinoma NUT carcinoma SWI/SNF complex-deficient sinonasal carcinoma Sinonasal lymphoepithelial carcinoma Sinonasal undifferentiated carcinoma Teratocarcinosarcoma HPV-related multiphenotypic sinonasal carcinoma
	Adenocarcinoma	Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract Non-intestinal-type sinonasal adenocarcinoma
Mesenchymal tumors of sinonasal tract		Sinonasal tract angiofibroma Sinonasal glomangiopericytoma Biphenotypic sinonasal sarcoma Chordoma
Other tumors		Sinonasal ameloblastoma Adamantinomatous craniopharyngioma Meningioma of sinonasal tract Olfactory neuroblastoma

(12)

Il più recente aggiornamento del 2022 della classificazione WHO in uso del 2017 ha aggiunto due nuove entità nosologiche: in particolare i carcinomi deficitari del complesso SWI/SNF, intesi come variante dello spettro dei carcinomi indifferenziati nasosinusal (SNUC), e il carcinoma nasosinusale HPV-correlato multifenotipico.⁽⁷⁵⁾

A seguire la classificazione delle neoplasie epiteliali, questa volta secondo il criterio di benignità e malignità:

Malignant Epithelial Tumors	Benign Epithelial Tumors
• Squamous cell carcinoma	• Sinonasal papillomas
○ Verrucous carcinoma	○ Inverted papilloma
○ Papillary squamous cell carcinoma	○ (Schneiderian papilloma, inverted type)
○ Basaloid squamous cell carcinoma	○ Oncocytic papilloma
○ Spindle cell carcinoma	○ (Schneiderian papilloma, oncocytic type)
○ Adenosquamous carcinoma	○ Exophytic papilloma
○ Acantholytic squamous cell carcinoma	○ (Schneiderian papilloma, exophytic type)
• Lymphoepithelial carcinoma	• Salivary gland-type adenomas
• Sinonasal undifferentiated carcinoma	○ Pleomorphic adenoma
• Adenocarcinoma	○ Myoepithelioma
○ Intestinal-type adenocarcinoma	○ Oncocytoma
○ Nonintestinal-type adenocarcinoma	
• Salivary gland-type carcinomas	
○ Adenoid cystic carcinoma	
○ Acinic cell carcinoma	

Malignant Epithelial Tumors	Benign Epithelial Tumors
<input type="radio"/> Mucoepidermoid carcinoma	
<input type="radio"/> Epithelial-myoepithelial carcinoma	
<input type="radio"/> Clear cell carcinoma N.O.S.	
<input type="radio"/> Myoepithelial carcinoma	
<input type="radio"/> Carcinoma ex pleomorphic adenoma	
<input type="radio"/> Polymorphous low-grade adenocarcinoma	
• Neuroendocrine tumors	
<input type="radio"/> Typical carcinoid	
<input type="radio"/> Atypical carcinoid	
<input type="radio"/> Small cell carcinoma, neuroendocrine type	

(13)

Infine, la classificazione con il medesimo criterio di benignità/malignità ma applicata ai tumori dei tessuti molli, più rari dei precedenti ma comunque significativi alla luce della loro eterogeneità:

Soft tissue tumors

- Malignant tumors
 - Fibrosarcoma
 - Malignant fibrous histiocytoma
 - Leiomyosarcoma
 - Rhabdomyosarcoma
 - Angiosarcoma
 - Malignant peripheral nerve sheath tumor
- Borderline and low malignant potential tumors
 - Desmoid-type fibromatosis
 - Inflammatory myofibroblastic tumor
 - Glomangiopericytoma
 - (Sinonasal-type haemangiopericytoma)
 - Extrapleural solitary fibrous tumor

Tumors of bone and cartilage

- Malignant tumors
 - Chondrosarcoma
 - Mesenchymal chondrosarcoma
 - Osteosarcoma
 - Chordoma
- Benign tumors
 - Giant cell lesion
 - Giant cell tumor
 - Chondroma
 - Osteoma
 - Chondroblastoma
 - Chondromyxoid fibroma
 - Osteochondroma (exostosis)

- Benign tumors
 - Myxoma
 - Leiomyoma
 - Haemangioma
 - Schwannoma
 - Neurofibroma
 - Meningioma
- Haematolymphoid tumors
- Extranodal NK/T cell lymphoma
 - Diffuse large B-cell lymphoma
 - Extramedullary plasmacytoma
 - Extramedullary myeloid sarcoma
 - Histiocytic sarcoma
 - Langerhans cell histiocytosis
- Osteoid osteoma
 - Osteoblastoma
 - Ameloblastoma
 - Nasal chondromesenchymal hamartoma
- Neuroectodermal
- Ewing sarcoma
 - Primitive neuroectodermal tumor
 - Olfactory neuroblastoma
 - Melanotic neuroectodermal tumor of infancy
 - Mucosal malignant melanoma

(13)

TUMORI BENIGNI

I tumori benigni nasosinusalì sono caratterizzati per definizione dalla mancanza di caratteristiche cancerose. A differenza della controparte maligna infatti, i tumori benigni non infiltrano i tessuti circostanti né si diffondono ad altre parti del corpo. Le popolazioni cellulari crescono più lentamente e in modo più circoscritto mantenendo un'architettura istologicamente conservata rispetto ai tumori maligni, con un tasso di divisione mitotica significativamente inferiore.⁽¹⁴⁾ Sebbene la loro natura sia benigna, questo genere di tumori può comunque causare sintomi locali rendendo necessario un trattamento, ciononostante la prognosi per le neoplasie benigni nasosinusalì rimane generalmente favorevole con un alto tasso di sopravvivenza.

AMARTOMA

L'amartoma adenomatoide epiteliale respiratorio (REAH) è una lesione benigna che colpisce prevalentemente gli uomini dalla terza alla nona decade di vita, con rapporto maschio-femmina di circa 7:1, sottolineando la netta predisposizione di genere nella manifestazione del REAH.⁽¹⁵⁾ I sintomi associati a questa condizione possono essere vari e, talvolta, invalidanti. Tra i disturbi più frequentemente riscontrati si includono ostruzione nasale, epistassi, rinorrea, sinusite cronica ricorrente, dolore facciale, proptosi e iposmia. La durata dei sintomi è altrettanto variegata, spaziando da alcuni mesi fino a 8 anni, evidenziando la necessità di una diagnosi.⁽¹⁶⁾

Clinicamente il REAH si manifesta principalmente nella cavità nasale, con una particolare affinità per il setto posteriore, ma senza mostrare una predilezione specifica per il lato destro o sinistro, inoltre frequentemente entrambe le cavità nasali risultano coinvolte sottolineando l'aspetto bilaterale di questa condizione. L'impatto del REAH può estendersi ben oltre la cavità nasale, con sintomi che possono arrivare ad influenzare la funzionalità respiratoria.⁽¹⁷⁾

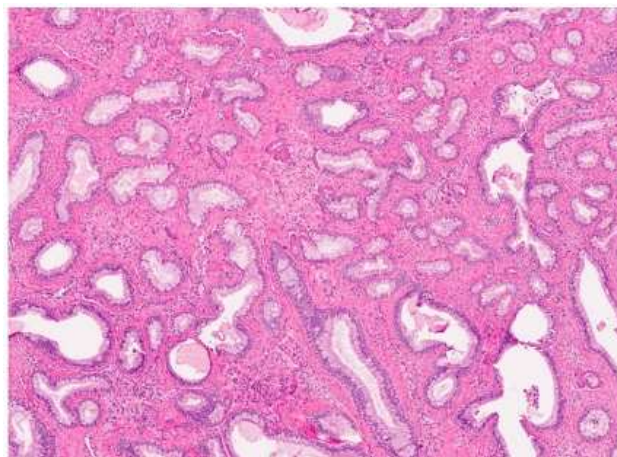


Figura 1. amartoma adenomatoide epiteliale respiratorio (REAH).

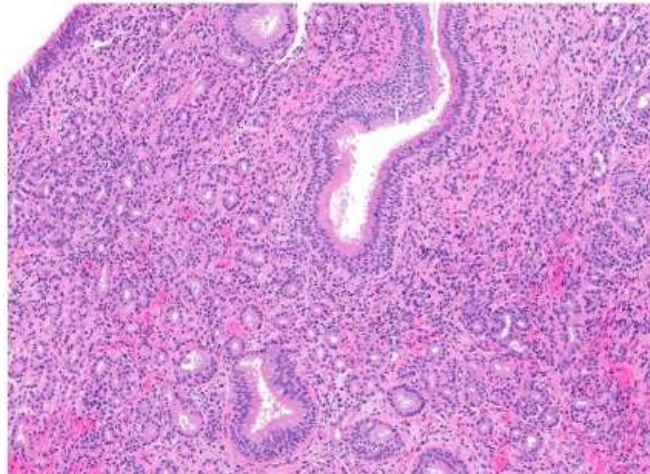


Figura 2. amartoma sieromucinoso con proliferazione di piccole ghiandole eosinofile nello stroma.

La morfologia del REAH si caratterizza macroscopicamente per un aspetto polipoide, manifestandosi con una varietà di consistenze e colorazioni. La sezione di taglio del tessuto svela una superficie giallastra compatta, intervallata da zone di indurimento, con un quadro morfologico che riflette la complessità delle lesioni REAH. Microscopicamente, il REAH presenta una predominante proliferazione ghiandolare con un caratteristico aspetto polipoide. Questa proliferazione è localizzata nella sottomucosa e le ghiandole stesse sono rivestite da un epitelio respiratorio ciliato, originato dall'epitelio respiratorio di superficie.⁽¹⁸⁾ La forma delle ghiandole varia, da rotonda ad ovale, e le dimensioni possono oscillare da piccole a medie, spesso mostrando una notevole variabilità. Il tessuto stromale separa le ghiandole, e sebbene la complessa architettura ghiandolare cribriforme non sia comune, è importante riconoscere l'eventuale presenza di questa caratteristica poiché risulta tipica. L'epitelio all'interno delle ghiandole può presentare morfologia cuboidale o piatta e frequentemente mostra segni di metaplasia ghiandolare mucinosa.⁽¹⁵⁾

In alcuni casi il lume delle ghiandole può presentare all'interno materiale mucinoso o eosinofilo. La ialinizzazione stromale può essere talvolta riscontrata, ma è importante sottolineare come questa caratteristica non sia sempre costante.^(18, 19)

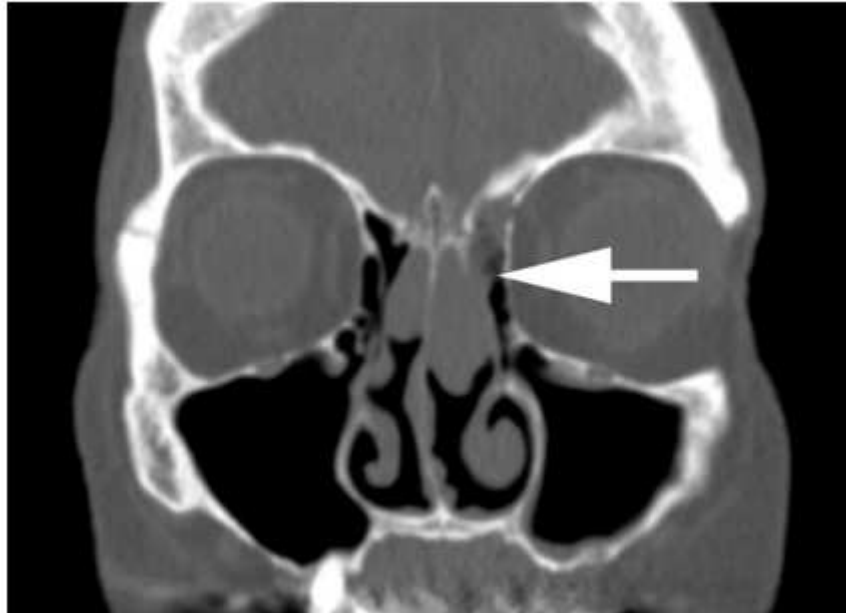


Figura 3. REAH, la TC mostra un solco olfattorio espanso con una massa di tessuti molli (freccia).

La valutazione radiologica del REAH rivela spesso alla TC un'opacizzazione del seno interessato, con un coinvolgimento del solco olfattorio e talvolta anche del setto nasale. Questo reperto radiologico rappresenta un importante ausilio diagnostico nella caratterizzazione della lesione.⁽²⁰⁾

Il REAH tende ad avere una crescita lenta nel tempo, con una preferenza per l'espansione ossea anziché l'erosione e l'invasione, un aspetto che ulteriormente contribuisce alla sua distintiva morfologia. La diagnosi del REAH richiede un'analisi biptica per una corretta identificazione. Questa considerazione è fondamentale poiché il

trattamento definitivo di scelta è rappresentato dall'escissione chirurgica completa, seguita da un esame istologico del tessuto asportato.⁽²¹⁾

PAPILLOMA

Il tratto rinofaringeo è rivestito da una sottile mucosa respiratoria ciliata, comunemente nota come epitelio di Schneider. Questo tessuto altamente specializzato svolge un ruolo cruciale nell'interazione tra l'organismo e l'ambiente esterno ed è proprio da questa regione che possono originare delle lesioni benigne note come papillomi schneideriani. Si tratta di tumori relativamente rari, con un'incidenza di circa 2 casi ogni 100.000 abitanti.⁽²²⁾ Le lesioni si distribuiscono in un'ampia fascia di età, ma raggiungono il picco nella quinta decade, con i maschi colpiti maggiormente rispetto alle femmine (3:1).⁽²³⁾ Di queste neoplasie, nel 2% dei casi si assiste ad una progressione maligna della lesione.⁽²⁵⁾ Esiste una forte associazione eziologica con il papillomavirus umano (HPV), tipicamente nei suoi sierotipi 6 e 11.⁽²⁴⁾ I papillomi schneideriani nasosinusalni vengono suddivisi in tre varianti e difficilmente si ritrova la compresenza di più sottotipi nella stessa lesione:

- Papillomi Invertiti (PI) (~ 50%): Questa variante, conosciuta anche come papilloma a cellule squamose, è la più frequente tra i papillomi schneideriani. Si caratterizza per la sua tendenza a invaginarsi nella mucosa circostante anziché crescere verso l'esterno, un comportamento che gli conferisce un aspetto di "inversione" rispetto ai tradizionali papillomi.⁽²²⁾

- Papillomi Esofitici (~ 47%): Anche noti come papillomi a crescita endoluminale, presentano una propensione a crescere all'interno della cavità nasale, spesso ostruendo il passaggio dell'aria. Questa variante può pertanto manifestarsi con una serie di sintomi più precoci e rilevanti rispetto alle altre varianti di papillomi, tra cui ostruzione nasale, disturbi olfattivi e cefalea. Questa morfologia sembra prediligere ancor più marcatamente la popolazione maschile, con una prevalenza significativamente maggiore negli uomini.
- Papillomi Oncocitici (~ 3%): Presentano una caratteristica abbondanza di cellule oncocitiche, che si distinguono per il loro citoplasma eosinofilo e la notevole quantità di mitocondri. Tuttavia, a differenza degli altri sottotipi, non è stata identificata un'associazione significativa con il papillomavirus umano (HPV).⁽²⁴⁾ A differenza dei due precedenti colpisce entrambi i generi allo stesso modo.

Macroscopicamente, indipendentemente dal tipo istologico, questi papillomi appariranno come lesioni esofitiche papillari polipoidi, anche voluminose, rosse o grigie o marroni, dalla consistenza variabile al taglio. Pertanto, anche sebbene la lesione possa apparire clinicamente "esofitica", può comunque rappresentare istologicamente un sottotipo invertito o oncocitico. L'istologia dei papillomi schneideriani rivela morfologie distintive, dipendenti dal tipo di lesione. Nei più comuni papillomi invertiti si osserva un ispessimento dell'epitelio congiuntamente ad una membrana basale intatta, con crescita endofitica nel tessuto sottostante. Questo epitelio non cheratinizzante contiene una insieme di cellule epiteliali respiratorie e cellule caliciformi spesso rivestite da ciglia. La presenza di neutrofili

transepiteliali è di comune riscontro e può portare alla formazione di microascessi. Le mitosi sono facilmente riconoscibili, generalmente fino alla metà dello spessore dell'epitelio e le atipie cellulari sono rare. La cheratinizzazione superficiale è un fenomeno poco frequente e si ritiene possa essere legata ad una maggiore tendenza alla progressione della lesione. La struttura dello stroma varia da denso e fibroso a lasso e mixoide, con l'assenza di ghiandole mucinose.^(22, 23)



Figura 4. Papilloma invertito.

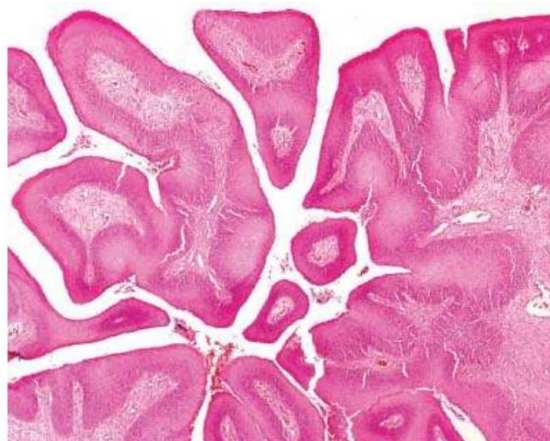


Figura 5. Papilloma esofitico.

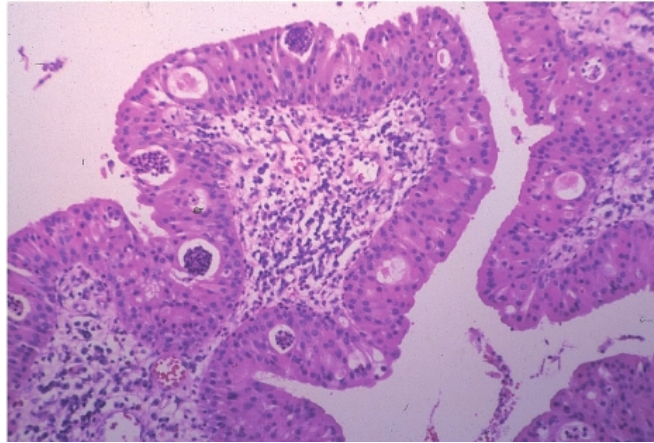


Figura 6. Papilloma oncocitico.

Lo studio degli esami di imaging rivela nella maggior parte dei casi reperti aspecifici in relazione ai papillomi schneideriani del tratto nasosinusale. Man mano che la massa si ingrandisce, può dare segno di sé con riassorbimento e distruzione ossea, assumendo un pattern simile a quello osservato nei pazienti con carcinoma a cellule squamose. Nel 40% circa dei casi si osservano calcificazioni intralesionali che rappresentano frammenti ossei residui. È stato riportato che la presenza di un'iperostosi focale, spesso a forma di cono, è correlata al punto di origine delle lesioni. Ciò è utile non solo per dirimere la diagnosi, ma anche per la pianificazione chirurgica, in quanto la localizzazione dell'origine del tumore guida la radicalità del gesto chirurgico necessario.⁽²⁶⁾

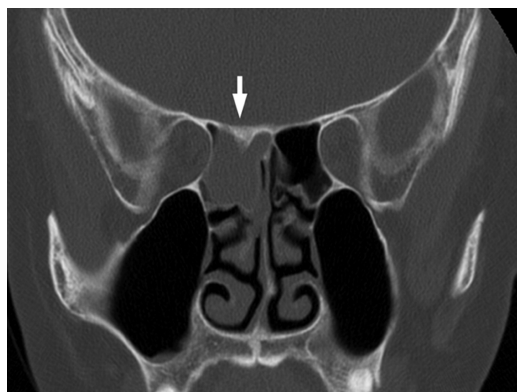


Figura 7. Immagine TC frontale di un papilloma invertito.

La rimozione chirurgica completa rappresenta il trattamento elettivo per i papillomi della regione nasosinusale. Tuttavia, nonostante gli sforzi, la persistenza e la ricomparsa delle lesioni rimane un'eventualità purtroppo frequente con una percentuale di circa il 20% dei casi. Si ritiene che ciò possa originare da resezioni in realtà incomplete, poiché le lesioni tendono a infiltrarsi nei tessuti sani circostanti sfuggendo alla radicalità dell'atto chirurgico. In questo contesto, le tecniche endoscopiche transnasali si rivelano altamente promettenti, raggiungendo risultati comparabili alle procedure open. La radioterapia viene presa in considerazione per pazienti con papillomi in fase avanzata o in presenza di resezioni incomplete.⁽²⁷⁾

ADENOMA PLEOMORFO

L'adenoma pleomorfo, noto anche come tumore misto, è una neoplasia benigna delle ghiandole salivari che può insorgere in diverse aree del corpo. Deriva dalla proliferazione delle cellule epiteliali e delle cellule mioepiteliali delle ghiandole salivari accessorie presenti nella mucosa nasosinusale, dando origine ad una complessa struttura eterogenea.⁽²⁸⁾ Costituisce una frazione relativamente rara delle neoplasie delle vie aeree superiori, con un'incidenza stimata di circa 1-3% di tutti gli adenomi pleomorfi. Questa lesione tende a verificarsi più frequentemente nell'età adulta, con un picco di incidenza tra la quarta e la sesta decade di vita. Si è notato come questo tumore colpisca leggermente più frequentemente i maschi rispetto alle femmine, con un rapporto di circa 1,5:1.⁽²⁹⁾ La presentazione clinica dell'adenoma pleomorfo può variare notevolmente, ma spesso include ostruzione nasale, episodi di epistassi

anche abbondante, rinorrea e cefalea. La lenta crescita di questa lesione può portare a un ritardo nella diagnosi, poiché i sintomi possono essere inizialmente molto sfumati e aspecifici.⁽³⁰⁾

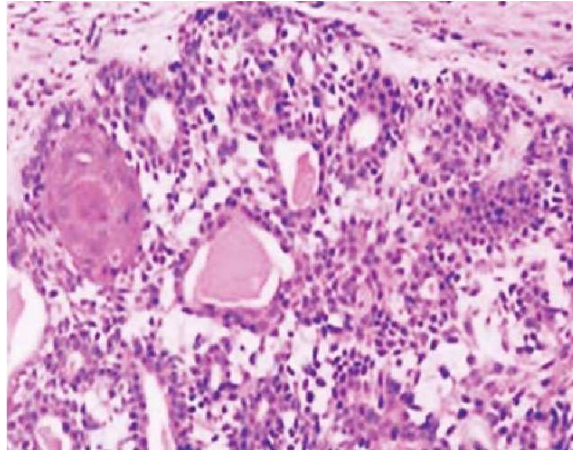


Figura 8. Adenoma pleomorfo del tratto rinofaringeo.

A livello macroscopico, l'adenoma pleomorfo del tratto nasosinusale presenta spesso un aspetto polipoide o lobulato, con superfici solide e cistiche. Le sezioni istologiche rivelano una complessa struttura con elementi epiteliali e mioepiteliali che formano una varietà di strutture, come tubuli e strutture cribriformi. Microscopicamente l'adenoma pleomorfo può presentare cellule epiteliali fusate e stromali di varie dimensioni, frammiste a aree di necrosi.⁽²⁸⁾



Figura 9. TC con mdc di adenoma pleomorfo del setto nasale con enhancement eterogeneo e piccoli focolai calcificati.

Agli esami di imaging, come la tomografia computerizzata, questa lesione appare solitamente come una massa ben definita, con netti margini lobulati o irregolari. All'interno della lesione, possono essere presenti cisti e aree di necrosi.

L'approccio terapeutico standard dell'adenoma pleomorfo del tratto nasosinusale prevede l'asportazione chirurgica completa della lesione. L'endoscopia transnasale rimane una valida opzione mininvasiva che può consentire una rimozione precisa. In alcuni casi selezionati la radioterapia può essere considerata per lesioni non resecabili o in presenza di complicanze locali.⁽³¹⁾

TUMORI MALIGNI

I tumori maligni del tratto nasosinusale rappresentano un gruppo molto eterogeneo di neoplasie con caratteristiche cancerose che insorgono nell'area anatomica del naso, dei seni paranasali e della rinofaringe. Da un punto di vista epidemiologico queste neoplasie maligne costituiscono una minoranza rispetto alla controparte benigna che colpisce la stessa regione anatomica, rappresentando circa il 3-5% di tutti i tumori testa-collo e l'1-3% di tutti i tumori maligni.⁽¹³⁾

Le distinzioni tra tumori maligni e benigni del tratto nasosinusale emergono chiaramente in diversi aspetti. Mentre i primi tendono a crescere in modo circoscritto e spesso possono essere rimossi chirurgicamente con successo, i secondi presentano una maggiore tendenza a infiltrare i tessuti circostanti e possono richiedere un approccio terapeutico più aggressivo. Questo comportamento biologico è strettamente legato alle caratteristiche

istologiche date da un'atipia nucleare spesso marcata, una disorganizzazione citoarchitetturale e una generalizzata perdita di specializzazione tissutale di grado variabile. Un'altra differenza cruciale risiede nella capacità dei tumori maligni di metastatizzare attraverso il flusso linfatico o sanguigno, creando lesioni secondarie in altre parti del corpo e contribuendo alla prognosi talvolta sfavorevole.⁽³²⁾

CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Il carcinoma squamocellulare (SCC) è il tumore maligno predominante nella testa e nel collo, con una frequenza relativa variabile tra le diverse sottosedì anatomiche. Tra queste il tratto nasosinusale mostra una minore proporzione di SCC rispetto ad altri tipi di carcinoma, con una percentuale che oscilla dal 65% al 70%. In aggiunta il complesso nasosinusale rappresenta solo il 3-5% di tutti i tumori testa-collo⁽³³⁾, il che contribuisce a spiegare la relativa rarità di questi tumori nelle pratiche diagnostiche quotidiane. Si ritiene che i carcinomi a cellule squamose abbiano precisi precursori, nello specifico i papillomi di Schneider correlati al papillomavirus umano, caratteristica di più comune riscontro in particolare nei papillomi invertiti. Questa evoluzione dai PI si riscontra in circa il 10% degli SCC nasosinusali.⁽³⁴⁾

Gli individui colpiti da SCC mostrano un profilo demografico distintivo, con una prevalenza predominante nei maschi tra i 50 e i 60 anni.⁽³⁵⁾ Alcuni fattori di rischio noti includono l'esposizione a determinate sostanze chimiche, come quelle impiegate nell'industria del legno e della lavorazione della pelle, che possono aumentare il rischio di sviluppo di

SCC nasosinusalì fino a 20 volte.⁽³⁶⁾ L'infiammazione cronica, sebbene non pienamente compresa nei suoi risvolti eziopatogenetici, è stata considerata come un possibile fattore di rischio, ma le evidenze relative all'associazione tra infiammazione cronica e lo sviluppo di SCC sono ancora limitate. Infine, nonostante il ruolo ben noto del fumo come fattore di rischio per i tumori del tratto testa-collo, il suo impatto specifico sullo sviluppo dei carcinomi a cellule squamose del tratto nasosinusale è meno pronunciato, aumentando il rischio da due a tre volte.

Dal punto di vista clinico, i pazienti affetti da SCC nasosinusale presentano sintomi come ostruzione nasale, dolore facciale diffuso, rinorrea ed epistassi. L'origine anatomica dei tumori può variare, con circa il 50% che ha sede nella cavità nasale e il restante 50% nei seni paranasali, prevalentemente nel seno mascellare.⁽³³⁾ La stadiazione dei SCC si basa non sulle dimensioni della lesione in sé ma piuttosto sul coinvolgimento di strutture anatomiche adiacenti, con particolare attenzione alle cavità orbitali, alla base cranica e al cervello, i quali sono tutti criteri stadiativi T4.

La sottotipizzazione del carcinoma a cellule squamose (SCC) si presenta con elementi omogenei in tutto il complesso anatomofisiologico della testa e del collo, ma evidenzia peculiarità specifiche per quanto riguarda i tumori localizzati in determinate sedi.⁽³⁷⁾ Nel particolare contesto del tratto nasosinusale, il sistema di classificazione stabilito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità individua due sottotipi principali di SCC: il carcinoma a cellule squamose cheratinizzante (KSCC), il carcinoma a cellule squamose non cheratinizzante (NKSCC) e altre varianti meno frequenti che includono quelle basaloide, verrucosa, papillare e così via:

Histologic type	Frequency	HPV positive
Keratinizing SCC	49.5%	4.0%
Nonkeratinizing SCC	33.3%	40.9%
Basaloid SCC	6.5%	46.2%
Papillary SCC	5.0%	80.0%
Adenosquamous	4.5%	66.6%
Spindle cell carcinoma	1.5%	(0%

(37)

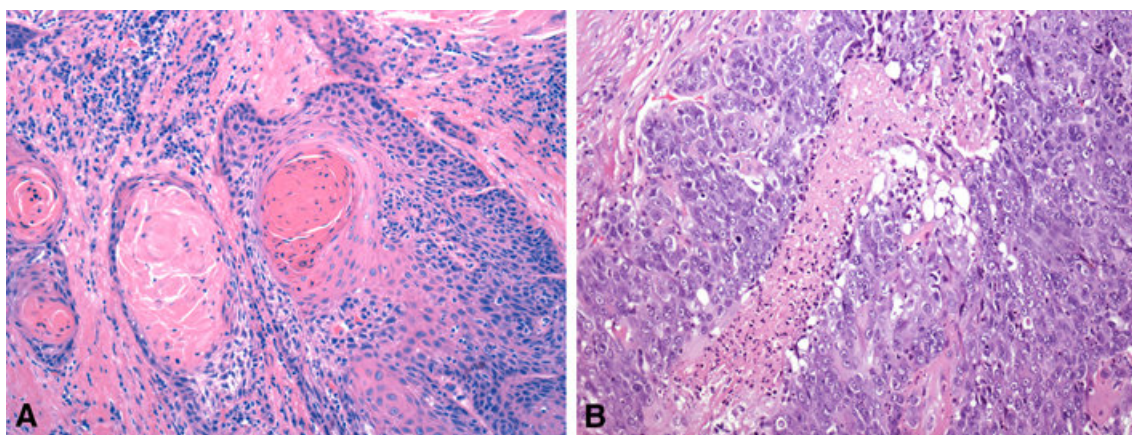


Figura 10. **A** Tipico carcinoma a cellule squamose cheratinizzante del tratto sinonasale con abbondante formazione di cheratina. **B** Carcinoma a cellule squamose non cheratinizzante con nastri di cellule squamose immature.

La morfologia del KSCC risulta essere coerente con quella dei tumori di analogo tipo che si sviluppano altrove, caratterizzati pertanto da nidi stellati di cellule tumorali in uno stroma desmoplastico. Le cellule neoplastiche presentano un citoplasma eosinofilo abbondante, colmo di filamenti di fibrina. Sono presenti ponti intercellulari marcati, figure trabecolari e una abbondante produzione di cheratina.⁽³⁸⁾ Nel caso del NKSCC nasosinusale, invece, si nota una somiglianza con l'SCC dell'orofaringe. Tale sottotipo viene denominato "tumore a cellule blu", con cellule tumorali caratterizzate da un elevato rapporto nucleo-citoplasma, organizzate in grandi nidi

arrotondati o strutture nastriforme, con confini regolari e una modesta desmoplasia stromale. Tipica è la presenza di necrosi centrale nei nidi tumorali, oltre a una marcata attività mitotica ed apoptotica. Caratteristicamente questi tumori tendono a rivestire la superficie mucosa con un contorno ondulato e irregolare, mentre l'invasione verso il basso può generare una struttura inversa, con nidi arrotondati, mimando così la struttura di un papilloma di Schneider. Quest'ultimo tratto, insieme alla mancanza di desmoplasia stromale nei nidi più profondi, potrebbe confondere la percezione di invasività nei tumori.^(34, 38)

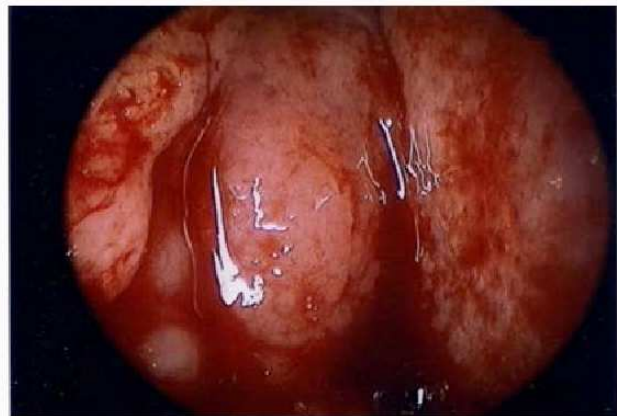


Figure 11 e 12. Presentazione endoscopica di due SCC nasosinusali.

Nel contesto dei SCC del tratto sinonasale, l'approccio terapeutico adottato è strettamente influenzato dallo stadio della malattia, dal performance status del paziente, dalle comorbilità presenti e dalla tipologia specifica del tumore. In questa prospettiva, il trattamento ottimale si configura attraverso una sinergia di resezione chirurgica e radioterapia postoperatoria.⁽³⁶⁾ Da rilevare è l'incremento dell'uso di approcci endoscopici, i quali grazie alla loro minore invasività hanno dimostrato di essere associati a un migliore decorso postoperatorio e a una riduzione delle complicanze chirurgiche.⁽³⁹⁾ Il carcinoma a cellule squamose nasosinusale ha all'oggi una prognosi

generalmente infausta, con una percentuale media di sopravvivenza a 5 anni di circa il 50%.⁽⁴⁰⁾ Si è riscontrata una modesta tendenza al miglioramento nel corso degli ultimi decenni, sebbene l'incremento non sia statisticamente significativo. In particolare i pazienti con tumori primitivi localizzati nei seni paranasali presentano una prognosi complessivamente peggiore rispetto a quelli la cui sede di origine è la cavità nasale. Dal punto di vista istologico, permane una certa incertezza riguardo alla validità predittiva di eventuali caratteristiche patologiche specifiche del SCC (come la differenziazione cellulare o le varianti istologiche) rispetto alle prospettive di prognosi. La correlazione tra tali caratterizzazioni e l'andamento della malattia rimane ancora oggetto di studio e non ha ancora fornito risultati chiari e conclusivi.^(36, 40)

ADENOCARCINOMA

L'adenocarcinoma della regione nasosinusale (SNAC) costituisce una forma di carcinoma con differenziazione ghiandolare con un notevole grado di eterogeneità. Tali tumori possono derivare dall'epitelio respiratorio di superficie o dalle ghiandole sieromucinosi sottostanti.⁽¹⁵⁾

Salivary gland-type adenocarcinoma	Includes mucoepidermoid carcinoma, adenoid cystic carcinoma, acinic cell carcinoma, epithelial-myoeithelial carcinoma, clear cell carcinoma, polymorphous low-grade adenocarcinoma, among others	
Intestinal type adenocarcinoma	Papillary type Colonic type Solid type Mucinous type	Papillary tubular cylinder cell type I Papillary tubular cylinder cell type II Papillary tubular cylinder cell type III Alveolar goblet type Signet ring type
Non-intestinal type adenocarcinoma	Mixed Low-grade High-grade	Transitional

(41)

L'eterogeneità dei SNAC è riflessa dalla suddivisione in due principali categorie: adenocarcinomi di tipo salivare e adenocarcinomi di tipo non salivare. Quest'ultima categoria è ulteriormente suddivisa in sottotipi intestinale e non intestinale.

Nell'ambito dei tumori maligni della regione seno-nasale, gli SNAC occupano una posizione di rilievo come il secondo tipo più frequente dopo il SCC, costituendo circa il 10-20% di tutti i tumori maligni primitivi localizzati nel distretto nasosinusale.⁽⁴¹⁾ L'età tipica di insorgenza di tali neoplasie si colloca tra i 50 e i 60 anni.⁽³⁶⁾ L'incidenza dell'adenocarcinoma nasosinusale presenta notevoli variazioni geografiche: è più elevata in Europa rispetto al Nord America, mentre i dati relativi a Asia, Africa, Oceania e Sud America rimangono meno documentati.⁽⁴²⁾ Gli uomini sono più colpiti rispetto alle donne, con una prevalenza che può arrivare a un rapporto di 6:1 nei casi di adenocarcinoma nasosinusale tipo intestinale (ITAC).⁽³⁶⁾ Questo fenomeno è presumibilmente associato a fattori professionali, quali l'esposizione a polveri di legno (mobiliari), cuoio (produzione di calzature) e sostanze come cromo e nichel. Le evidenze suggeriscono che particelle di legni duri di grandi dimensioni, come ebano, quercia e faggio, possano contribuire a un rischio significativamente elevato di sviluppare adenocarcinoma, con una probabilità fino a 900 volte superiore.⁽⁴³⁾ Il tempo cumulativo di esposizione alla polvere di legno nei pazienti affetti da ITAC è stato rilevato mediamente nell'intervallo di 40-43 anni. È da sottolineare che persino una esposizione relativamente breve, come 5 anni, viene considerata di rilevanza critica e che l'insorgenza del tumore possa solamente subire un ritardo nella sua manifestazione.⁽⁴⁴⁾ Tra le altre associazioni eziologiche degne di nota, figurano l'assunzione di

alcol e il consumo di tabacco, l'esposizione alla formaldeide e all'inalazione di polveri di cuoio.

- Adenocarcinomi di Tipo Salivare: costituiscono una quota compresa tra il 5% e il 10% degli adenocarcinomi localizzati nella regione nasosinusale. Si ritiene che traggano origine dalle ghiandole sieromucinose che tappezzano la cavità nasale e i seni paranasali, oltre che dall'epitelio superficiale che riveste queste strutture.⁽⁴⁵⁾ Dal punto di vista istologico, queste forme di carcinoma presentano notevoli somiglianze con le controparti sviluppatesi a partire dalle ghiandole salivari principali e accessorie. Prevalente tra gli adenocarcinomi salivari è il carcinoma adenoido-cistico (AdCC), tendenzialmente localizzato nel seno mascellare e nella cavità nasale. Questa variante costituisce la seconda forma di neoplasia maligna nasosinusale più frequente, subito dopo il SCC, con una presenza quantificabile tra il 10% e il 18% di tutti i casi di carcinomi nasosinusali.⁽⁴⁶⁾ Tuttavia, la sopravvivenza a lungo termine risulta avversa, con una prognosi infausta e un decorso in cui la diffusione locale prevale senza una significativa tendenza alla metastatizzazione. Tra gli adenocarcinomi salivari meno comuni nell'ambito nasosinusale si riscontrano il carcinoma a cellule acinose, il carcinoma mucoepidermoide, il carcinoma epiteliale-mioepiteliale, l'adenocarcinoma basocellulare, il carcinoma del dotto salivare, l'adenocarcinoma polimorfo di basso grado (noto anche come adenocarcinoma del tubulo terminale) e il carcinoma ex-adenoma pleomorfo.⁽⁴⁷⁾

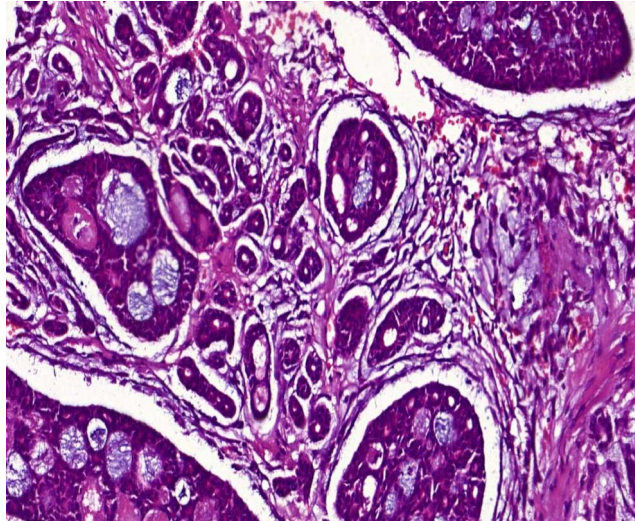


Figura 13. AdCC salivare con popolazioni bifasiche cribriformi.

- Adenocarcinoma di tipo Intestinale (ITAC): somigliante morfologicamente con l'adenocarcinoma del colon-retto, è comprensivo del 6-13% di tutti i tumori maligni originanti nell'area nasosinusale, posizionandosi al secondo posto in termini di frequenza subito dopo il carcinoma adenoido-cistico.⁽⁴⁸⁾ L'ITAC tipicamente solitamente insorge in soggetti di età compresa tra la quinta e la sesta decade di vita, con una strettissima relazione all'esposizione professionale a particelle di legno e/o cuoio,⁽⁴⁹⁾ un fattore che ha catturato l'attenzione soprattutto nell'ambito dell'industria del mobile dove i lavoratori sono spesso esposti in maniera ripetuta a particelle derivanti da legno duro. A differenza del carcinoma a cellule squamose (SCC), che comunemente trova origine nel seno mascellare, l'ITAC dimostra una preferenza per il seno etmoidale, che rappresenta la sede primaria nel 40% dei casi. Anche altre cavità nasosinusali possano rimanere coinvolte, sia come sedi primarie che come conseguenza di estensioni locali.⁽¹⁵⁾ Vari sistemi di classificazione sono stati adottati per categorizzare gli

ITAC. Il sistema più comune (del Dr. Barnes) suddivide questi tumori in quattro distinti sottotipi: papillare (caratterizzato da una struttura papillare con occasionali ghiandole tubulari, minima atipia citologica e rare figure mitotiche); colonico (che presenta un'architettura tubulo-ghiandolare, con un aumento del pleomorfismo nucleare e un'attività mitotica elevata); solido (caratterizzato da una struttura solida e trabecolare); e mucinoso (dove si osserva una produzione abbondante di muco, sia intracellulare che in forma di ampi laghi contenenti piccoli aggregati cellulari fluttuanti)⁽⁵⁾. Talvolta, si possono riscontrare combinazioni di differenti sottotipi con una presentazione mista. I sottotipi più frequentemente associati ai lavoratori del legno, così come nei casi sporadici, sono quelli papillare e colonico. Da un punto di vista immunoreattivo, gli ITAC mostrano una marcata espressione di CK7, CK20, CDX2 e MUC, una firma che può essere sfruttata per la loro identificazione.⁽⁵⁰⁾ All'interno del tumore si possono osservare cellule neuroendocrine che esprimono cromogranina A e/o sinaptofisina.⁽⁵¹⁾ Un'altra caratteristica distintiva risiede nell'elevata espressione della proteina EGFR in un particolare sottogruppo prevalente tra i lavoratori del settore del legno.⁽⁵²⁾ Gli ITAC inoltre presentano un pattern espressivo normale per le proteine coinvolte nel sistema del mismatch repair: β -catenina ed E-caderina.⁽⁵³⁾ Sebbene le analisi immunistochemiche abbiano svelato notevoli somiglianze tra ITAC e adenocarcinomi coloretali, indagini a livello patologico-molecolare hanno rivelato importanti divergenze. Al contrario dei carcinomi coloretali, le mutazioni attivanti nei geni

oncogeni KRAS e BRAF sono raramente presenti negli ITAC.⁽⁵⁴⁾ Altra divergenza dai tumori del colon-retto è la frequente sovraespressione della proteina MET senza corrispondente amplificazione del gene MET, un fenomeno osservato nell'ITAC ma non nei carcinomi intestinali.⁽⁵⁵⁾ Nei casi di ITAC, è stata segnalata anche la perdita dell'espressione dell'annessina A1 e la riduzione dell'espressione della A2.⁽⁵⁶⁾ La frequenza delle mutazioni nel gene TP53 negli ITAC può variare, con dati che oscillano tra il 18% e il 53% in differenti serie di casi.⁽⁵⁷⁾

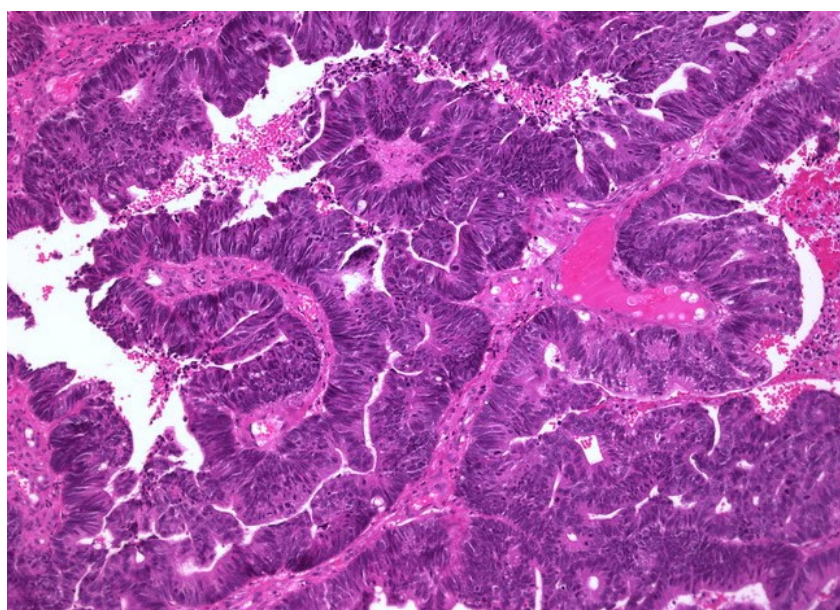


Figura 14. ITAC.

- Adenocarcinoma di tipo Non Intestinale: presentano una struttura istopatologica distintiva che differisce sia dagli adenocarcinomi di tipo intestinale che da quelli salivari, e sono categorizzati in sottotipi ad Alto e Basso Grado di malignità.⁽¹⁵⁾

Gli adenocarcinomi non intestinali di Alto Grado costituiscono una rara e aggressiva forma di neoplasia maligna che colpisce tutto il

tratto nasosinusale. I pazienti, in genere di sesso maschile, mostrano un'ampia distribuzione di età, con un'incidenza media intorno ai 60 anni. Dal punto di vista istopatologico, questi tumori dimostrano una diversificazione di modelli morfologici: come il tipo blastomatoso, apocrino, oncocitico, mucinoso, scarsamente differenziato o indifferenziato. I nuclei solitamente presentano una pleomorfia marcata, accompagnata da un'attività mitotica significativa. Non si rileva un'immunoreattività per CDX-2 e CK20.⁽⁵⁸⁾ Le caratteristiche eterogenee di questi tumori possono mostrare somiglianze con altre neoplasie maligne della regione, pertanto è imperativo escludere con precisione altre neoplasie primarie o metastatiche prima di stabilire una diagnosi definitiva. In particolare, la distinzione dall'adenocarcinoma di tipo salivare, o anche dal carcinoma nasosinusale indifferenziato (NAS), può rivelarsi particolarmente complessa. Il decorso prognostico degli adenocarcinomi non intestinali ad alto grado è infausto.⁽⁵⁹⁾

Gli adenocarcinomi non intestinali a basso grado costituiscono una parte minoritaria (rappresentando il 13% degli adenocarcinomi nasosinusali) e si sviluppano principalmente nel seno etmoidale e nella cavità nasale. L'età dei pazienti colpiti spazia ampiamente, con una media compresa tra i 37 e i 53 anni.⁽⁶⁰⁾ Questi carcinomi non sono associati a fattori noti di esposizione a agenti cancerogeni ambientali. Dal punto di vista istopatologico gli adenocarcinomi non intestinali a basso grado presentano una varietà di strutture architettoniche, tra cui papille esofitiche e pattern tubulari o ghiandolari. Sono stati riportati anche modelli trabecolari,

cribriformi, a cellule chiare e mucinosi. Le papille e le ghiandole sono rivestite da un singolo strato di cellule colonnari o cuboidali, senza significative alterazioni citologiche. La citologia è caratterizzata da nuclei rotondi e uniformi, accompagnati da nucleoli poco appariscenti e figure mitotiche aramente osservabili. Nonostante la citologia blanda, il pattern di crescita caotico e l'invasione locale delineano la malignità del tumore. L'immunoistochimica di queste neoplasie mostra costante positività per CK7, ma solitamente risulta negativa per CK20 e CDX-2 come la controparte di Alto Grado.^(61, 60) Circa il 20% dei casi è associato a amartomi nasosinusalì, identificandoli come una possibile lesione pre-cancerosa. Il trattamento prevede la rimozione chirurgica completa dell'adenocarcinoma non intestinale a basso grado, con procedure radicali necessarie solo in rare circostanze. La malattia solitamente si mantiene localizzata, con rare possibilità di recidive locali. Le metastasi sono infrequenti, nel complesso la prognosi per questi pazienti è favorevole.⁽⁶²⁾

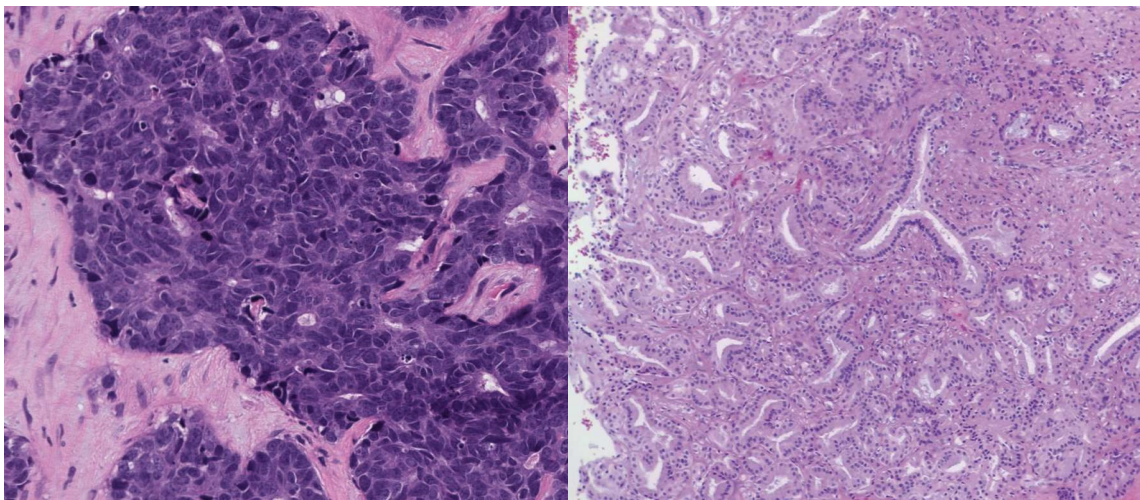


Figure 15 e 16. Adenocarcinomi nasosinusalì di tipo Non Intestinale rispettivamente di Alto Grado e di Basso Grado.

CARCINOMA LINFOEPITELIALE

Il Carcinoma Linfoepiteliale Nasosinusale (SNLEC) è una rara forma tumorale, con all'oggi una limitata quantità di studi clinici condotti al riguardo. Questa neoplasia è stata denominata anche con altre terminologie: Carcinoma Indifferenziato con Stroma Linfoide o Linfoepitelioma. La sua insorgenza è prevalentemente associata agli organi che presentano un'elevata densità di tessuto linfoide, tra cui anche la rinofaringe.⁽⁶³⁾ La sintomatologia manifestata dal SNLEC varia in modo considerevole, spaziando da casi asintomatici scoperti accidentalmente, a situazioni caratterizzate da disturbi aspecifici come cefalea, congestione nasale, anosmia ed epistassi.⁽⁶⁴⁾ Nel caso in cui sorga il sospetto di SNLEC, la procedura di rilevazione mediante immunistochemica svolge un ruolo cruciale al fine di escludere possibili diagnosi differenziali, come melanoma, linfoma e carcinoma indifferenziato sinonasale (SNUC). Uno dei principali elementi distintivi del SNLEC è la mancanza di reattività immunologica nei confronti dei marcatori tipici dei tumori ematolinfoidi, che, al contrario, sono tipici del melanoma e delle neoplasie neuroendocrine/neuroectodermiche. Si riscontra positivo alle colorazioni per l'EMA e per CD45.⁽⁶⁵⁾ Dai pochi casi riportati in letteratura, emerge che il SNLEC è più frequentemente riscontrato nelle regioni in cui il Virus di Epstein-Barr (EBV) è endemico, con particolare prevalenza nel sud-est asiatico. Tuttavia, nei casi registrati negli Stati Uniti e nell'Europa occidentale, si apprezza una mancata correlazione con soggetti EBV+.⁽⁶⁶⁾ L'incidenza del SNLEC è osservata principalmente tra la quinta e la settima decade di vita, interessando prevalentemente il sesso maschile con un rapporto di 3:1 rispetto alle donne. L'età media alla quale si manifesta è di

circa 52,9 anni, con un'età minima di presentazione registrata a 21 anni e una massima a 77 anni.

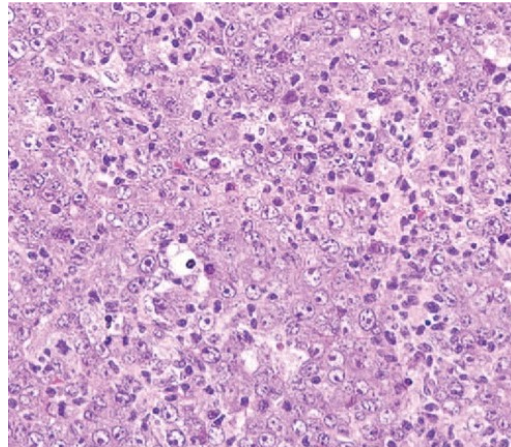


Figura 17. Carcinoma Linfoepiteliale Nasosinusale (SNLEC).

Data la scarsità di casi segnalati, al momento non esiste un protocollo terapeutico standardizzato per il trattamento del SNLEC. Questa neoplasia risulta particolarmente sensibile alle radiazioni anche se a recidiva locale rappresentano la principale causa di insuccesso nel ricorso alla radioterapia. L'intervento chirurgico invece, affiancato da chemioradioterapia, può essere eseguito attraverso diverse modalità, tra cui la resezione in blocco con maxillectomia mediale, l'approccio endoscopico modificato di Danker oppure una semplice escissione.⁽⁶⁷⁾

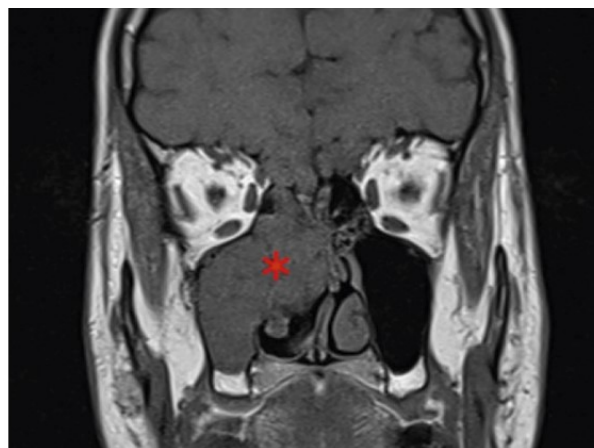


Figura 18. RM frontale in sequenza T1 di SNLEC in seno sfenoidale destro.

NEUROBLASTOMA OLFATTIVO

Il Neuroblastoma Olfattivo (ONB) costituisce un'entità neoplastica rarissima di natura maligna del tratto nasale con origine neuroectodermica. L'incidenza di questo tumore rappresenta approssimativamente meno del 2% di tutti i tumori insorgenti nel distretto sinonasale, con una frequenza di circa 0,4 casi per milione di individui.⁽⁶⁸⁾ In precedenza veniva identificato con terminologie riflettenti le origini neuroectodermiche sensoriali del tumore quali: estesioneuroblastoma, tumore del placode olfattorio, estesioneurocitoma ed estesioneuroma.

I ONB si presume originino dalle cellule neuroepiteliali olfattive specializzate che normalmente occupano la porzione superiore della cavità nasale, includendo il tetto nasale, la lamina cribrosa dell'etmoide e l'organo vomero-nasale di Jacobson, nonché il ganglio sfenopalatino, il placode olfattivo ectodermico, il nervus terminalis e i gangli autonomi della mucosa nasale. Ognuno di questi foci derivanti dalla cresta neurale costituisce una possibile origine per questa neoplasia maligna.⁽⁶⁹⁾ L'insorgenza del ONB può verificarsi in qualunque fase della vita, ma si ritrova una distribuzione bimodale tra la seconda e la sesta decade, senza preferenza di genere. Clinicamente si manifestano con ostruzione nasale unilaterale (70%) ed epistassi (50%) come sintomi predominanti. Sintomi meno comuni comprendono cefalea, dolore, lacrimazione eccessiva, rinorrea, anosmia e cali del visus. Nonostante la derivazione dal neuroepitelio olfattivo, l'anosmia si presenta solo in una minoranza di casi (5%).⁽⁷⁰⁾ In rari episodi, sono stati riscontrati ONB capaci di secernere vasopressina, con conseguente manifestazione di ipertensione e iponatriemia.⁽⁷¹⁾

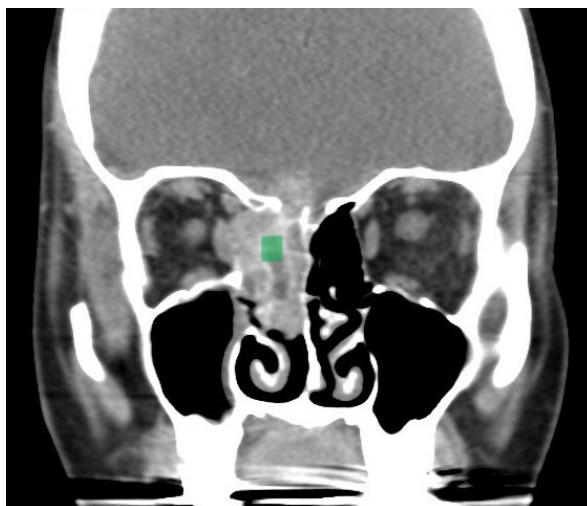


Figura 19. TC frontale di ONB.

Uno dei reperti di imaging più distintivi del ONB è la presenza di una massa "a manubrio" che si approfonda attraverso la lamina cribrosa, estendendosi superiormente nella fossa cranica e inferiormente nella cavità nasale. L'analisi mediante tomografia computerizzata rivela spesso calcificazioni variabili e erosioni ossee a livello della lamina papiracea, della lamina cribrosa e della fovea etmoidale.⁽⁶⁸⁾ Macroscopicamente è descritto come una massa monolaterale, polipoide, morbida e di aspetto lucido, con superficie al taglio variabile dal grigio-marrone chiaro al rosa-rosso, associata a una notevole ipervascolarizzazione. La dimensione varia da meno di 1 cm fino a raggiungere grandi masse che coinvolgono l'intera cavità nasale.⁽⁷²⁾ Spesso si estendono ai seni paranasali limitrofi, all'orbita e alla volta cranica. Dal punto di vista istologico, il tratto distintivo del ONB è l'architettura lobulare costituita da cellule di neuroblastoma "primitive". Questi lobuli, che si trovano sotto una mucosa integra separati da uno stroma fibroso vascolarizzato, sono composti da cellule tumorali di piccole dimensioni di forma rotonda e leggermente più grandi dei linfociti maturi, con un alto rapporto nucleo-citoplasma. I nuclei presentano dimensioni

ridotte e uniformi, con una cromatina a "sale e pepe". La presenza di nucleoli è scarsamente evidente. L'analisi immunohistochimica rivela positività per sinaptofisina, cromogranina, CD56, enolasi neurone-specifica, proteina NFP e proteina S-100.^(72, 73)

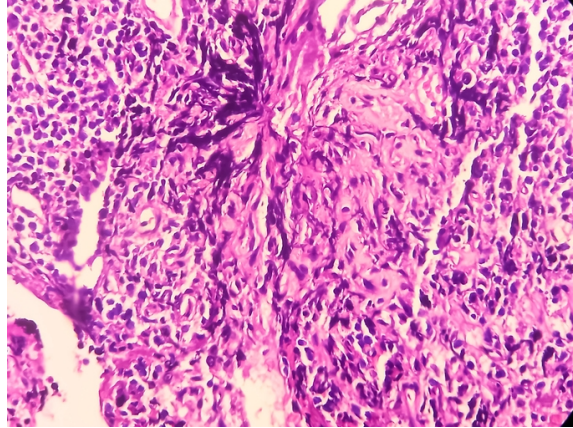


Figura 20. Neuroblastoma olfattivo.

Vista la tendenza al sanguinamento della lesione data dalla sua imponente vascolarizzazione, la biopsia tradizionale è sconsigliata. Il trattamento standard richiede un approccio chirurgico bicranico-facciale che comporta l'asportazione della lamina cribrosa, seguito da cicli di radioterapia. I ONB tendono a presentare un comportamento localmente aggressivo, coinvolgendo strutturalmente regioni adiacenti come l'orbita e la cavità cranica. Pertanto, la sopravvivenza varia in base allo stadio e al grado del singolo tumore, attestandosi tra il 78% a 5 anni e il 68% a 15 anni.⁽⁷⁴⁾

CARCINOMA INDIFFERENZIATO NASOSINUSALE

Il carcinoma indifferenziato nasosinusale (SNUC) è tumore raro di notevole aggressività e distintivo di lesioni la cui origine istogenetica rimane incerta.⁽⁷⁵⁾ Nel quadro epidemiologico si osserva una preponderanza

nel sesso maschile rispetto al femminile con un'incidenza stimata che si attesta a 0.1-0,2 casi per milione.⁽⁷⁶⁾ La manifestazione clinica del SNUC è comune alle neoplasie del tratto nasosinusale con sintomatologia inizialmente aspecifica che diventa poi rapidamente invalidante. Anatomopatologicamente i SNUC sono di grandi dimensioni con contorni sfumati e mal delineabili, che infiltrano massivamente le strutture circostanti.

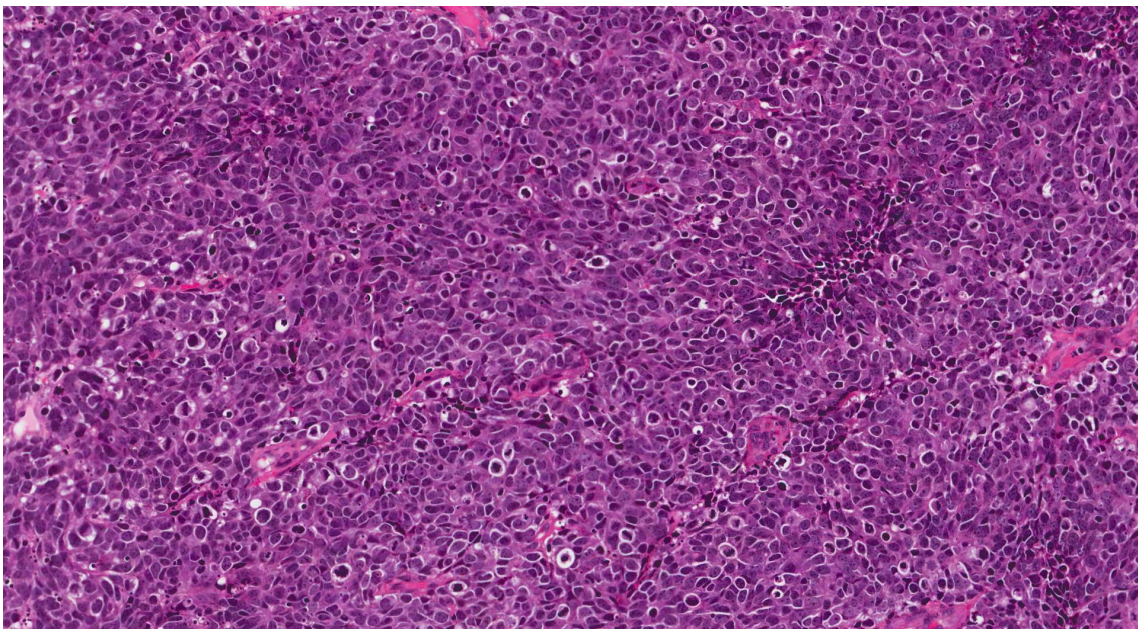


Figura 21. SNUC, cellule epiteliali maligne indifferenziate con atipie, mitosi asimmetriche e nucleolo prominente.

La morfologia istologica è disomogenea con complessi cellulari lamellari, trabecolari e nastriformi, associandosi in cluster di cellule indifferenziate di piccole e medie dimensioni. Queste cellule spesso presentano un marcato rapporto nucleo/citoplasma, alto tasso mitotico e necrosi tumorale diffusa. Frequenti sono le invasioni linfovascolari e neurali.^(75, 78) Gli aspetti immunohistochimici evidenziano una notevole variabilità, tuttavia tipicamente manca la presenza di caratteristiche di differenziazione

neuroectodermica. Sono quindi negative le marcature per l'antigene comune leucocitario (LCA), la proteina S-100, la vimentina, l'RNA codificato da Epstein-Barr (EBER) mediante ibridazione in situ, la sinaptofisina e la calretinina, mentre c'è positività per le citocheratine.⁽⁷⁸⁾



Figura 22. SNUC, ampia lesione nasosinusale infiltrante.

La maggioranza dei pazienti giunge alla diagnosi con uno stadio avanzato della patologia, necessitando spesso di trattamenti aggressivi e multimodali. La sopravvivenza globale rimane modesta. Attualmente non emergono differenze statisticamente significative in termini di sopravvivenza totale o di sopravvivenza libera da malattia tra le diverse modalità terapeutiche.⁽⁷⁹⁾

CORDOMA

Il cordoma costituisce una forma rara di tumore osseo maligno della famiglia dei sarcomi che si sviluppa lungo la notocorda. Questa neoplasia si riscontra maggiormente nei soggetti maschili, i quali risultano colpiti in misura doppia rispetto al genere femminile in un intervallo di età compreso

tra i 40 e i 60 anni.⁽⁷⁸⁾ Riguardo alla distribuzione topografica, il sito sacroccigeo rappresenta il 50% dei casi, seguito dal cranio-cervicale/sfenooccipitale 35% e dalla colonna toraco-lombare 15%. I cordomi cranio-cervicali sono spesso localizzati sul dorso della sella o sul clivus, raramente nella rinofaringe. Possono svilupparsi anche in sedi meno tipiche, come la mandibola e la mascella (cordoma dentale), talvolta associati a manifestazioni nasali e paranasali.⁽⁷⁹⁾ La presentazione clinica del cordoma varia a seconda della localizzazione e dell'estensione tumorale. In particolare, nei casi in cui il tumore coinvolga il clivus, lo sfenoide e la rinofaringe superiore, la sintomatologia spazia da cefalea, cali del visus, ostruzione nasale, iposmia, rinorrea a alterazioni del linguaggio e della fonazione. Nei casi in cui l'interessamento riguardi il rinofaringe inferiore si accompagna a erosioni vertebrali ed emergono sintomi come ostruzione nasale, disfagia, disfonia, dispnea e difficoltà uditiva.⁽⁸⁰⁾ L'analisi istopatologica del cordoma rivela una caratteristica distintiva rappresentata da ampie cellule fisalifore, caratterizzate da abbondante contenuto di materiale mucoide intracitoplasmatico e da un nucleo eccentrico, con un aspetto ad anello con castone. Vacuoli intracellulari contengono sostanza mucinosa o glicogeno.⁽⁸¹⁾ In termini di classificazione, il cordoma si suddivide in tre sottotipologie: il cordoma classico o convenzionale, ricco di cellule fisalifore, rappresenta la variante più comune; il cordoma condroide, che presenta somiglianze con il cordoma e il condrosarcoma; il cordoma indifferenziato, caratterizzato da aree sarcomatose costituite da cellule fusiformi e poligonali, che rappresenta la variante più aggressiva. Dal punto di vista immunoistochimico le cellule notocordali esprimono fortemente la citocheratina nelle fasi iniziali di

sviluppo fetale, mentre manifestano un incremento dell'espressione di vimentina nelle fasi successive. Vi è positività espressiva di antigene della membrana epiteliale (EMA), antigene carcinoembrionale (CEA), proteina S100, alfa 1-antichimotripsina e lisozima.⁽⁸¹⁾



Figura 23. TC di un cordoma: lesione espansiva che riempie le cavità nasali bilaterali e i seni etmoidali (a), seno sfenoidale con erosione nella parete laterale destra (b) ed estensione nel rinofaringe (c).

La TC e la RM non risultano specifiche per il cordoma. Tuttavia, l'identificazione di una massa lobulare o di tessuto molle ben delimitato con calcificazioni focali amorphe, setti intratumorali e iperintensità eterogenea alla RM pesata in T2 possono suggerire la presenza di questa neoplasia.⁽⁸²⁾ Per quanto riguarda il trattamento, la resezione chirurgica seguita da irradiazione postoperatoria rappresenta l'approccio terapeutico più efficace nei casi di cordoma clivale.⁽⁸⁴⁾ La radioterapia con fasci di protoni sembra offrire i risultati più promettenti, bersagliando con dosi elevate il tumore e minimizzando danni collaterali nelle strutture adiacenti.⁽⁸³⁾ Nonostante gli sforzi terapeutici, la recidiva locale rimane un'eventualità frequente.⁽⁸⁴⁾

Capitolo 2: RUOLO DEL CONTESTO LAVORATIVO E RISCHIO PROFESSIONALE

Nel vasto campo dei tumori delle VADS risalta una crescente incidenza di tali patologie tra gli individui esposti a specifici agenti e sostanze nell'ambiente occupazionale. In molti istotipi e varianti è stata evidenziata una chiara e netta relazione tra coloro impiegati nei settori metallurgici, della falegnameria e dell'industria conciaria.⁽⁸⁵⁾

Questo genere di esposizione ha evidenziato un ruolo significativo nell'insorgenza in particolare di adenocarcinoma nasosinusale, specialmente di tipo intestinale. In virtù di queste connessioni, tali sostanze sono state annoverate nell'elenco dei composti umani cancerogeni, stilato dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC). In seguito, tale quadro si è espanso, coinvolgendo non solo le polveri fini ottenute dalla lavorazione delle pelli e del legno, ma anche le sostanze chimiche adoperate nel processo. In altri contesti industriali e manifatturieri come il settore metallurgico, agricolo, cementizio, metalmeccanico, dei trasporti, tessile i dati sinora acquisiti risultano in gran parte preliminari e insufficienti per poter essere statisticamente significativi.

Tuttavia, alcune esposizioni a elementi quali sostanze a base di nichel (ubique nei processi di raffinazione), polveri di sughero, resine, alcol isopropilico, paglia, cromo esavalente (comune nella produzione primaria del cromo, nelle vernici cromate per l'industria pesante e nella galvanizzazione) e formaldeide hanno rivelato un'associazione classificata come cancerogena in base alle normative IARC.^(86, 87, 88)

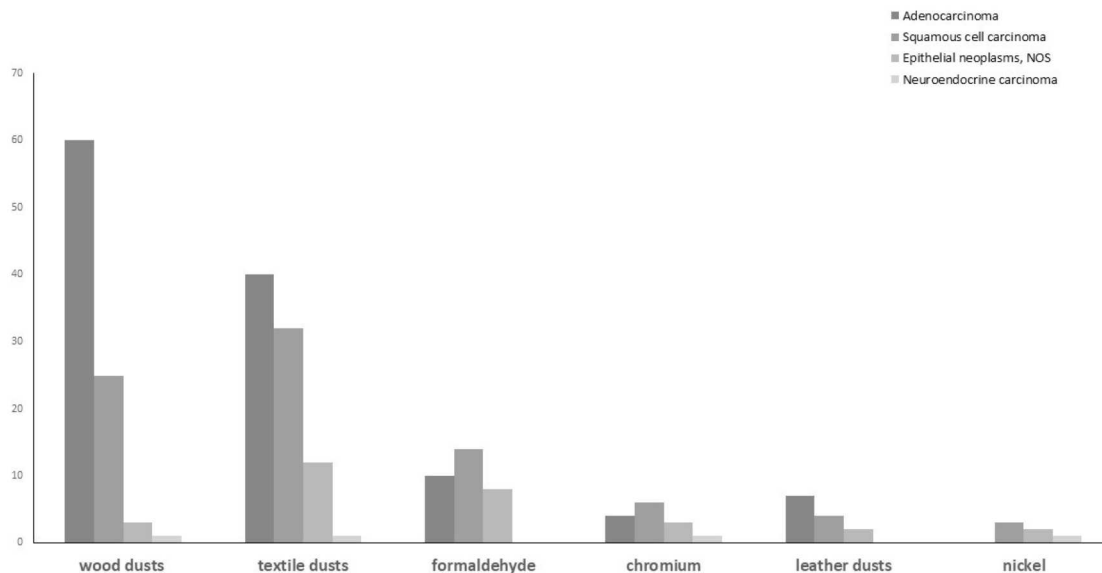


Figura 24. Distribuzione delle morfologie di SNC per esposizione a cancerogeni.

Tra gli addetti all'artigianato delle pelli è emerso un notevole aumento del rischio di sviluppare tumori prevalentemente sotto forma di SCC e adenocarcinoma specialmente della variante ITAC. Unitamente ad un rapporto di proporzionalità diretta con l'intensità e la durata dell'esposizione, si è riscontrata una preponderanza d'incidenza nei soggetti di sesso maschile, probabilmente per via della differente distribuzione professionale nel settore conciario.⁽⁸⁹⁾ Questo collegamento tra l'entità dell'esposizione e l'aumento del rischio è stato ulteriormente corroborato dal periodo di esposizione alla polvere derivante dalla lavorazione delle pelli. Si è rilevato un rischio maggiore per i lavoratori che sono stati esposti per oltre cinque anni rispetto a coloro che non hanno mai avuto contatti con la sostanza. Anche esposizioni a livelli minimi, come in casi di ambienti lavorativi contigui, hanno contribuito in modo considerevole all'innalzamento del rischio di adenocarcinoma di tipo intestinale.⁽⁹⁰⁾ Le principali mansioni coinvolte risultano essere: incollatori e fresatori di cuoio, produttori di borse e artigiani calzaturieri.⁽⁸⁹⁾

Uno scenario di particolare interesse emerge dallo studio delle polveri derivanti dalla lavorazione del legno, che si possono suddividere in legno duro e legno tenero. Sebbene l'incidenza di adenocarcinoma dei seni paranasali sia risultata superiore tra coloro esposti alla polvere di legno duro, approfondimenti recenti hanno riconsiderato il ruolo delle polveri provenienti dal legno tenero nell'eziologia tumorale. L'esposizione a livelli minimi cumulativi di polveri miste, con prevalenza di legno tenero, è risultata associata ad un aumento significativo del rischio di adenocarcinoma nasosinusale di tipo intestinale.⁽⁹¹⁾

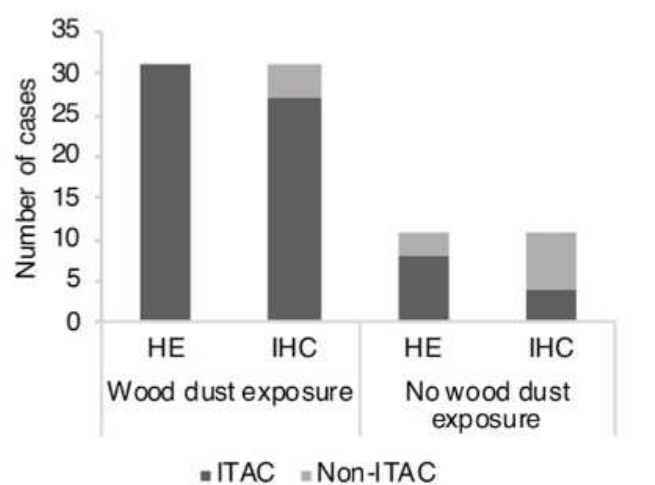


Figura 25. Distribuzione stratificata per storia di esposizione delle diagnosi ITAC e non ITAC utilizzando la colorazione HE e l'immunoistochimica (IHC) per CK20 e CDX-2 in uno studio di Leivo et al.⁽⁹⁷⁾

L'accumulo di particelle di legno nelle vie aeree è guidato dalle loro dimensioni e conformazione. Particelle di minore volume (sotto i 5 μm) si insidiano a livello della trama alveolare e bronchiale, mentre quelle più ingombranti (tra 10 μm e 20 μm) si fermano a livello nasale.⁽⁹²⁾ Le conseguenze dell'inalazione di polveri di legno, sia duro che tenero, si manifestano anche con patologie non neoplastiche in relazione all'intensità

dell'esposizione: con asma, bronchiti croniche e riniti non allergiche. I danni al sistema respiratorio causati dalle polveri di legno rispecchiano i meccanismi noti delle polveri organiche, come quelle derivanti dalle farine di frumento, pollini e muffe. Ciò implica il rilascio di PGs (PGD2, PGE2, PGF2 α), leucotrieni (LTB4, LTC4, LTD4, LTE4), istamina, TNF- α e ROS da parte delle cellule epiteliali, sostenendo una risposta infiammatoria costante e subclinica.⁽⁹¹⁾ Se lo stretto legame eziologico degli ITAC con l'esposizione a particolato di legno è ormai associato, la patogenesi tumorale sottostante rimane ancora parzialmente sconosciuta. Fisiologicamente le cellule mucose nasosinusalì desquamanti migrano verso la faringe, in accordo con il flusso mucoso. Quando però si verifica l'inalazione di particelle di materiale lignocellulosico aventi un diametro >5 μm , queste si arrestano all'interno della strato epiteliale dei turbinati. Ciò determina un ritardo nella frequenza e nell'efficacia dei movimenti ciliari delle cellule epiteliali della mucosa nasale, causando un prolungato contatto tra tali particelle e la superficie epiteliale potenzialmente associato a effetti di cancerogenesi. L'accumulo di particolato da legno dà luogo alla comparsa di regioni con evidenti segni di iperplasia cellulare, seguita da processi di metaplasia e, in ultima istanza, da eventi di trasformazione neoplastica.⁽⁹⁴⁾

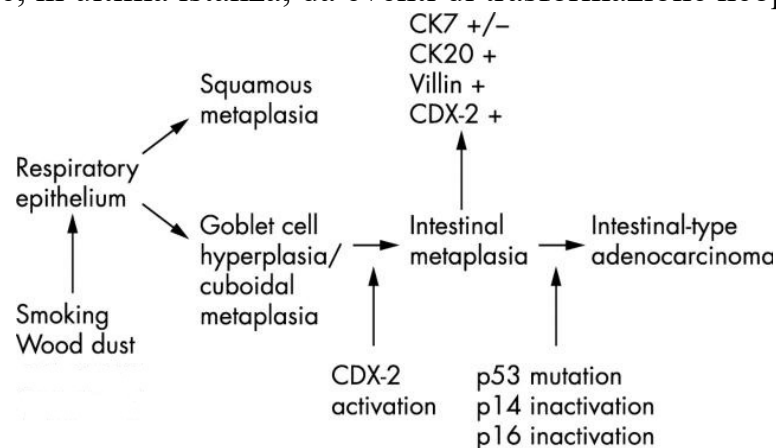


Figura 26. Modello di genesi tumorale ITAC legato a polveri di legno.

In seguito all'attivazione di questi meccanismi per il completamento della cancerogenesi si stima sia necessario per gli ITAC un tempo non inferiore ai 20anni, che può ridursi in caso di costante esposizione ad ingenti quantità.⁽⁹⁵⁾ Il meccanismo subinfiammatorio cronico di questa particolare neoplasia, incentrato sulla produzione continua di perossidi e altre specie reattive dell'ossigeno (ROS), rappresenta un meccanismo riconosciuto nell'inizio e nella progressione tumorale anche di svariate altre neoformazioni multidistrettuali comprendenti il carcinoma gastrico HP correlato, carcinoma esofageo su metaplasia di Barrett e cancro coloretale. L'accumolo di ROS si coniuga a difetti nei sistemi di riparazione del DNA, con un accumulo incrementale di mutazioni puntiformi.⁽⁹⁶⁾ A testimonianza di tutto ciò si è osservato un incremento di 8-idrossi-2'-deossiguanosina urinaria (8-OHdG, marker cardine per misurare l'effetto del danno ossidativo endogeno nei confronti del DNA) nei lavoratori esposti a polveri di legno rispetto alla popolazione non esposta.⁽⁹³⁾

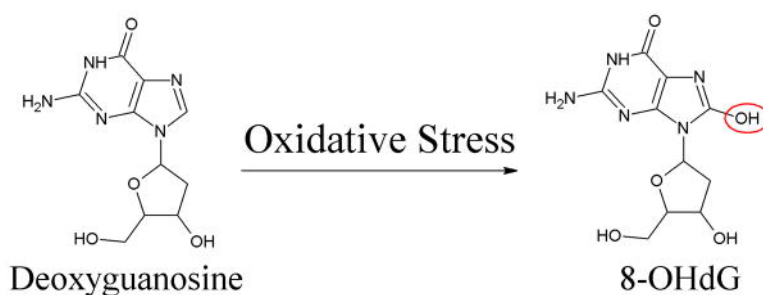


Figura 27. Ossidazione della deossiguanosina in 8-OHdG.

La IARC (Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ha incluso la polvere di legno tra i composti cancerogeni certi (Gruppo 1) in relazione alle cause lavorative di TuNS, benché i meccanismi sottostanti l'insorgenza della trasformazione tumorale siano ancora da chiarire in modo completo ed esaustivo.

Il nichel ($_{28}\text{Ni}$) è un elemento di natura chimica ampiamente disperso nell'ambiente e rinvenibile nell'atmosfera, nelle risorse idriche e nel suolo. Il nichel, in varie leghe e composti, costituisce da oltre un secolo una presenza rilevante nell'ambito delle attività commerciali e industriali. In tutto il mondo numerose classi lavorative entrano in contatto con sospensioni aerodisperse contenenti nichel e derivati, sotto forma di fumi, polveri e nebbie. Tali esposizioni avvengono in contesti di produzione di leghe e materiali a base di nichel, oltre che nelle operazioni di lavorazione come la saldatura galvanica, la molatura e il taglio. Sono state rilevate concentrazioni di particelle di nichel superiori a 1 mg/m^3 in contesti quali il processo di raffinazione del nichel, la sintesi di leghe di nichel e sali correlati, nonché nell'operazione di molatura e taglio di acciaio inox⁽⁹⁸⁾. In settori di questo genere, l'adozione di tecnologie avanzate di controllo ha determinato una significativa mitigazione delle esposizioni nel recente passato.⁽⁹⁹⁾ Tuttavia, il quadro storico delle esposizioni al nichel particellare e l'analisi delle concentrazioni specifiche di composti nicheliferi risultano carenti di dati. È stato dimostrato che l'esposizione professionale induca elevati livelli di nichel nelle matrici corporee quali sangue, urina e altri tessuti, con l'inalazione come principale via di assorbimento.⁽¹⁰⁰⁾ Fonti extraprofessionali di esposizione al nichel comprendono il cibo, l'aria e l'acqua, con livelli generalmente di gran lunga inferiori rispetto a quelli riscontrabili negli ambienti lavorativi. Risulta evidente un incremento dell'incidenza di neoplasie polmonari e nasali associato all'esposizione alle elevate temperature del processo di ossidazione di nichel opaco e cupronichel (quali tostatura, sinterizzazione e calcinazione). Questi fenomeni sono rilevabili anche nell'ambito di processi di raffinazione

elettrolitica, durante la fase di lisciviazione di ossidi di cupronichel in soluzione acida (in impianti di estrazione del rame) e nell'estrazione di sali di nichel da soluzioni altamente concentrate (pratiche idrometallurgiche). L'incrementato rischio di sviluppo di cancro polmonari e nasali fra gli addetti all'idrometallurgia è presumibilmente attribuibile, perlomeno in parte, all'esposizione al "nichel solubile".⁽¹⁰¹⁾ Tra i lavoratori coinvolti nell'operazione di calcinazione, quelli che presentavano una marcata esposizione sia a composti nichelici solfidici che ossidici hanno manifestato notevoli incrementi nei rischi di insorgenza di tumori ai polmoni e alle vie nasali. Tra questi professionisti l'esposizione a composti di nichel insolubili, con limitata o nulla esposizione al nichel solubile, ha generato significative incidenze di cancro polmonare e nasosinusale.⁽¹⁰²⁾ In questo contesto, l'effetto separato degli ossidi rispetto ai solfuri risulta di difficile stima, essendo le esposizioni intense sempre state dirette verso entrambi o verso gli ossidi in concomitanza con il nichel solubile. Lavoratori coinvolti nelle fasi di calcinazione e nell'ambito delle pratiche di detergenza negli impianti di nichel hanno anche sperimentato elevate esposizioni al nichel metallico. Emerge chiaramente anche un rischio accentuato di tumori tra gli individui esposti al nichel associato a presenze di cromo.⁽¹⁰³⁾ Le ricerche epidemiologiche sugli operai addetti alla saldatura dell'acciaio inox, coerentemente con i riscontri riguardanti altre categorie di lavoratori esposti a composti di nichel, hanno rilevato una quota rilevante di mortalità per cancro polmonare e adenocarcinoma nasosinusale. Tra i composti di nichel, il nichel carbonile rappresenta la forma più acutamente tossica, causando danni significativi al sistema respiratorio sia negli studi su animali da laboratorio che nell'uomo.

Nell'ambiente umano, il nichel è noto per provocare dermatiti da contatto in caso di sovraesposizione acuta. L'assorbimento del nichel e dei suoi composti avviene principalmente attraverso l'apparato respiratorio e, in misura minore, attraverso il tratto gastrointestinale, in funzione del grado di solubilità e dell'assorbimento cellulare. La via di eliminazione principale del nichel assorbito è rappresentata dall'escrezione nelle urine. Risulta rilevante notare che il nichel tenda a persistere nell'epitelio respiratorio e nelle mucose sia umani che nei modelli animali sperimentali, con concentrazioni che si incrementano specialmente tra i lavoratori in seguito all'esposizione inalatoria. Si è altresì constatato che la mucosa nasale possa trattenere il nichel per periodi estremamente prolungati.⁽¹⁰⁴⁾

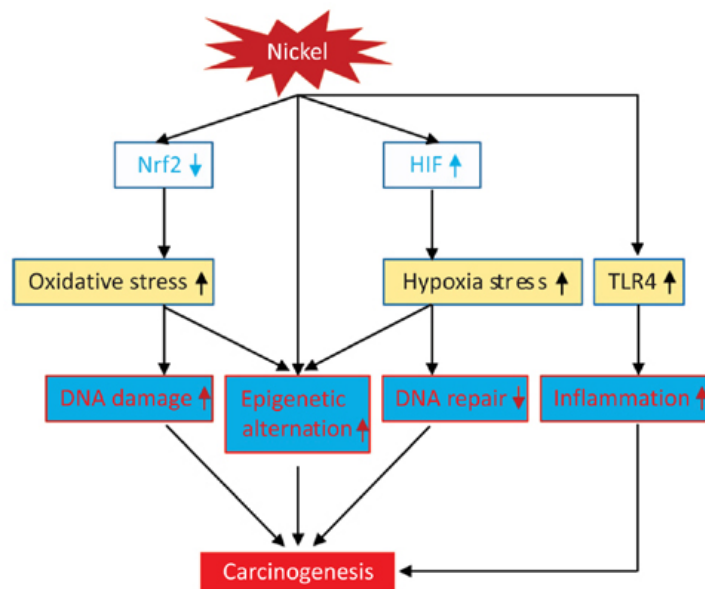


Figura 28. Ruolo del nichel nella cancerogenesi.

La IARC ha attribuito la cancerogenicità certa (Gruppo 1) agli specifici composti derivati dal nichel, sia quelli suscettibili di dissoluzione che quelli di natura insolubile. Contestualmente, il nichel nelle sue forme primarie e le leghe nichelose sono stati catalogati come possibili cancerogeni (Gruppo 2B).

Capitolo 3: APPROCCIO INTEGRATO, GESTIONE E STRATEGIE TERAPEUTICHE

L'approfondimento delle caratteristiche cliniche, delle prospettive prognostiche e delle opzioni terapeutiche nei tumori nasosinusalì riveste un ruolo cruciale nella gestione di questa rara ed eterogenea categoria di neoplasie. La complessità anatomica delle cavità nasali e dei seni paranasali, insieme alla diversità e spesso all'aspecificità delle presentazioni cliniche, rendono imperativo uno studio accurato e multidisciplinare di questi tumori.⁽³⁶⁾ Il momento della diagnosi rappresenta una prima vera e propria sfida intrinseca a diversi fattori che contribuiscono a ritardare il riconoscimento di queste neoplasie. La loro incidenza relativamente bassa e la varietà di sintomi che possono sovrapporsi a condizioni benigne e comuni delle vie respiratorie spesso portano infatti a una prima valutazione diagnostica errata o a un ritardo nella richiesta di cure specialistiche. La sintomatologia iniziale può essere aspecifica e confondersi con disturbi più comuni, quali infezioni virali, allergie o patologie infiammatorie. L'occlusione delle vie nasali rappresenta il riscontro diagnostico prevalente, evidenziandosi nell'97,3% dei casi. Rinorrea (49,1%), iposmia (31,3%), epistassi intermittente uni e bilaterale (17,9%), cefalea (16,9%), gonfiore o tumefazione del volto (11,6%) e sintomatologie oculari con cali del visus (10,7%) costituiscono ulteriori manifestazioni frequenti. Discomfort con sintomatologie algiche (3,9%) e distorsioni morfologiche esterne del setto nasale (1,8%) si riscontrano in una minoranza di soggetti. La sede di origine preponderante delle formazioni è rappresentata dal meato medio (54,5%), seguita dalla parete laterale della cavità nasale (16,1%) e dal meato superiore (10,7%).⁽¹⁰⁵⁾ Mentre la presenza di secrezioni mucose

caratterizza le masse polipoidi non neoplastiche, significativa nei casi di formazioni tumorali maligne è la secrezione mucoematica. Inoltre, la posizione anatomica dei tumori nasosinusalì può determinare un'insidiosa crescita anche totalmente asintomatica, in quanto le masse tumorali possono svilupparsi senza dare segno di sè.⁽¹⁰⁶⁾ Questo ritardo nell'insorgenza dei sintomi può indurre i pazienti a ritardare le cure mediche, consentendo al tumore di progredire ulteriormente.

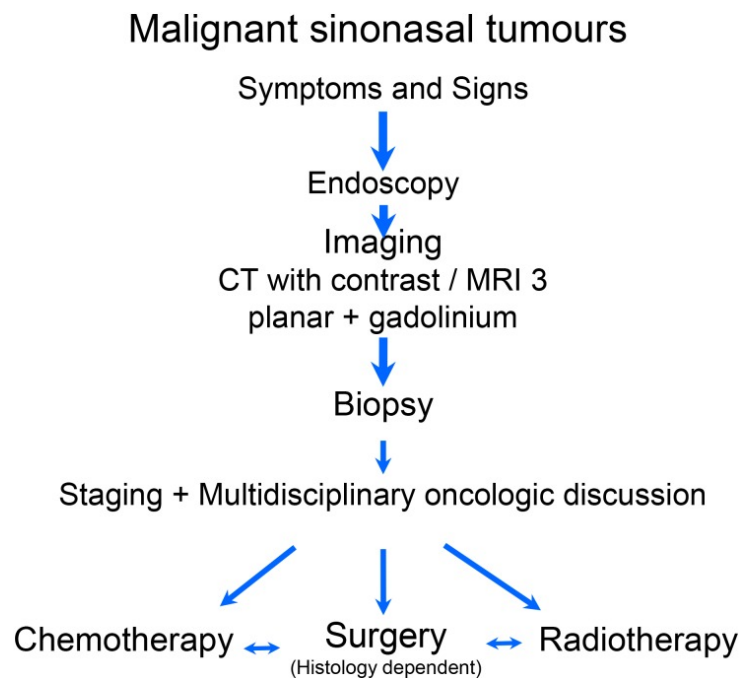


Figura 29. Algoritmo terapeutico per i TuNS.

DIAGNOSI

In seguito al sospetto clinico deve essere condotto un esame obiettivo accurato, il quale deve includere tassativamente un'esplorazione endoscopica delle vie nasali.⁽¹⁰⁷⁾ Formazione sospette meritevoli di approfondimento possono essere sottoposte a biopsia con un impatto minimamente invasivo sul paziente al fine di ottenere un'esatta caratterizzazione anatomopatologica (un processo spesso di ausilio per la

distinzione tra morfologie maligne e benigne e per la comprensione della natura intrinseca della massa tumorale, in vista dell'orientamento delle decisioni terapeutiche sottese).⁽¹⁰⁸⁾ Talune lesioni, specialmente quelle che dimostrano una marcata vascolarizzazione ad alto rischio di emorragia (es. neuroblastoma olfattivo), necessitano di una procedura bioptica all'interno di un ambiente controllato sotto anestesia. Il ricorso a metodologie di imaging avanzate quali la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia a emissione di positroni (PET) si presenta quale componente imprescindibile per l'assegnazione del grado evolutivo del tumore, nonché per la determinazione della resecabilità e l'analisi della possibile presenza di fenomeni metastatici ai linfonodi cervicali o ad altre sedi comuni, come ad esempio i polmoni.⁽¹⁰⁹⁾ Le acquisizioni di tipo TC si confermano come risorsa di rilievo nell'ambito della valutazione iniziale di una neoformazione, provvedendo all'identificazione delle infiltrazioni a carico dell'osso. La RM, in virtù della sua eccellente capacità di visualizzazione dei tessuti molli, svolge un ruolo particolarmente significativo nell'imaging delle lesioni che presentano una componente intracranica o che coinvolgono il decorso di strutture nervose. Le scansioni PET, infine, sono riservate alle neoplasie maligne confermate e si concentrano in particolar modo nell'analisi e sulla ricerca di eventuali lesioni metastatiche a livello cervicale e in altre regioni corporee.⁽¹¹⁰⁾

STAGING

Una volta ottenuto un quadro completo e organico si procede allo staging e al grading del tumore. Questo momento rappresenta un passaggio imprescindibile per la gestione dei pazienti affetti da neoplasie delle cavità nasosinusalì. Si configura quale punto focale per la diagnosi definitiva, la

pianificazione dei protocolli terapeutici, l'implementazione di strategie multidisciplinari, il monitoraggio delle fasi di ripresa, il follow-up e l'attività di ricerca scientifica.⁽¹¹¹⁾

Parametro T nelle neoplasie del seno mascellare:

TX	il tumore primario non può essere valutato.
Tis	il tumore è early-stage, le cellule tumorali si trovano solo in uno strato di tessuto.
T1	il tumore è limitato all'interno del seno e non erode né invade l'osso.
T2	il tumore erode o invade l'osso che circonda i seni.
T3	il tumore invade l'osso circostante, la pelle della guancia o gli altri seni
T4a	il tumore invade l'osso che circonda l'occhio, la pelle della guancia o le ossa nella parte posteriore della gola.
T4b	il tumore invade l'orbita, il cervello, la base cranica.

Parametro T nelle neoplasie della cavità nasale e nel seno etmoidale: ⁽¹¹²⁾

TX	il tumore primario non può essere valutato.
Tis	il tumore è early-stage, le cellule tumorali si trovano solo in uno strato di tessuto.
T1	il tumore è limitato all'interno del seno.
T2	il tumore si estende nella cavità nasale.
T3	il tumore si estende al seno mascellare o all'osso che circonda l'occhio.
T4a	il tumore si è diffuso alle ossa facciali o alla base del cranio.
T4b	il tumore invade l'orbita, il cervello o la parte posteriore della testa.

Parametro N, l'estensione extranodale è indicata con ENE:

NX	i linfonodi non possono essere valutati.
N0	nessuna evidenza di infiltrazione linfonodale.
N1	diffusione a 1 linfonodo sullo stesso lato del tumore primario >3 cm.
N2a	diffusione a 1 linfonodo sullo stesso lato del tumore primario. Ha una dimensione compresa tra 3 cm e 6 cm.
N2b	diffusione a più linfonodi sullo stesso lato del tumore primario e tutti <6 cm.
N2c	diffusione a più linfonodi bilateralmente, tutti <6 cm.
N3a	diffusione in almeno 1 linfonodo > 6 cm.
N3b	il cancro si è diffuso a qualsiasi nodo con ENE.

Parametro M:

(112)

MX	le metastasi non possono essere valutate
M0	nessuna metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza

Stage 0	Tis	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stage IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

Figura 30. Raggruppamento in stadi secondo i parametri TNM.

PROTOCOLLI TERAPEUTICI

L'approccio terapeutico primario nei confronti dei tumori maligni localizzati nell'area nasosinusale è la resezione chirurgica completa laddove possibile, spesso integrata a radioterapia con o senza chemioterapia. La scelta della miglior strategia terapeutica richiede una personalizzazione basata sullo stadio del tumore, il tipo di tessuto coinvolto, trattamenti pregressi, condizioni mediche del paziente e sull'esperienza del team multidisciplinare.⁽¹¹³⁾

Grazie ai progressi nell'ambito dell'imaging, la diagnosi e la pianificazione chirurgica hanno raggiunto un livello di precisione molto alto. Gli sviluppi tecnologici strumentali, come l'uso di endoscopi ad alta risoluzione, strumentazione più raffinata e la neuronavigazione, hanno reso possibile eseguire resezioni tumorali più estese e sicure, riducendo così il rischio di danni a strutture sensibili adiacenti. Rimane però ancora complessa la ricostruzione della base cranica e l'ottimizzare gli aspetti estetici dell'intervento chirurgico a causa della vicinanza di fasci nervosi e vascolari critici e delle variazioni anatomiche del distretto nasosinusale.⁽¹¹⁴⁾

Una volta che il team multidisciplinare ha optato per la resezione chirurgica, la decisione tra un approccio open o uno endoscopico dipende dall'estensione del tumore, dalla salute generale del paziente e dall'esperienza del team chirurgico. L'approccio endoscopico esclusivo è controindicato in caso di infiltrazioni cerebrali o orbitali estese, coinvolgimento dei tessuti superficiali come pelle, ossa nasali e sottocute, coinvolgimento diffuso del palato duro o molle, penetrazione estesa nel seno frontale, erosione ampia delle pareti ossee inferiori o laterali del seno mascellare, coinvolgimento del dotto lacrimale e estensione considerevole

verso la fossa infratemporale. Ulteriore opzione è l'approccio cranioendoscopico ibrido può essere adottato per resezioni chirurgiche di lesioni complesse. L'esperienza crescente nella chirurgia endoscopica endonasale ha confermato la sua efficacia nel trattamento dei tumori nasosinusalì selezionati, con risultati oncologici sicuri e comparabili alla resezione in blocco. Tuttavia, gli approcci chirurgici tradizionali, come la maxillectomia secondo Weber-Fergusson, sono stati rivisti per rispettare le sottounità anatomiche nasali.⁽¹¹⁵⁾

Uno degli aspetti determinanti nella determinazione della strategia chirurgica è costituito dall'analisi dell'istologia del tumore, data la variabilità del comportamento biologico dei TuNS e delle loro varie sedi di origine:⁽¹¹⁶⁾

- I carcinomi a cellule squamose, che comunemente originano dalla fossa nasale o dai seni mascellari, sono caratterizzati da aggressività e tendenza all'infiltrazione locale e alla diffusione perineurale. Pertanto spesso si rende necessario l'utilizzo di approcci chirurgici open.⁽⁴¹⁾ La diffusione alle pareti dei seni, alla fossa infratemporale, all'estensione degli spazi masticatori e/o parafaringei o all'orbita giustifica il ricorso alla chirurgia tradizionale. La completa rimozione dei margini liberi assume un ruolo cruciale e la conferma della negatività istologica dei margini è essenziale, convalidata attraverso esami istologici intra-operatori indipendentemente dall'approccio chirurgico selezionato. L'endoscopica chirurgica continua a conservare una pertinenza in rari casi in cui lo staging è basso.⁽¹¹⁷⁾

- Gli adenocarcinomi, comunemente localizzati nel tetto dell'etmoide, richiedono un trattamento di tipo chirurgico con obiettivo di margini di resezione liberi. In situazioni con caratteristiche prognostiche sfavorevoli può essere valutato l'uso di radioterapia adiuvante, sebbene il ruolo di tale trattamento sia ancora oggetto di dibattito. La resezione craniofacciale (uni- o bilaterale) rappresenta l'approccio chirurgico standard e può essere eseguita mediante metodologie endoscopiche, open o combinate.⁽¹¹⁸⁾ Gli studi dimostrano che l'approccio chirurgico endoscopico fornisca risultati oncologici paragonabili o addirittura superiori agli approcci chirurgici open, con una minore incidenza di complicanze. Tuttavia, in pazienti con ITAC particolarmente aggressivi, gli approcci tradizionali o combinati si rivelano l'unica opzione percorribile.⁽¹¹⁹⁾
- I carcinomi adenoideo cistici, solitamente originatisi dalle ghiandole salivari minori e frequente nei seni mascellari, presentano una marcata propensione all'invasione perineurale e una frequente estensione verso la base cranica. Tali tumori mostrano un decorso progressivo e prognosi sfavorevole nonostante la loro lenta crescita. L'approccio endoscopico con aggiunta di radioterapia adiuvante offre risultati di sopravvivenza comparabili, accompagnati da una minor incidenza di complicazioni, rispetto a quelli open.⁽¹²⁰⁾
- Per il neuroblastoma olfattivo o estesioneuroblastoma il protocollo terapeutico coinvolge diverse modalità, tra cui la chirurgia in combinazione con radioterapia post-operatoria.⁽¹²¹⁾ Nel caso di neuroblastoma olfattivo di grado elevato, si può considerare l'uso di chemioterapia iniziale, seguita da chemioradioterapia in caso di

risposta positiva. L'approccio chirurgico craniofacciale, sia monolaterale che bilaterale, è la tecnica di scelta.⁽¹²²⁾ L'invasione minima del lobo frontale sembra non rappresentare un fattore prognostico sfavorevole per tali pazienti, e la resezione endoscopica combinata con radioterapia può configurarsi come il gold standard.

- I carcinomi nasosinusalí indifferenziati e i carcinomi neuroendocrini costituiscono neoplasie aggressive spesso diagnosticati solo in stadi avanzati. La strategia terapeutica può comprendere solo chirurgia per SNEC ben differenziati, chirurgia seguita da radioterapia per tumori moderatamente differenziati e trattamento multimodale (induzione di chemioterapia seguita da terapia locale, chirurgia o radioterapia/chemioterapia di consolidamento) per SNEC scarsamente differenziati.⁽¹²³⁾ Il SNUC è meglio gestito con induzione di chemioterapia seguita da terapia definitiva (scelta tra chirurgia e chemioradioterapia) basata sulla risposta iniziale.⁽¹²⁴⁾ Nell'ambito della gestione multimodale necessaria per il trattamento di queste neoplasie, l'approccio chirurgico endoscopico, quando fattibile, offre risultati oncologici soddisfacenti con una minore incidenza di complicazioni.⁽¹²⁵⁾

TECNICHE CHIRURGICHE

Resezione Transfacciale: Questa metodica operatoria permette un'esposizione ottimale delle strutture ossee mediane del volto ed è applicabile per le neoplasie localizzate in ogni regione delle cavità nasosinusalí. Anche i tumori con coinvolgimento ristretto della base cranica possono essere trattati attraverso un approccio inferiore analogo.⁽¹²⁶⁾

Si distinguono due principali categorie di resezioni craniofacciali: l'approccio rinotomico laterale con le sue varianti e l'approccio sublabiale. Nella rinotomia laterale l'incisione cutanea ha inizio al canto mediale e segue il solco naso-facciale, delineando il margine dell'ala nasale. Attraverso la separazione dei tessuti molli è possibile esporre la parte anteriore del seno mascellare, l'apertura piriforme e il margine orbitale. La conservazione o la rimozione del nervo infraorbitale dipende dalle necessità oncologiche. L'espansione dell'incisione cutanea può estendersi per visualizzare lateralmente la faccia anteriore del mascellare, fino alla tuberosità mascellare e allo zigomo: l'incisione di Lynch adopera un taglio sotto il sopracciglio, mentre l'incisione di Weber-Fergusson combina un taglio subciliare con un'incisione labiale. L'approccio rinotomico laterale consente l'accesso alla mascella, all'etmoide, allo sfenoide e, mediante l'incisione di Lynch, al seno frontale e alla parte anteriore della base cranica.⁽¹²⁷⁾

Nell'approccio sublabiale, l'incisione si effettua sulla mucosa del vestibolo superiore della cavità orale raggiungendo l'osso. L'esposizione si ottiene sollevando il periostio e i tessuti molli, seguendo la stessa tecnica dell'approccio rinotomico laterale. Gli approcci sublabiali si concentrano principalmente sull'accesso all'osso medio-facciale evitando incisioni cutanee, tuttavia l'esposizione risulta talvolta più limitata rispetto all'approccio rinotomico classico e la gestione delle neoformazioni può risultare più complessa.⁽¹²⁸⁾

Resezione Craniofacciale (CR): Nell'ambito dei tumori che presentano un'estensione verso il basicranio anteriore la CR si configura quale metodologia che integra un approccio transfacciale con uno transcranico

combinato all'interno di una singola procedura chirurgica. Questa tecnica consente l'accesso sia alla componente intrasinusale inferiore del tumore che alla sua porzione intracranica, permettendo persino la rimozione delle infiltrazioni nell'orbita. Si tratta di un gesto chirurgico ormai ben consolidato, con uno storico alle spalle di 40 anni di interventi.^{129, 130)} Si comincia con una rinotomia laterale che includa la resezione delle estensioni mascellari, etmoidali e/o sfenoidali del tumore. Successivamente la lamina cribrosa viene esposta nella sua proiezione inferiore. Una volta eseguita l'incisione coronale, si procede con una craniotomia bifrontale mediana avviata dalla glabella, mantenendosi sopra a 5 cm dalla congiungente dei due assi pupillari. I lobi frontali vengono poi reclinati, permettendo l'accesso alla componente tumorale intracranica. A seconda dell'eventuale invasione durale da parte del tumore la dissezione può essere sia extradurale che intradurale e, se necessario, con la rimozione del tessuto cerebrale infiltrato. La dura madre viene quindi ripristinata mediante l'impiego di un lembo pericranico.⁽¹²⁹⁾

Laddove sia presente un'estensione molto bassa del tumore si può optare per un accesso transcraniale subfrontale al posto della classica CR. In quest'ottica si compie un accesso coronale consentendo la creazione di un lembo osseo naso-orbitale-frontale che metta in evidenza la base cranica dall'osso frontale fino alla porzione retrodorsale della sella. Anche in questo caso se necessario la dura madre può essere asportata, procedendo dall'alto verso il basso, con un campo visivo circoscritto alla sola porzione inferiore dei seni etmoidali e mascellari.⁽¹³¹⁾

La CR permette anche un'exenteratio orbitae in caso di disseminazione tumorale anche alla regione oculare. La dissezione consente la completa

asportazione dei contenuti dell'orbita per accedere infine all'apice orbitario, quest'ultimo verrà legato preventivamente prima della sezione al fine di evitare la retrazione dell'arteria oftalmica che potrebbe dare luogo a complicanze intracraniche.⁽¹³²⁾

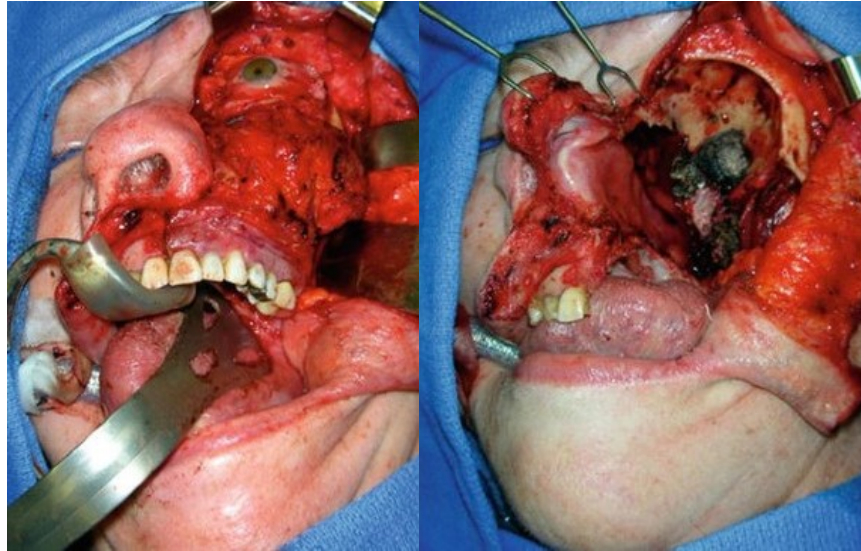


Figura 31 CR seguita da ampia resezione tumorale e exenteratio orbitae.

Resezione Endoscopica (ER): Nel corso degli ultimi tre decenni l'approccio endoscopico si è evoluto progressivamente, passando dall'originale impiego limitato ai soli tumori benigni giungendo oggi ad applicazioni anche nelle neoplasie maligne.⁽¹³³⁾ La procedura viene condotta in un contesto di anestesia generale, previa intubazione oro-tracheale. Il paziente è posizionato in decubito supino con una moderata inclinazione cefalica per mitigare eventuali emorragie. Viene quindi somministrato un agente vasocostrittore allo scopo di preparare l'area per l'intervento. L'operazione si svolge attraverso l'utilizzo di un endoscopio con angolazione di 0° o 30° e diametro di 4 mm. Si fonda su un approccio strategico focalizzato alla sede di inserzione del tumore, avvalendosi di una resezione a strati concentrici che implica diversi passaggi sequenziali:^(134, 135)

- Localizzazione precisa del punto di ancoraggio del tumore.
- Asportazione centripeta del tumore partendo dal punto di ancoraggio con resezione di almeno uno strato aggiuntivo di tessuto di sicurezza rispetto agli strati infiltrati dal tumore. Può richiedere l'asportazione della lamina cribrosa, della dura madre, della lamina papiracea e della periorbita a seconda delle esigenze oncologiche.
- Prelievi biotici dai margini per analisi istologica intraoperatoria
- Ricostruzione, comprensiva di duraplastica se ne necessario

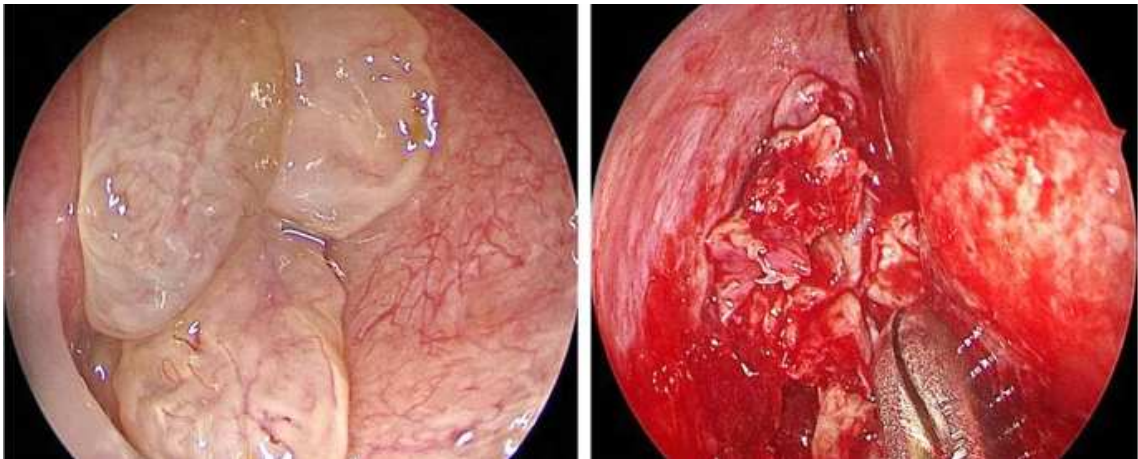


Figure 32 e 33. Immagini endoscopiche di ITAC prima e durante ER.

Resezione Cranio-Endoscopica (ERTC): L'approccio sinergico tra tecniche chirurgiche open ed endoscopiche trova applicazione nei casi in cui la neoplasia sia localizzata intra ed extracranicamente, precludendo un intervento esclusivamente endoscopico. Questa metodologia è altresì indicata per trattare alcune manifestazioni neoplastiche a carico del mascellare. ⁽¹³⁶⁾

PROGNOSI

L'influenza di vari fattori sulla prognosi e sull'outcome oncologico degli ITAC è un fenomeno complesso che riflette la coesistenza di molteplici variabili. Tra questi sono l'età, la sfera genetica e le caratteristiche biologiche del tumore a dimostrarsi cruciali nella definizione delle prospettive di ciascun caso clinico. In particolare è emerso come l'età avanzata, il genere maschile e l'appartenenza alla razza nera siano da considerare elementi prognostici negativi di rilievo.⁽¹³⁷⁾ L'analisi istopatologica ha permesso di tracciare un legame stretto tra i sottotipi mucinoso e solido e una prognosi più severa, aspetto che si accentua ulteriormente quando si registra un elevato tasso di replicazione cellulare. Al momento della diagnosi si ritrova una forma maggiormente aggressiva nei tumori che si presentano in stadi avanzati, con diffusione a livello linfonodale o a distanza e evidenze d'infiltrazione a livello sfenoidale, orbitale, durale o cerebrale.⁽¹³⁸⁾

La buona riuscita dell'intervento chirurgico, determinata dall'integrità dei margini e dall'efficacia del trattamento primario, rimane un elemento di fondamentale importanza. La presenza di margini positivi, la comparsa di recidive locali e trattamenti pregressi inadeguati rappresentano, infatti, fattori critici indipendenti associati a una prognosi sfavorevole.⁽¹³⁹⁾

L'analisi dei dati relativi a cinque anni di sopravvivenza degli ITAC nasosinusalì rivela una variazione che oscilla mediamente tra il 40% e il 70%, con la recidiva locale che si attesta come il principale fattore di exitus.^(140, 141) In contrasto con altre neoplasie di più comune riscontro, il campo degli ITAC nasosinusalì appare ancora molto da esplorare riguardo

ai biomarcatori predittivi. Si è però accertato che l'espressione dell'antigene della mucina sialosil-Tn, dell'oncoproteina C-erbB-2 e la metilazione di geni quali TIMP3, TP53, VEGF, ANXA2 e MUC1 incidano negativamente in modo significativo sulla sopravvivenza.⁽¹⁴²⁾

Secondo i paradigmi dell'oncologia moderna, oggi si sperimenta un crescente interesse verso l'identificazione di biomarcatori che consentano diagnosi e prognosi non invasive il più possibile accurate. Considerando le limitazioni delle tradizionali variabili clinico-patologiche nel predire l'evoluzione della patologia e l'esito clinico nei pazienti affetti da adenocarcinomi nasosinusali, emerge l'importanza di un approccio basato sulla staminalità delle cellule tumorali. La mappatura di biomarcatori staminali potrebbe rappresentare dunque un progresso significativo nella gestione degli ITAC, motivando la realizzazione del presente studio.

Capitolo 4: SCOPO DELLA TESI

In questo studio è stato valutato il ruolo e il possibile impatto prognostico di fattori pluripotenti coinvolti nei processi di staminalità negli adenocarcinomi nasosinusalì di tipo intestinale (ITAC). Pertanto, l'espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC è stata valutata in tessuti ITAC e in tessuti sani di controllo, e la loro espressione è stata correlata alle caratteristiche cliniche-patologiche dei pazienti.

Capitolo 5: MATERIALI E METODI

POPOLAZIONE DI STUDIO

In questo studio di indagine longitudinale retrospettiva e prospettica, nel periodo compreso tra il 2018 e il 2023, sono stati arruolati 54 soggetti affetti da ITAC. Questo studio è stato condotto in collaborazione tra i Dipartimenti di Otorinolaringoiatria dell'Ospedale Regionale dell'Università Politecnica delle Marche di Ancona e dell'Ospedale Bellaria dell'AUSL di Bologna.

Le cartelle cliniche dei partecipanti sono state analizzate dettagliatamente, andando ad estrarre coerentemente le informazioni necessarie per inquadrare ogni singolo caso. Tra questi dati sono state presi in considerazione l'età nel momento della diagnosi, il genere, l'ambito lavorativo, l'abitudine tabagica, la localizzazione del tumore, le caratteristiche istologiche, il tipo di tecnica operatoria eseguita, gli eventuali trattamenti aggiuntivi, la sopravvivenza senza manifestazioni di malattia (Disease-free survival, DFS), la sopravvivenza complessiva (Overall survival, OS) e la durata del periodo di osservazione.

Per la selezione dei partecipanti, sono stati definiti dei criteri di inclusione specifici. Tra questi rientrano l'esecuzione di un intervento chirurgico primario finalizzato alla rimozione completa del tumore attraverso escissione endoscopica, escissione endoscopica con craniotomia transnasale (ERTC) o resezione cranionasale. Inoltre, è stata richiesta la presenza di un dossier clinico completo, la disponibilità di campioni di tessuto tumorale e il corrispettivo tessuto sano. Soggetti con precedenti

diagnosi di tumori secondari o sincroni, precedenti trattamenti radianti o chemioterapici, o individui che avevano avuto complicazioni postoperatorie letali, sono stati esclusi da questo studio.

L'indagine ha reclutato 54 individui che rispondevano ai criteri di inclusione sopra menzionati. Ogni partecipante è stato sottoposto a una serie di valutazioni cliniche, con l'identificazione dello stadio di avanzamento della malattia effettuata tramite TC e, quando possibile, con l'uso di risonanza magnetica con mezzo di contrasto (MRI). Nei casi in cui l'MRI non fosse possibile, è stata effettuata una TC con mezzo di contrasto. Inoltre, nelle lesioni tumorali in uno stadio avanzato è stata impiegata la tomografia a emissione di positroni (PET).

Le valutazioni di imaging hanno poi condotto all'esecuzione di biopsie delle lesioni, svolte in anestesia locale. I dati raccolti da queste biopsie, insieme all'analisi delle caratteristiche istologiche, hanno permesso di classificare i tumori in base alla localizzazione anatomica (T1-T4), all'eventuale coinvolgimento linfonodale (N0-N3) e al grado di aggressività (G1-G3) secondo la classificazione standard TNM per tumori maligni.

Le decisioni relative al trattamento sono state prese in maniera collaborativa da un 'team multidisciplinare', basandosi su un approccio terapeutico condiviso. I pazienti sono stati sottoposti a diversi tipi di intervento chirurgico, tra cui resezioni endoscopiche semplici, ERTC e resezioni cranionasali, scelti in base all'estensione locale del tumore.

L'analisi istologica delle biopsie, condotta su sezioni di tessuto FFPE sottili da 4 a 6 μm , colorate con ematossilina-eosina, è stata eseguita da patologi esperti. Sebbene fattori come l'istologia, lo stadio avanzato, il grado di

differenziazione cellulare e la presenza di margini chirurgici positivi siano stati tra i parametri considerati, la decisione di ricorrere a radioterapia adiuvante è stata frutto di discussioni all'interno del team multidisciplinare. L'intero gruppo di partecipanti è stato seguito seguendo precisi protocolli standardizzati, che prevedevano esami endoscopici e risonanza magnetica (MRI) ogni 4 mesi nel primo anno, seguiti da esami semestrali fino al quinto anno e annuali da quel punto in poi.

QUANTIZZAZIONE DEI GENI STAMINALI

L'RNA totale è stato estratto dal tessuto tumorale e dal corrispondente tessuto sano fresco conservato a -80°C usando il kit "RNeasy" (Qiagen) in accordo con le istruzioni del produttore. La concentrazione e la purezza dell'RNA sono state determinate utilizzando il "Nanodrop 1000 spectrophotometer" (Thermo Fisher Scientific).

Dall'RNA totale è stato sintetizzato il cDNA utilizzando l'High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies). L'espressione dei geni è stata analizzata mediante Real-Time PCR (RT-PCR) con il protocollo SYBR Select Master Mix (Life Technologies) nella macchina OneStepPlus Real-Time PCR (Applied Biosystems). Le reazioni sono state eseguite in triplicato usando i primers specifici (vedi **Tabella 1.**) usando il GAPDH come gene normalizzatore (housekeeping gene). L'espressione relativa dei geni è stata determinata mediante la formula $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$.

Tabella 1. Sequenze primers dei geni analizzati.

Geni	FW	RW
SOX2	CAGCTCGCAGACCTACATGA	TGGAGTGGGAGGAAGAGGTA
OCT4	AGCGAACCAGTATCGAGAAC	GCCTCAAAATCCTCTCGTTG
NANOG	TGAACCTCAGCTACAAACAG	CTGGATGTTCTGGGTCTGGT
KLF4	CCCACACAGGTGAGAAACCT	ATGTGTAAGGCGAGGTGGTC
c-MYC	ACTCTGAGGAGGAACAAGAA	CTGGATGTTCTGGGTCTGGT
GAPDH	TCCACTGGCGTCTTCACC	GGCAGAGATGATGACCCTTTT

ANALISI STATISTICA

I dati sono presentati come valore medio \pm deviazione standard oppure come mediana in quartili e intervallo di confidenza (CI). Le variabili categoriche sono state comparate con il test del chi-quadrato (X^2) e Fisher's exact tests.

La comparazione tra due gruppi è stata eseguita mediante t-test mentre l'analisi della varianza (ANOVA) seguita dall'analisi Tukey post hoc è stata eseguita per confrontare più di due gruppi. Le curve ROC (Receiver Operating Characteristic) sono state effettuate per valutare la capacità dei geni staminali nel distinguere il tessuto maligno da quello sano. L'area sottesa alla curva (AUC) indica la sensibilità e specificità del fattore staminale.

L'analisi di sopravvivenza è stata effettuata per valutare la probabilità cumulativa di sopravvivenza globale (overall survival, OS) e la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS). L'OS è stata definita come l'intervallo di tempo dalla data della chirurgia alla data della morte per malattia o per altre cause, o alla data dell'ultimo follow-up

clinico, mentre la DFS è stata definita come la durata tra il completamento del trattamento e la diagnosi di recidiva di malattia. L'incidenza cumulativa (CIF) di OS e di DFS è stata stimata con le curve di Kaplan-Meyer e, per ogni variabile, le CIF per differenti gruppi sono state comparate utilizzando il log-rank test. L'analisi multivariata di Cox è stata usata per valutare l'influenza di altri fattori prognostici quali età, sesso, fumo, stadiazione, grado, margini liberi e recidiva sull'OS e sulla DFS. Fattori prognostici insignificanti sono stati esclusi dal modello utilizzando il metodo backward (Wald). Valori di probabilità < 0.05 sono stati considerati significativi. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il software statistico SPSS (SPSS Inc. Chicago, IL).

Capitolo 6: RISULTATI

CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Complessivamente sono stati reclutati 54 pazienti affetti da ITAC che hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Tutti i casi sono stati trattati con un'immediata chirurgia radicale con margini di resezione liberi da tumore, seguita da radioterapia e/o chemioterapia postoperatoria nei casi selezionati. La popolazione era costituita da 50 (93%) maschi e 4 (7%) femmine, con età media di 67 anni (range 54-80 anni). Di questi 17 erano fumatori (32%), 8 avevano fumato in precedenza (14%) e 29 erano non fumatori (54%). L'esposizione al legno/cuoio è stata documentata in 46 dei pazienti (85%). Per quanto riguarda le mansioni occupazionali 30 pazienti avevano lavorato come carpentieri o nell'industria del legno (55%) e 15 come calzolai o conciatori (28%) mentre in 9 pazienti non si sono trovati esposizioni lavorative rilevanti.

La resezione endoscopica semplice è stata la scelta operatoria di più frequente riscontro, di scelta in 38 casi (70%). Una resezione cranioendoscopica combinata è stata effettuata in 12 pazienti (20%). La resezione cranionasale è stata di scelta in 4 casi (8%), ma in quanto approccio più invasivo è stata minoritaria.

Per il totale di 54 interventi chirurgici i margini sono stati negativi in 47 casi (87%), mentre 7 interventi non hanno avuto radicalità oncologica (13%). La radioterapia adiuvante sul sito primario è stata effettuata in 13 (24%) pazienti su 54.

La valutazione anatomopatologica ha evidenziato che per il sottotipo

istologico ITAC c'è una netta predominanza del papillare e del mucinoso per 17 casi ciascuno (31% e 31%), seguiti da 11 categorizzati come colonici (19%), 2 solidi (5%) e i restanti 7 si sono rivelati dei sottotipi misti (14%). Lo stadio del tumore invece, tenendo conto dei parametri T N e M è stato ripartito come segue: stadio I, 2 casi (4%); stadio II, 17 casi (31%); stadio III, 24 casi (44%); stadio IVa, 7 casi (13%); stadio IVb, 1 caso (2%); stadio IVc, 3 casi (6%). Per quanto il grading 4 tumori sono stati trovati di grado I (7%), 42 di grado II (78%) e infine 8 di grado III (15%). La prognosi di questi adenocarcinomi ha visto una recidiva in 22 casi (40%); con 36 pazienti sani senza evidenza di tumore all'ultimo follow-up (69%), 5 con recidiva di malattia (8%), 10 deceduti per ITAC (18%) e 2 deceduti per altre cause (5%).

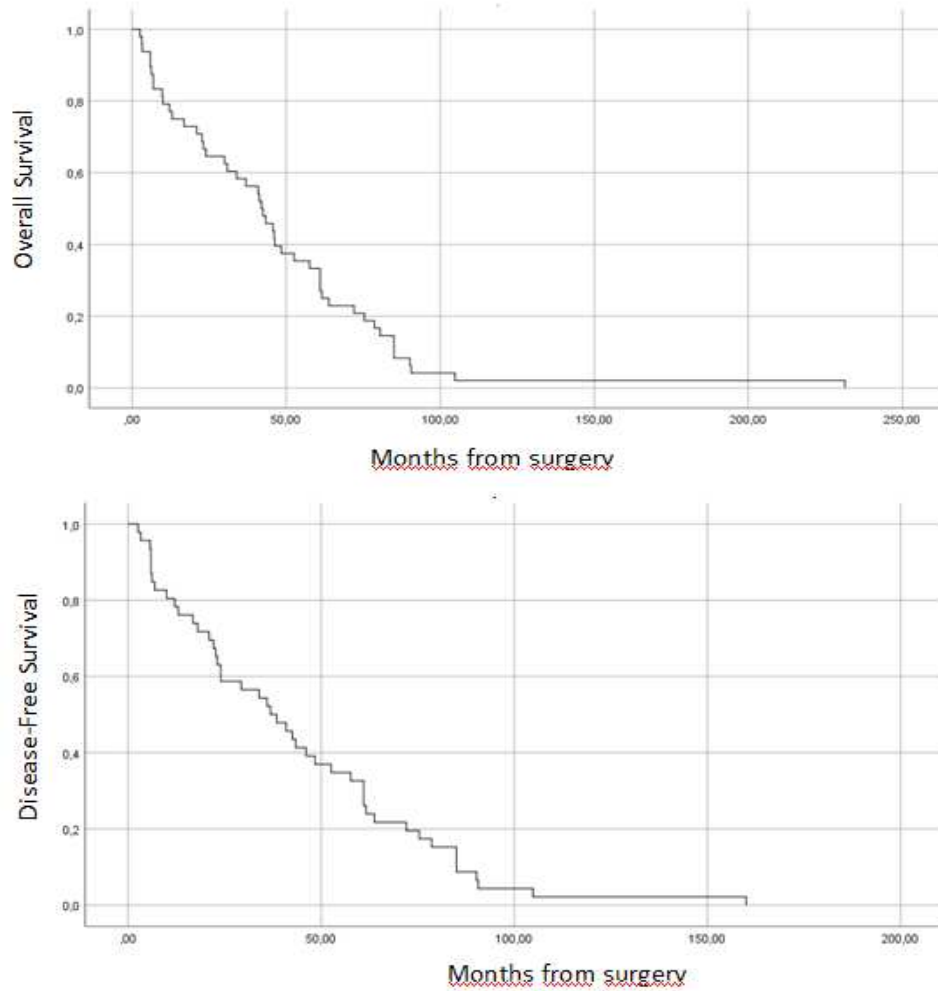
Le caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della popolazione di studio sono riassunte in **Tabella 2**.

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche della popolazione di studio

Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche	valori	Caratteristiche demografiche e clinico-patologiche	Valori
Età (anni \pm SD)	67 \pm 13	Grado (N, %)	
Genere (N, %)		G1	3 (7)
Maschio	50 (93)	G2	36 (78)
Femmina	4 (7)	G3	7 (15)
Fumo (N, %)		Margini (N, %)	
Si	13 (32)	No	27 (87)
No	22 (54)	Si	4 (13)
Ex-fumatore	6 (14)	TNM (No, %)	
Esposizione legno/Cuoio (N, %)		S-I	2 (4)
Si	46 (85)	S-II	16 (31)
No	8 (15)	S-III	23 (44)
Mansione lavorativa (N, %)		S-IVa	7 (13)
Falegname	30 (55)	S-IVb	1 (2)
Calzolaio	15 (28)	S-IVc	3 (6)
Altro	9 (17)	Recidiva (No, %)	
Chirurgia (N, %)		No	30 (60)
ERTC	8 (22)	Si	20 (40)
CR	3 (8)	Status (No, %)	
ER	25 (70)	NED	27 (69)
Terapia adiuvante (N, %)		AWD	3 (8)
No	16 (76)	DOD	7 (18)
RT	5 (24)	DOC	2 (5)
Sottotipo istologico (N, %)			
Mucinoso	13 (31)		
Colonico	8 (19)		
Papillare	13 (31)		
Solido	2 (5)		
Misto	6 (14)		

Abbreviazioni: ERTC, resezione endoscopica con craniotomia transnasale; CR, resezione cranionasale; ER, resezione endoscopica semplice; RT, radioterapia; NED, no evidence of disease; AWD, alive with disease; DOD, died of disease; DOC, died of other causes.

L'analisi Kaplan-Meier è stata eseguita su 38 pazienti affetti da ITAC ed ha mostrato che i pazienti hanno una prognosi infausta con una sopravvivenza globale media di 45.0 ± 5.7 mesi (**Figura 35**).



Overall Survival			Disease-Free Survival		
Mediana mesi	SE	95% CI	Mediana mesi	SE	95% CI
29.9	3.0	24.0-35.8	28.9	3.0	24.0-35.1

Figura 35. Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per ITAC.

ESPRESSIONE DEI GENI DI STAMINALITÀ

L'espressione genica dei fattori pluripotenti coinvolti nei processi staminali quali KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC è stata valutata in tessuti ITAC e comparata con i corrispettivi tessuti sani. Come mostrato in **Figura 36**, i geni KLF4, SOX2 e NANOG erano significativamente sotto-espresi nel tessuto maligno rispetto alla corrispettiva mucosa sana, mentre nessuna differenza è stata trovata per OCT4 e c-MYC.

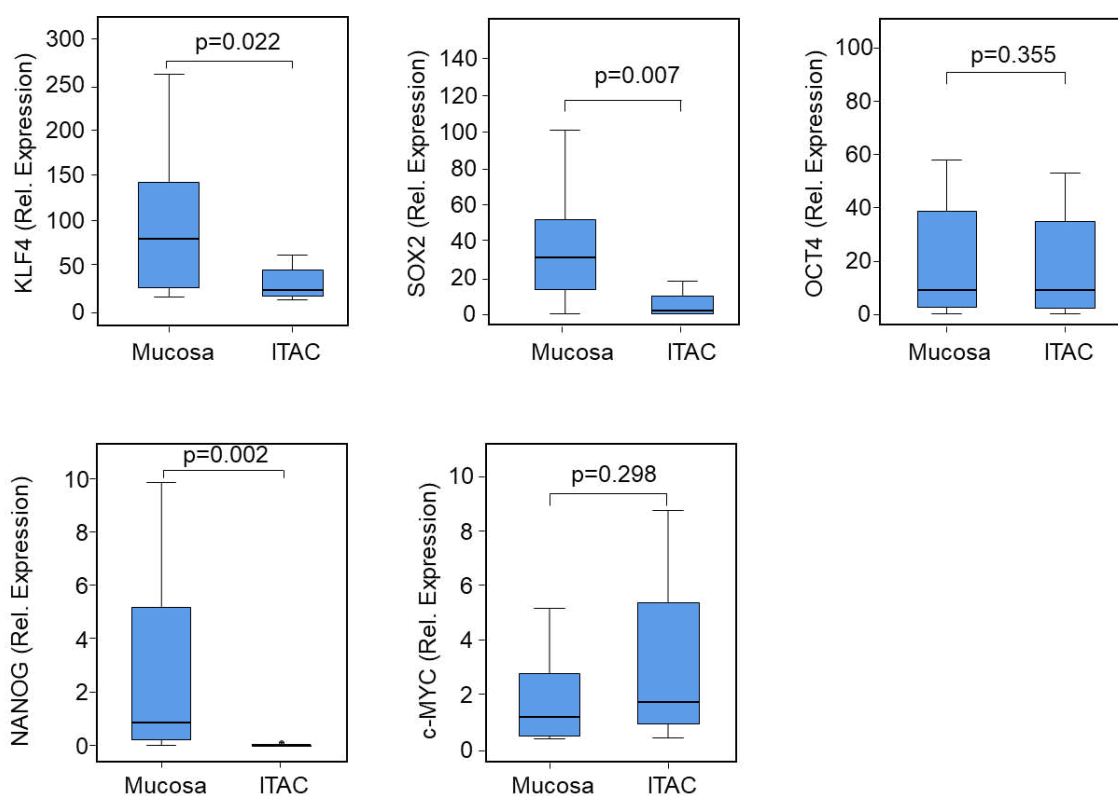
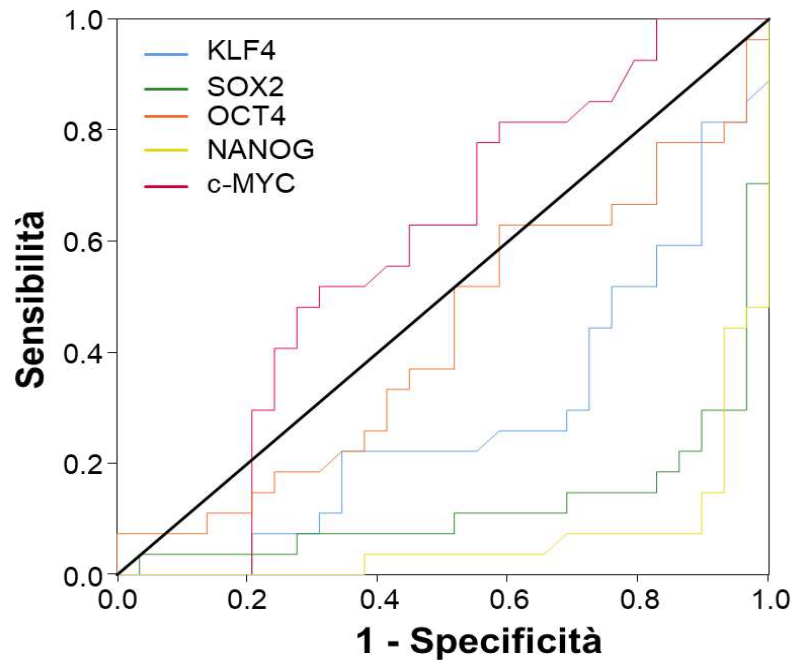


Figura 36. Espressione dei geni staminali tessutali. L'espressione dei geni staminali è stata valutata in tessuti ITAC e nelle corrispettive mucose sane. I confronti tra i gruppi sono stati determinati eseguiti mediante t-test e le differenze con $p < 0,05$ sono state considerate statisticamente significative.

L'analisi ROC ha rilevato che KLF4, SOX-2 e NANOG erano in grado di discriminare tra tessuto patologico e sano producendo un'area sottesa alla curva (AUC), rispettivamente di -0.719 [IC 95%, (-0.854)-(-0.584)], -0.875 [IC 95%, (-0.975)-(-0.774)] e -0.936 [IC 95%, (-1.00)-(-0.871)], (**Figura 37**).



Fattore staminale	AUC	IC 95%	p-value
KLF4	1- (0.281)	0.146-0.416	0.005
SOX2	1- (0.125)	0.025-0.226	0.0005
OCT4	1- (0.428)	0.277-0.580	0.358
NANOG	1 - (0.064)	0.000-0.129	0.0005
c-MYC	0.584	0.430-0.737	0.283

Figura 37. Analisi curve ROC dei fattori staminali nel discriminare il tessuto maligno da quello sano. Curve ROC e area sotto la curva (AUC) con errore standard (SE), intervallo di confidenza (CI), per KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC. Le differenze con $p < 0,05$ sono statisticamente significative.

ASSOCIAZIONE DEI GENI STAMINALI CON I PARAMETRI CLINICO-PATOLOGICI

Per stabilire il valore prognostico, i livelli di espressione dei geni staminali sono stati correlati con l'outcome dei pazienti ITAC. La sopravvivenza globale (overall survival) e la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival) sono state analizzate mediante le curve di Kaplan-Meier dicotomizzate per il valore di cut-off di ogni fattore staminale stabilito sulla base della mediana e confrontate mediante log-rank test. Le variabili statisticamente significative sono state inserite in un modello di regressione di Cox multivariato.

Dall'analisi univariata, SOX2, OCT4 e NANOG avevano valore prognostico per l'ITAC sia per la sopravvivenza globale (**Figura 38**) sia per la sopravvivenza libera da malattia (**Figura 39**).

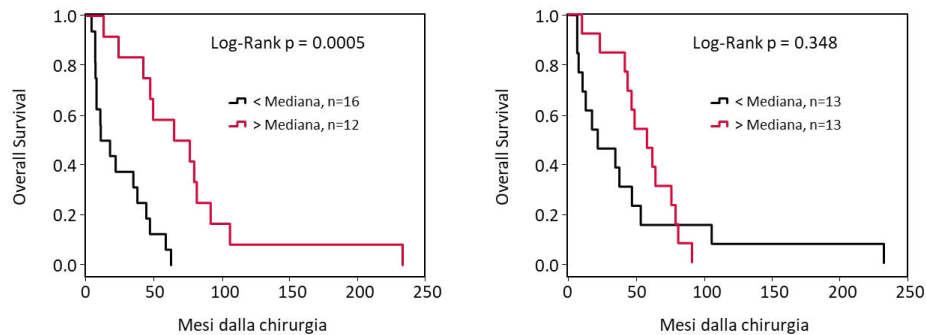
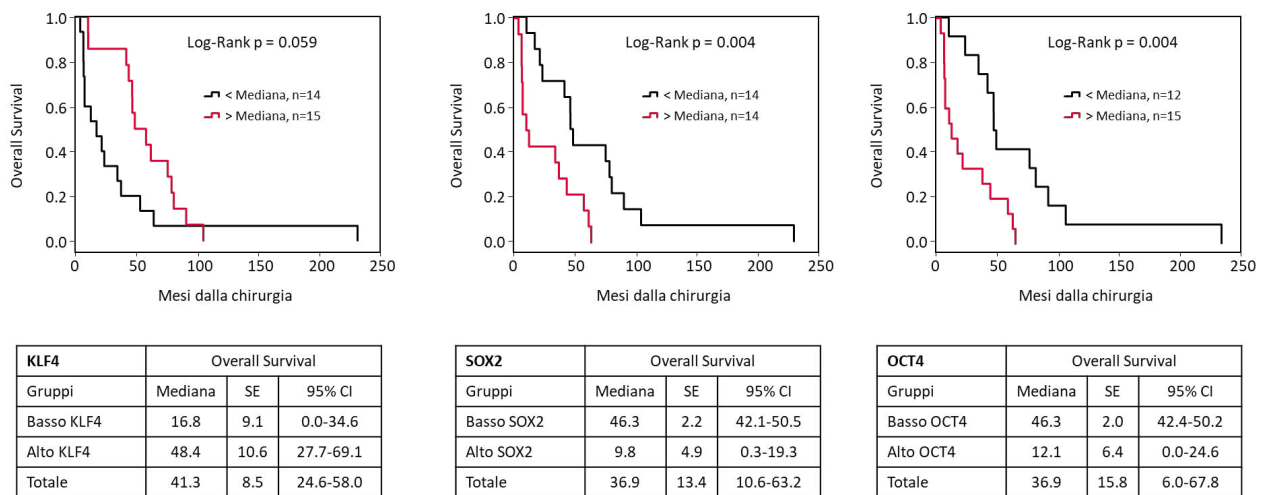
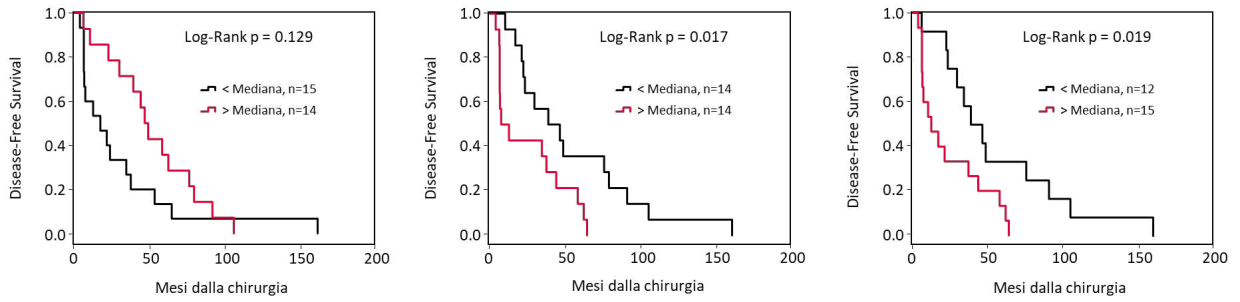


Figura 38. Curve di sopravvivenza globale.

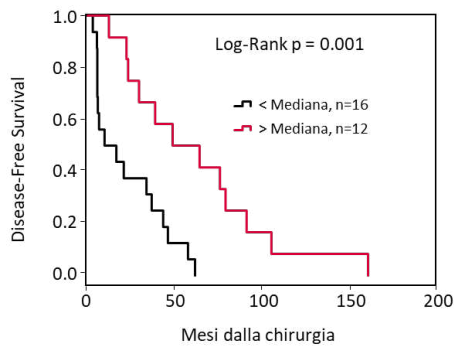
Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per ITAC stratificate per l'espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC. La bassa e alta espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC è stata associata alla sopravvivenza globale (Overall Survival). I confronti tra i gruppi sono stati effettuati utilizzando il log-rank test e un $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.



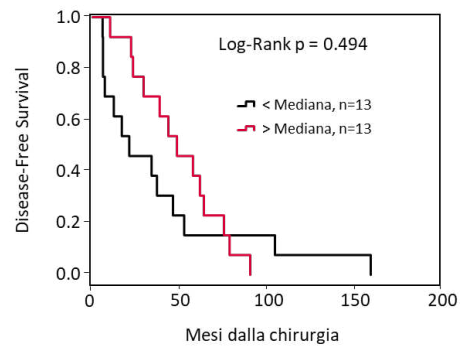
KLF4	Disease-Free Survival		
	Mediana	SE	95% CI
Basso KLF4	16.8	9.1	0.0-34.6
Alto KLF4	46.1	4.7	36.9-55.3
Totale	33.9	12.4	9.6-58.2

SOX2	Disease-Free Survival		
	Mediana	SE	95% CI
Basso SOX2	38.5	15.7	7.7-69.3
Alto SOX2	6.9	5.5	0.0-17.7
Totale	29.3	9.8	10.1-48.5

OCT4	Disease-Free Survival		
	Mediana	SE	95% CI
Basso OCT4	38.5	10.6	17,8-59.2
Alto OCT4	12.1	6.4	0.0-24.6
Totale	29.3	10.2	9.3-49.3



NANOG	Disease-Free Survival		
	Mediana	SE	95% CI
Basso NANOG	10.0	9.9	0.0-29.4
Alto NANOG	48.4	21.9	5.5-91.3
Totale	29.3	9.8	10.1-48.5



c-Myc	Disease-Free Survival		
	Mediana	SE	95% CI
Basso c-Myc	21.0	13.1	0.0-46.6
Alto c-Myc	48.4	11.4	26.0-70.8
Totale	36.9	9.0	19.3-54.5

Figura 39. Curve di sopravvivenza libera da malattia.

Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier per ITAC stratificate per l'espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC. La bassa e alta espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC è stata associata alla sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival). I confronti tra i gruppi sono stati effettuati utilizzando il log-rank test e un $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo.

Il basso livello di SOX2 e OCT4 era associato a una OS significativamente migliore: SOX2, mediana OS di 46,3 (IC 95%: 42,1-50,5) mesi vs. 9,8 (IC 95%: 0,3-19,3) mesi, $p = 0,004$; OCT4, mediana OS di 46,3 (IC 95%: 42,4-50,2) mesi rispetto a 12,1 (IC 95%: 0,0-24,6) mesi, $p = 0,004$. Mentre la bassa espressione di KLF4 e NANOG era correlata ad una prognosi sfavorevole: KLF4, mediana OS di 16,8 (IC 95%: 0,0-34,6) mesi vs. 48,4 (IC 95%: 27,7-69,1) mesi, $p = 0,05$; NANOG, mediana OS di 10,0 (IC 95%: 0,0-23,7) mesi vs. 63,8 (IC 95%: 18,0-109,6) mesi, $p = 0,0005$. Lo stesso andamento è stato osservato per quanto riguarda la sopravvivenza libera da malattia.

L'analisi multivariata con modello di rischio proporzionale di Cox ha evidenziato che i geni staminali KLF4, OCT4 e NANOG avevano valore prognostico in combinazione con lo stadio, grado e margini liberi per la sopravvivenza globale, mentre per la recidiva (sopravvivenza libera da malattia) aveva valore prognostico il SOX2 associato alla stadiazione.

Tabella 3. Analisi regressione di COX associata alla sopravvivenza globale.

Overall Survival	p-value	HR value	95% CI (OR)
Età	0.364	0.972	0.914-1.033
Abitudini tabagiche	0.215		
Fumatore	0.164	0.253	0.037-1.754
Ex-fumatore	0.080	0.153	0.019-1.252
TNM	0.018	9.300	1.457-59.354
Grado	0.033	118.976	1.462-9680.14
Margini	0.019	0.031	0.002-0.565
Relapse	0.763	1.478	0.116-18.813
KLF4	0.008	0.963	0.936-0.990
c-Myc	0.283	0.835	0.601-1.160
SOX2	0.874	0.938	0.427-2.063
OCT4	0.007	1.003	1.001-1005
NANOG	0.016	0.177	0.043-0.728

Tabella 4. Analisi regressione di COX associata alla sopravvivenza libera da malattia.

Disease-Free Survival	p-value	HR value	95% CI (OR)
Età	0.951	0.998	0.938-1.062
Abitudini tabagiche	0.468		
Fumatore	0.946	0.931	0.118-7.375
Ex-fumatore	0.322	0.362	0.049-2.700
TNM	0.009	7.968	1.698-37.400
Grado	0.682	2.903	0.018-471,38
Margini	0.078	0.000	0.000-6.980
KLF4	0.056	0.986	0.973-1.000
c-Myc	0.548	0.935	0.750-1.165
SOX2	0.007	1.027	1.007-1.047
OCT4	0.939	0.997	0.922-1.078
NANOG	0.065	0.001	0.000-1.514

Modello di regressione con Wald-backward aggiustato per età, fumo, stadiazione, grado, margini e fattori staminali. Abbreviazioni: CI, intervallo di confidenza; HR, rischio. I valori p statisticamente significativi sono evidenziati in grassetto.

Capitolo 7: DISCUSSIONE

L'ITAC è un tumore raro con caratteristiche biologiche e di comportamento variabili in relazione al sottotipo istologico. Gli esiti oncologici sono influenzati da diversi fattori, come le caratteristiche del paziente o quelle biologiche del tumore. Ad esempio l'età superiore a 75 anni, il sesso maschile e la razza nera sono stati identificati come fattori prognostici avversi.⁽¹⁴³⁾ Dal punto di vista istopatologico sono i sottotipi mucinosi e solidi ad avere una più prognosi sfavorevole,^(143, 144) così come i tumori localmente avanzati, con metastasi nodali o distali e invasione sfenoidale, orbitale, durale o cerebrale.^(143, 144, 145)

La chirurgia con margini liberi e l'adeguatezza complessiva della gestione primaria sono della massima importanza; i margini positivi, il fallimento chirurgico locale e l'inadeguatezza dei trattamenti sono associati in modo indipendente alla prognosi sfavorevole.^(146, 147) La radiazione adiuvante ha un effetto positivo indipendente sulla sopravvivenza.^(143, 148) Recentemente è stato osservato che il fenotipo staminale influenzava significativamente il trattamento e la sopravvivenza dei pazienti affetti da tumore testa collo.⁽¹⁴⁹⁾ L'esistenza delle cellule staminali tumorali (CSC) ha un impatto notevole sui meccanismi cellulari e sulle vie molecolari coinvolte nel processo di cancerogenesi così come nella progressione.⁽¹⁵⁰⁾

Le CSC rappresentano una popolazione di piccole cellule caratterizzate da una lenta proliferazione, capacità di autorinnovamento per divisione simmetrica o asimmetrica e resistenza alla terapia.⁽¹⁵¹⁾ Si ritiene che le CSC possano derivare dalla trasformazione di cellule staminali adulte oppure dalla differenziazione delle cellule somatiche.⁽¹⁵²⁾

Il comportamento biologico delle CSC è determinato dall'azione di diversi fattori di trascrizione pluripotenti che mediano l'autorinnovamento come c-MYC, NANOG, OCT-3/4, SOX2, KLF4 e dall'attività di alcune vie molecolari quali Wnt/ β -catenina, Notch, JAK/STAT, TGF- β /SMAD, PI3K/Akt e NF κ B, in associazione alle comunicazioni intercellulari e della matrice extracellulare (ECM) all'interno del microambiente cellulare.⁽¹⁵³⁾ Inoltre, le CSC tendono ad essere radio e chemio resistenti mediante diversi meccanismi: (1) elevata espressione di proteine che regolano l'esclusione dei farmaci citotossici; (2) induzione di quiescenza/dormienza; (3) efficienza dei meccanismi di riparazione del DNA; (4) maggiore protezione contro lo stress ossidativo; (5) plasticità cellulare.⁽¹⁵⁴⁾

Diversi markers di staminalità sono stati descritti nei tumori testa-collo quali CD44, BMI-1, DC133, ALDH, includendo anche alcuni fattori pluripotenti come NANOG, OCT4, e SOX2.⁽¹⁵⁵⁾

In questo studio è stato valutato il ruolo prognostico della staminalità nei tumori nasosinusalì ad istotipo ITAC: l'espressione genica di KLF4, SOX2, OCT4, NANOG e c-MYC è stata valutata nel tessuto tumorale e nella mucosa sana e messa in relazione con i parametri clinico-patologici dei pazienti. Sebbene i fattori staminali siano implicati nella cancerogenesi e progressione tumorale,⁽¹⁵⁶⁾ una minore espressione genica di KLF4, SOX2, e NANOG è stata riscontrata negli ITAC rispetto alla corrispettiva mucosa sana. Questi risultati sono contrastanti con altri studi che hanno osservato una più alta espressione di SOX2, OCT4 e NANOG in altri carcinomi nasofaringei e nei carcinomi squamosi testa-collo.^(157, 158) Dati disponibili sul database 'Cancer Genome Atlas' indicano che l'espressione genica del SOX2 è più elevata nella parte maligna di numerosi tumori rispetto al

tessuto sano.⁽¹⁵⁹⁾ Questa discordanza può derivare dall'eterogeneità tumorale. Inoltre bisogna considerare che per la maggior parte dei tumori l'espressione di SOX2 e OCT4 è stata valutata a livello proteico mediante immunohistochimica, e la percentuale delle cellule tumorali positive per tali fattori variava in base al tumore e l'istotipo.⁽¹⁶⁰⁾

Anche se i geni staminali sono poco espressi nell'ITAC, a livello del tessuto tumorale alti valori di SOX2 e OCT4 erano associati ad una prognosi più severa in termini di sopravvivenza globale (Overall Survival) ed in termini di sopravvivenza libera da malattia (Disease Free Survival). È noto che OCT4 e SOX2 funzionano in modo cooperativo attraverso il complesso OCT4/SOX-2. Infatti, SOX2 e OCT4 sono entrambi importanti fattori trascrizionali coinvolti nel mantenimento della pluripotenza e dell'autorinnovamento nelle cellule staminali tumorali e una loro aberrante espressione potrebbe contribuire alla progressione tumorale come osservato in vari tumori.^(161,162)

La proteina SOX2 appartiene ad una vasta famiglia di fattori di trascrizione ben conservata tra le specie che si riscontra in quasi 20 mammiferi. SOX2 è un fattore necessario per il normale sviluppo e mantenimento dell'embrione e cellule staminali neurali. Sebbene nella maggior parte dei tumori la proteina SOX2 sia maggiormente espressa, gli effetti di SOX2 sulla cancerogenicità, sulla prognosi e sulla resistenza ai farmaci nel cancro sono poco noti. Diversi studi indicano che livelli elevati di SOX2 siano correlati a una prognosi sfavorevole per diversi tumori, tra cui tumori della mammella, del colon-retto, dell'esofago, delle ovaie, della prostata e alcuni tumori del polmone,⁽¹⁶²⁾ nonché carcinoma rinofaringeo e nasosinusale.^{(163,}
¹⁶⁴⁾ Sebbene l'elevata espressione dei geni di staminalità sia associata ad

una prognosi sfavorevole in numerosi tumori, è anche stato osservato come la positività per SOX2 in immunohistochimica fosse un fattore prognostico favorevole nel tumore della cervice uterina, mentre OCT4 era legato ad una bassa sopravvivenza. ⁽¹⁶¹⁾

Diversamente dal SOX2 e OCT4, alti livelli tumorali di KLF4 e NANOG erano associati ad una prognosi più favorevole nell'ITAC. Una prognosi positiva associata ad elevati livelli di NANOG è stata trovata anche nei carcinomi squamocellulari testa-collo. È stato notato come il significato prognostico del NANOG dipendesse dal sito del tumore, e fosse influenzato dalla presenza di metastasi linfonodali: in pazienti N1 il NANOG era significativamente correlato ad una prognosi migliore. L'associazione NANOG e SOX2 risulta dipendente dalla classificazione pN e i pazienti stratificati per l'espressione di SOX2- e NANOG+ mostravano una migliore sopravvivenza. ⁽¹⁵⁵⁾

NANOG è un fattore di trascrizione che può essere trovato nelle cellule staminali ed è noto per coadiuvare la cancerogenesi. Anche per NANOG ci sono però dati discordanti: la sua espressione è stata associata con una prognosi migliore o peggiore a secondo dei tumori presi in esame. ⁽¹⁶⁵⁾ In alcuni tumori come quello esofageo i pazienti NANOG+ hanno una peggiore sopravvivenza globale, così come un'alta espressione di SOX2 e NANOG è significativamente associata a prognosi sfavorevole nel carcinoma uroteliale. ^(166, 167) È noto che la via trascrizionale KLF4-NANOG promuova la crescita del tumorale, le metastasi e la resistenza al trattamento mantenendo la popolazione CSC. ⁽¹⁶⁸⁾ KLF4 è un fattore di trascrizione coinvolto in molti processi cellulari inclusi la regolamentazione della proliferazione e della differenziazione. Inoltre

recenti studi hanno identificato un potenziale ruolo di KLF4 nei tumori, diverso a seconda del contesto cellulare e della specificità del tessuto.⁽¹⁶⁹⁾ Mentre è stato dimostrato che KLF4 sia un potenziale soppressore della cancerogenesi del colon e del polmone,^(170, 171) in altri tumori agisce invece come un oncogene.⁽¹⁷²⁾

Nell'ITAC, anche nell'analisi multivariata considerando i fattori confondenti quali età, abitudini tabagiche e altri fattori prognostici come lo stadio, il grado, la recidiva e i margini liberi, i fattori staminali KLF4, OCT4, e NANOG sono risultati essere ottimi fattori prognostici anche se lo stadio, il grado e margini liberi, continuano ad avere un ruolo altresì rilevante nell'influenzare la sopravvivenza globale e quella libera da malattia.

In conclusione, i nostri dati mostrano che SOX2, OCT4 e NANOG sono fattori prognostici rilevanti per l'ITAC e il loro dosaggio a livello tumorale può essere di utilità clinica nel predire la risposta terapeutica. È comunque da considerare che l'approccio terapeutico per questo tipo di tumore consista tipicamente nella chirurgia, pertanto l'esito chirurgico, insieme allo stadio, il grado e i margini liberi rimangono fattori importanti per la sopravvivenza dei pazienti.

Capitolo 8: BIBLIOGRAFIA

1. La sorveglianza epidemiologica dei tumori naso-sinusali in Italia nel periodo 1989-2012 A Binazzi, M Bonafede, M Corfiati, D Di Marzio, S Massari - Dipartimento di Medicina, Epidemiologia, Igiene del Lavoro e Ambientale, INAIL
2. Anjum W, Maken RN, Nisar H, Fatima I, Masood M, Shahid AB. Epidemiology and Treatment Outcomes of Sinonasal Tumors. J Coll Physicians Surg Pak. 2019 Apr;29(4):356-360. doi: 10.29271/jcpsp.2019.04.356. PMID: 30925961.
3. Slack R, Young C, Rushton L, et al. Occupational cancer in Britain. Nasopharynx and sinonasal cancers. Br J Cancer 2012;107 Suppl 1:S49-55.
4. Nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx: General WHO classification Abeer Salama, Bin Xu. 22 October 2021
5. Barnes L, Tse LLY, Hunt JL, et al. Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D (Ed.). Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press; 2005:9-80
6. Rampinelli V, Ferrari M, Nicolai P. Intestinal-type adenocarcinoma of the sinonasal tract: an update. Curr Opin Otolaryngol Head Neck. Surg 2018;26:115-121.

7. Walcher L, Kistenmacher AK, Suo H, Kitte R, Dluczek S, Strauß A, Blaudszun AR, Yevsa T, Fricke S, Kossatz-Boehlert U. Cancer Stem Cells-Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies. *Front Immunol.* 2020 Aug 7;11:1280. doi: 10.3389/fimmu.2020.01280. PMID: 32849491; PMCID: PMC7426526.
8. Chen P, Hsu WH, Han J, Xia Y, DePinho RA. Cancer Stemness Meets Immunity: From Mechanism to Therapy. *Cell Rep.* 2021 Jan 5;34(1):108597. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108597. PMID: 33406434; PMCID: PMC7839836.
9. Paul R, Dorsey JF, Fan Y. Cell plasticity, senescence, and quiescence in cancer stem cells: Biological and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2022 Mar;231:107985. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107985. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34480963; PMCID: PMC8844041.
10. Zhu Y, Huang S, Chen S, Chen J, Wang Z, Wang Y, Zheng H. SOX2 promotes chemoresistance, cancer stem cells properties, and epithelial-mesenchymal transition by β -catenin and Beclin1/autophagy signaling in colorectal cancer. *Cell Death Dis.* 2021 May 5;12(5):449. doi: 10.1038/s41419-021-03733-5. PMID: 33953166; PMCID: PMC8100126.
11. Mirzaei S, Paskeh MDA, Entezari M, Mirmazloomi SR, Hassanpoor A, Aboutalebi M, Rezaei S, Hejazi ES, Kakavand A, Heidari H, Salimimoghadam S, Taheriazam A, Hashemi M, Samarghandian S. SOX2 function in cancers: Association with

- growth, invasion, stemness and therapy response. *Biomed Pharmacother.* 2022 Dec;156:113860. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113860. Epub 2022 Oct 20. PMID: 36272267.
12. Lester D. R. Thompson, Justin A. Bishop Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Nasal Cavity, Paranasal Sinuses and Skull Base Head and Neck Pathology (2022) 16:1–18 <https://doi.org/10.1007/s12105-021-01406-5>
13. Bracigliano, Alessandra & Tatangelo, Fabiana & Perri, Francesco & Lorenzo, Giuseppe & Tafuto, Roberto & Ottaiano, Alessandro & Clemente, Ottavia & Barretta, Maria & Losito, Simona & Santorsola, Mariachiara & Tafuto, Salvatore. (2021). Malignant Sinonasal Tumors: Update on Histological and Clinical Management. *Current Oncology.* 28. 2420-2438. [10.3390/currenco128040222](https://doi.org/10.3390/currenco128040222).
14. Hennessey PT, Reh DD. Chapter 9: Benign sinonasal neoplasms. *Am J Rhinol Allergy.* 2013 May-Jun;27 Suppl 1:S31-4. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3893. PMID: 23711037
15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Neoplasia. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, editors. *Robbins and Cotran pathologic basis of human disease, 7th edition.* Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders Publishing Company; 2005.
16. Wenig BM, Heffner DK. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract and nasopharynx: a clinicopathologic study of 31 cases. *Ann Otol Rhinol*

Laryngol.1995;104:639–45

17. Delbrouck C, Fernandez Aguilar S, et al. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma associated with nasal polyposis. *Am J Otolaryngol.*2004;25:282–4. doi:10.1016/j.amjoto.2004.02.005

18. Sangoi AR, Berry G. Respiratory epithelial adenomatoid hamartoma: diagnostic pitfalls with emphasis on differential diagnosis. *Adv Anat Pathol.* 2007;14:11–6. doi: 10.1097/PAP.0b013e31802efb1e

19. Mills SE, Gaffey MJ, Frierson HF. Miscellaneous tumor like lesions. In: *Atlas of tumor pathology: tumors of the upper aerodigestive tract and ear 3rd series.* Washington, D.C.: Armed Forces Institute of Pathology; 2000. p. 357–9

20. Lima MB, Jankowski R, Georgel T, et al. Respiratory adenomatoid hamartoma must be suspected on CT scan enlargement of the olfactory clefts. *Rhinology.* 2006;44:264–9.

21. Roffman E, Baredes S, Mirani N. Respiratory epithelial adenomatoid hamartomas and chondro-osseous respiratory epithelial adenomatoid hamartomas of the sinonasal tract: a case series and literature review. *Am J Rhinol.* 2006;20:596–90. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2947

22. Buchwald C, Franzmann MB, Tos M. Sinonasal papillomas: A report of 82 cases in Copenhagen County, including a longitudinal epidemiological and clinical study. *Laryngoscope* 1995; 105

23. Kaufman MR, Brandwein MS, Lawson W. Sinonasal papillomas: Clinicopathologic review of 40 patients with inverted and oncocytic schneiderian papillomas. *Laryngoscope* 2002; 112 (8 Pt 1): 1372-7.
24. Shah AA, Evans MF, Adamson CS ,et al. HPV DNA is associated with a subset of Schneiderian papillomas but does not correlate with p16(INK4a) immunoreactivity. *Head Neck Pathol* 2010; 4 (2): 106-
25. Nudell J, Chiosea S, Thompson LD. Carcinoma ex-Schneiderian papilloma (malignant transformation): A clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol* 2014; 8 (3): 269-86.
26. Eide JG, Welch KC, Adappa ND, Palmer JN, Tong CCL. Sinonasal Inverted Papilloma and Squamous Cell Carcinoma: Contemporary Management and Patient Outcomes. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 28;14(9):2195. doi: 10.3390/cancers14092195. PMID: 35565324; PMCID: PMC9102473.
27. Outzen KE, Grøntvold A, Jørgensen K, Clausen PP, Ladefoged C. Inverted papilloma: incidence and late results of surgical treatment. *Rhinology*. 1996 Jun;34(2):114-8. PMID: 8876075.
28. Pini CE, Ravetto C, Merlini C. Le neoplasie delle ghiandole salivari (aspetti istopatologici, istochimici e istogenetici) [Neoplasms of the salivary glands (histopathologic, histochemical and histogenetic aspects)]. *Minerva Stomatol*. 1968 Apr;17(4):320-62. PMID: 4174574.

29. Spiro RH, Koss LG, Hajdu SI, Strong EW. Tumors of minor salivary origin. A clinicopathologic study of 492 cases. *Cancer*. 1973 Jan;31(1):117-29. doi: 10.1002/1097-0142(197301)31:1<117::aid-cncr2820310116>3.0.co;2-7. PMID: 4345606.
30. Compagno J, Wong RT. Intranasal mixed tumors (pleomorphic adenomas): a clinicopathologic study of 40 cases. *Am J Clin Pathol*. 1977 Aug;68(2):213-8. doi: 10.1093/ajcp/68.2.213. PMID: 195456.
31. Shumrick DA. Treatment of malignant tumors of minor salivary glands. *Arch Otolaryngol*. 1968 Jul;88(1):74-9. doi: 10.1001/archotol.1968.00770010076014. PMID: 4298218.
32. Devi CP, Devi KM, Kumar P, Amrutha Sindhu RV. Diagnostic challenges in malignant tumors of nasal cavity and paranasal sinuses. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2019 Sep-Dec;23(3):378-382. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_300_18. PMID: 31942117; PMCID: PMC6948046.
33. Ansa B, Goodman M, Ward K, et al. Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on surveillance, epidemiology, and end results data, 1973–2009. *Cancer*. 2013;119(14):2602–2610. doi:10.1002/cncr.28108.
34. Barnes L. Schneiderian papillomas and nonsalivary glandular neoplasms of the head and neck. *Mod Pathol*. 2002;15(3):279–297. doi:10.1038/modpathol.3880524.
35. Sanghvi S, Khan MN, Patel NR, et al. Epidemiology of sinonasal squamous cell carcinoma: a comprehensive analysis of 4994

patients. *Laryngoscope*. 2014;124(1):76–83. doi:10.1002/lary.24264.

36. Llorente JL, Lopez F, Suarez C, et al. Sinonasal carcinoma: clinical, pathological, genetic and therapeutic advances. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(8):460–472. doi:10.1038/nrclinonc.2014.97

37. Jo VY, Mills SE, Stoler MH, et al. Papillary squamous cell carcinoma of the head and neck: frequent association with human papillomavirus infection and invasive carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009;33(11):1720–1724. doi:10.1097/PAS.0b013e3181b6d8e6

38. Pilch BZ, Bouquot JE, Thompson LDR. Squamous cell carcinoma. In: Barnes EL, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *World health organization pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon: IARC Press; 2005. pp. 15–17.

39. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, Roberts D, Levine N, Kupferman M. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;135(12):1219-24. doi: 10.1001/archoto.2009.173. PMID: 20026819.

40. Turner JH, Reh DD. Incidence and survival in patients with sinonasal cancer: a historical analysis of population-based data. *Head Neck*. 2012 Jun;34(6):877-85. doi: 10.1002/hed.21830. Epub 2011 Aug 24. PMID: 22127982.

41. Wolfish EB, Nelson BL, Thompson LD. Sinonasal tract mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic and

immunophenotypic study of 19 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2012 Jun;6(2):191-207. doi: 10.1007/s12105-011-0320-9. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22183767; PMCID: PMC3370018.

42. Kılıç S, Samarraï R, Kılıç SS, Mikhael M, Baredes S, Eloy JA. Incidence and survival of sinonasal adenocarcinoma by site and histologic subtype. *Acta Otolaryngol.* 2018 Apr;138(4):415-421. doi: 10.1080/00016489.2017.1401229. Epub 2017 Dec 5. PMID: 29205085.

43. Leclerc A, Luce D, Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Belli S, Bolm-Audorff U, Brinton LA, Colin D, Comba P, Gérin M, Hardell L, Hayes RB, Magnani C, Merler E, Morcet JF, Preston-Martin S, Vaughan TL, Zheng W. Sinonasal cancer and occupation. Results from the reanalysis of twelve case-control studies. *Am J Ind Med.* 1997 Feb;31(2):153-65. doi: 10.1002/(sici)1097-0274(199702)31:2<153::aid-ajim4>3.0.co;2-0. PMID: 9028431.

44. Ironside P, Matthews J. Adenocarcinoma of the nose and paranasal sinuses in woodworkers in the state of Victoria, Australia. *Cancer.* 1975 Sep;36(3):1115-24. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<1115::aid-cnrc2820360342>3.0.co;2-v. PMID: 1182665.

45. Batsakis JG, Rice DH, Solomon AR. The pathology of head and neck tumors: squamous and mucous-gland carcinomas of the nasal cavity, paranasal sinuses, and larynx, part 6. *Head Neck Surg.* 1980 Jul-Aug;2(6):497-508. doi: 10.1002/hed.2890020610. PMID:

6248488.

46. Thompson LD, Penner C, Ho NJ, Foss RD, Miettinen M, Wieneke JA, Moskaluk CA, Stelow EB. Sinonasal tract and nasopharyngeal adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 86 cases. *Head Neck Pathol.* 2014 Mar;8(1):88-109. doi: 10.1007/s12105-013-0487-3. Epub 2013 Sep 15. PMID: 24037641; PMCID: PMC3950387.

47. Bishop JA, Ogawa T, Stelow EB, Moskaluk CA, Koch WM, Pai SI, Westra WH. Human papillomavirus-related carcinoma with adenoid cystic-like features: a peculiar variant of head and neck cancer restricted to the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol.* 2013 Jun;37(6):836-44. doi: 10.1097/PAS.0b013e31827b1cd6. PMID: 23598962; PMCID: PMC3653997.

48. Franquemont DW, Fechner RE, Mills SE. Histologic classification of sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1991 Apr;15(4):368-75. doi: 10.1097/00000478-199104000-00005. PMID: 2006716.

49. Tripodi D, Ferron C, Malard O, De Montreuil CB, Planche L, Sebille-Rivain V, Roedlich C, Quéméner S, Renaudin K, Longuenesse C, et al. Relevance of both individual risk factors and occupational exposure in cancer survival studies: The example of intestinal type sinonasal adenocarcinoma. *Laryngoscope.* 2011;121:2011–2018. doi:10.1002/lary.21900.

50. Kennedy MT, Jordan RC, Berean KW, Perez-Ordoñez B.

Expression pattern of CK7, CK20, CDX-2, and villin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2004 Sep;57(9):932-7. doi: 10.1136/jcp.2004.016964. PMID: 15333652; PMCID: PMC1770431.

51. Cathro HP, Mills SE. Immunophenotypic differences between intestinal-type and low-grade papillary sinonasal adenocarcinomas: an immunohistochemical study of 22 cases utilizing CDX2 and MUC2. *Am J Surg Pathol.* 2004 Aug;28(8):1026-32. doi: 10.1097/01.pas.0000126856.09058.71. PMID: 15252308.

52. Franchi A, Fondi C, Paglierani M, Pepi M, Gallo O, Santucci M. Epidermal growth factor receptor expression and gene copy number in sinonasal intestinal type adenocarcinoma. *Oral Oncol.* 2009 Sep;45(9):835-8. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.12.005. Epub 2009 Feb 11. PMID: 19213595.

53. Perez-Ordóñez B, Huynh NN, Berean KW, Jordan RC. Expression of mismatch repair proteins, beta catenin, and E cadherin in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *J Clin Pathol.* 2004 Oct;57(10):1080-3. doi: 10.1136/jcp.2004.018051. PMID: 15452164; PMCID: PMC1770461.

54. Franchi A, Innocenti DR, Palomba A, Miligi L, Paiar F, Franzese C, Santucci M. Low prevalence of K-RAS, EGF-R and BRAF mutations in sinonasal adenocarcinomas. Implications for anti-EGFR treatments. *Pathol Oncol Res.* 2014 Jul;20(3):571-9. doi: 10.1007/s12253-013-9730-1. Epub 2013 Dec 15. PMID: 24338245.

55. Progetti F, Mesturoux L, Coulibaly B, Durand K, Chaunavel A, Léobon S, Gadeaud E, Caire F, Bessède JP, Labrousse F. Study of MET protein levels and MET gene copy number in 72 sinonasal intestinal-type adenocarcinomas. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1563-8. doi: 10.1002/hed.23795. Epub 2014 Aug 22. PMID: 24913906.

56. Rodrigo JP, García-Pedrero JM, Llorente JL, Fresno MF, Allonca E, Suarez C, Hermsen M. Down-regulation of annexin A1 and A2 protein expression in intestinal-type sinonasal adenocarcinomas. *Hum Pathol*. 2011 Jan;42(1):88-94. doi: 10.1016/j.humpath.2010.05.017. Epub 2010 Oct 20. PMID: 20970165.

57. Pérez-Escuredo J, Martínez JG, Vivanco B, Marcos CÁ, Suárez C, Llorente JL, Hermsen MA. Wood dust-related mutational profile of TP53 in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Nov;43(11):1894-901. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.016. Epub 2012 May 8. PMID: 22575263.

58. Franchi A, Santucci M, Wenig BM. Adenocarcinoma. WHO histological classification of tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses

59. Stelow EB, Jo VY, Mills SE, Carlson DL. A histologic and immunohistochemical study describing the diversity of tumors classified as sinonasal high-grade nonintestinal adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011;35:971–980

60. Skalova A, Cardesa A, Leivo I, Pfaltz M, Ryska A, Simpson R, Michal M. Sinonasal tubulopapillary low-grade adenocarcinoma. Histopathological, immunohistochemical and ultrastructural features of poorly recognised entity. *Virchows Arch.* 2003 Aug;443(2):152-8. doi: 10.1007/s00428-003-0844-9. Epub 2003 Jun 25. PMID: 12827515.
61. Jo VY, Mills SE, Cathro HP, Carlson DL, Stelow EB. Low-grade sinonasal adenocarcinomas: the association with and distinction from respiratory epithelial adenomatoid hamartomas and other glandular lesions. *Am J Surg Pathol.* 2009 Mar;33(3):401-8. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181874ee8. PMID: 19011560.
62. Weinreb I. Low grade glandular lesions of the sinonasal tract: a focused review. *Head Neck Pathol.* 2010 Mar;4(1):77-83. doi: 10.1007/s12105-009-0159-5. Epub 2010 Jan 7. PMID: 20237993; PMCID: PMC2825529.
63. J. Ewing, "Lymphoepithelioma," *American Journal of Pathology*, vol. 5, no. 2, pp. 99–108, 1929.
64. R. Mahawar and Y. S. Devi, "Lymphoepithelial carcinoma of the maxillary sinus: a case report," *Indian Journal of Case Reports*, vol. 8, no. 5, pp. 154–156, 2022.
65. J. K. Hajjiioannou, D. E. Kyrmizakis, G. Datseris, V. Lachanas, A. K. Karatzanis, and A. George Velegrakis, "Nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma (lymphoepithelioma) of paranasal sinuses: rare case and literature review," *Journal of Otolaryngology*,

vol. 35, no. 2, p. 147, 2006

66. Y. Zong, K. Liu, B. Zhong, G. Chen, and W. Wu, "Epstein-Barr virus infection of sinonasal lymphoepithelial carcinoma in Guangzhou," *Chinese Medical Journal*, vol. 114, no. 2, pp. 132–136, 2001

67. H. Takakura, H. Tachino, M. Fujisaka et al., "Lymphoepithelial carcinoma of the maxillary sinus: a case report and review of the literature," *Medicine*, vol. 97, no. 28, Article ID e11371, 2018.

68. Devaney K, Wenig BM, Abbondanzo SL. Olfactory neuroblastoma and other round cell lesions of the sinonasal region. *Mod Pathol*. 1996 Jun;9(6):658-63. PMID: 8782204.

69. Broich G, Pagliari A, Ottaviani F. Esthesioneuroblastoma: a general review of the cases published since the discovery of the tumour in 1924. *Anticancer Res*. 1997 Jul-Aug;17(4A):2683-706. PMID: 9252701.

70. Ingeholm P, Theilgaard SA, Buchwald C, Hansen HS, Francis D. Esthesioneuroblastoma: a Danish clinicopathological study of 40 consecutive cases. *APMIS*. 2002 Sep;110(9):639-45. doi: 10.1034/j.1600-0463.2002.1100907.x. PMID: 12529017.

71. Arnesen MA, Scheithauer BW, Freeman S. Cushing's syndrome secondary to olfactory neuroblastoma. *Ultrastruct Pathol*. 1994 Jan-Apr;18(1-2):61-8. doi: 10.3109/01913129409016275. PMID: 8191648.

72. Frierson HF Jr, Ross GW, Mills SE, Frankfurter A. Olfactory neuroblastoma. Additional immunohistochemical characterization. *Am J Clin Pathol*. 1990 Nov;94(5):547-53. doi: 10.1093/ajcp/94.5.547. PMID: 1700595.
73. Riazimand SH, Brieger J, Jacob R, Welkoborsky HJ, Mann WJ. Analysis of cytogenetic aberrations in esthesioneuroblastomas by comparative genomic hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002 Jul 1;136(1):53-7. doi: 10.1016/s0165-4608(01)00659-8. PMID: 12165452.
74. Chamberlain MC. Treatment of intracranial metastatic esthesioneuroblastoma. *Cancer*. 2002 Jul 15;95(2):243-8. doi: 10.1002/cncr.10679. PMID: 12124822.
75. Wenig BM. Undifferentiated malignant neoplasms of the sinonasal tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 May;133(5):699-712. doi: 10.5858/133.5.699. PMID: 19415944.
76. Jeng YM, Sung MT, Fang CL, Huang HY, Mao TL, Cheng W, Hsiao CH. Sinonasal undifferentiated carcinoma and nasopharyngeal-type undifferentiated carcinoma: two clinically, biologically, and histopathologically distinct entities. *Am J Surg Pathol*. 2002 Mar;26(3):371-6. doi: 10.1097/00000478-200203000-00012. PMID: 11859210.
77. Ejaz A, Wenig BM. Sinonasal undifferentiated carcinoma: clinical and pathologic features and a discussion on classification, cellular differentiation, and differential diagnosis. *Adv Anat Pathol*.

2005 May;12(3):134-43. doi: 10.1097/01.pap.0000163958.29032.56.
PMID: 15900114.

78. Bellizzi AM, Bourne TD, Mills SE, Stelow EB. The cytologic features of sinonasal undifferentiated carcinoma and olfactory neuroblastoma. *Am J Clin Pathol.* 2008 Mar;129(3):367-76. doi: 10.1309/C00WN1HHJ9AMBJVT. PMID: 18285258.

79. Campbell WM, McDonald TJ, Unni KK, Laws ER Jr. Nasal and paranasal presentations of chordomas. *Laryngoscope.* 1980 Apr;90(4):612-8. doi: 10.1288/00005537-198004000-00007. PMID: 7359980.

80. Perzin KH, Pushparaj N. Nonepithelial tumors of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx. A clinicopathologic study. XIV: Chordomas. *Cancer.* 1986 Feb 15;57(4):784-96. doi: 10.1002/1097-0142(19860215)57:4<784::aid-cncr2820570418>3.0.co;2-n. PMID: 2417683.

81. Abenzoza P, Sibley RK. Chordoma: an immunohistologic study. *Hum Pathol.* 1986 Jul;17(7):744-7. doi: 10.1016/s0046-8177(86)80185-x. PMID: 2424820.

82. Yan ZY, Yang BT, Wang ZC, Xian JF, Li M. Primary chordoma in the nasal cavity and nasopharynx: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Feb;31(2):246-50. doi: 10.3174/ajnr.A1802. Epub 2009 Oct 1. PMID: 19797798; PMCID: PMC7964161.

83. Amichetti M, Cianchetti M, Amelio D, Enrici RM, Minniti G.

Proton therapy in chordoma of the base of the skull: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2009 Oct;32(4):403-16. doi: 10.1007/s10143-009-0194-4. Epub 2009 Mar 25. PMID: 19319583.

84. Hines JP, Ashmead MG, Stringer SP. Clival chordoma of the nasal septum secondary to surgical pathway seeding. *Am J Otolaryngol.* 2014 May-Jun;35(3):431-4. doi: 10.1016/j.amjoto.2013.12.018. Epub 2014 Jan 2. PMID: 24480512.

85. Binazzi A, Ferrante P, Marinaccio A. Occupational exposure and sinonasal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015 Feb 13;15:49. doi: 10.1186/s12885-015-1042-2. PMID: 25885319; PMCID: PMC4339645.

86. d'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Gilardi L, Beatrice F, Bena A, Costa G. A case-control study on occupational risk factors for sino-nasal cancer. *Occup Environ Med.* 2009 Jul;66(7):448-55. doi: 10.1136/oem.2008.041277. Epub 2009 Jan 19. PMID: 19153109; PMCID: PMC2693673.

87. Mensi C, Sieno C, Bordini L, Dicredico N, Pesatori AC, Riboldi L. Ricerca sistematica dei tumori professionali: il Registro Tumori dei Seni Nasali e Paranasali della Lombardia [Systematic surveillance of occupational cancer: the Lombardy Sinonasal Cancer Registry]. *Med Lav.* 2010 Jan-Feb;101(1):19-25. Italian. PMID: 20415045.

88. d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, Alfonzo S, Beatrice F, Ricceri F, Valente G. Exposure to occupational hazards and risk of

sinonasal epithelial cancer: results from an extended Italian case-control study. *Occup Environ Med*. 2020 Oct 28;oemed-2020-106738. doi: 10.1136/oemed-2020-106738. Epub ahead of print. PMID: 33115924.

89. Bonneterre V, Deschamps E, Persoons R, Bernardet C, Liaudy S, Maitre A, de Gaudemaris R. Sino-nasal cancer and exposure to leather dust. *Occup Med (Lond)*. 2007 Sep;57(6):438-43. doi: 10.1093/occmed/kqm050. Epub 2007 Jun 24. PMID: 17591601.

90. Radoï L, Sylla F, Matrat M, Barul C, Menvielle G, Delafosse P, Stücker I, Luce D; ICARE study group. Head and neck cancer and occupational exposure to leather dust: results from the ICARE study, a French case-control study. *Environ Health*. 2019 Mar 29;18(1):27. doi: 10.1186/s12940-019-0469-3. PMID: 30922305; PMCID: PMC6440008.

91. Hayes RB, Gerin M, Raatgever JW, de Bruyn A. Wood-related occupations, wood dust exposure, and sinonasal cancer. *Am J Epidemiol*. 1986 Oct;124(4):569-77. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a114429. PMID: 3752051.

92. Mofidi A, Tompa E, Kalcevich C, McLeod C, Lebeau M, Song C, Kim J, Demers PA. Occupational Exposure to Wood Dust and the Burden of Nasopharynx and Sinonasal Cancer in Canada. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 20;19(3):1144. doi: 10.3390/ijerph19031144. PMID: 35162168; PMCID: PMC8834578.

93. Bono R, Capacci F, Cellai F, Sgarrella C, Bellisario V, Trucco G,

Tofani L, Peluso A, Poli C, Arena L, Piro S, Miligi L, Munnia A, Peluso M. Wood dust and urinary 15-F2t isoprostane in Italian industry workers. *Environ Res.* 2019 Jun;173:300-305. doi: 10.1016/j.envres.2019.03.058. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30939330.

94. Pérez-Escuredo J, Martínez JG, Vivanco B, Marcos CÁ, Suárez C, Llorente JL, Hermsen MA. Wood dust-related mutational profile of TP53 in intestinal-type sinonasal adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2012 Nov;43(11):1894-901. doi: 10.1016/j.humpath.2012.01.016. Epub 2012 May 8. PMID: 22575263.

95. E M, Yin J, Jin W, Mao Y, Wu Q, Qiu J. Wood dust exposure and risks of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis. *Eur J Public Health.* 2020 Aug 1;30(4):817-822. doi: 10.1093/eurpub/ckz239. PMID: 31950991.

96. Soćko R. A quantitative risk assessment of sinonasal cancer as a function of time in workers occupationally exposed to wood dust. *Int J Occup Med Environ Health.* 2021 Aug 5;34(4):541-549. doi: 10.13075/ijomeh.1896.01673. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33749687.

97. Leivo I, Holmila R, Luce D, Steiniche T, Dictor M, Heikkilä P, Husgafvel-Pursiainen K, Wolff H. Occurrence of Sinonasal Intestinal-Type Adenocarcinoma and Non-Intestinal-Type Adenocarcinoma in Two Countries with Different Patterns of Wood Dust Exposure. *Cancers (Basel).* 2021 Oct 19;13(20):5245. doi: 10.3390/cancers13205245. PMID: 34680393; PMCID: PMC8533857.

98. Barceloux DG. Nickel. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999;37(2):239-58. doi: 10.1081/clt-100102423. Erratum in: *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38(7):813. PMID: 10382559.
99. Langård S. Nickel-related cancer in welders. *Sci Total Environ*. 1994 Jun 6;148(2-3):303-9. doi: 10.1016/0048-9697(94)90408-1. PMID: 8029707.
100. Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect*. 1994 Jan;102 Suppl 1(Suppl 1):275-82. doi: 10.1289/ehp.94102s1275. PMID: 8187719; PMCID: PMC1566900.
101. Grimsrud TK, Andersen A. Unrecognized risks of nickel-related respiratory cancer among Canadian electrolysis workers. *Scand J Work Environ Health*. 2012 Nov;38(6):503-15. doi: 10.5271/sjweh.3274. Epub 2012 Jan 18. PMID: 22258056.
102. Behrens T, Ge C, Vermeulen R, Kendzia B, Olsson A, Schüz J. Occupational exposure to nickel and hexavalent chromium and the risk of lung cancer in a pooled analysis of case-control studies (SYNERGY). *Int J Cancer*. 2023 Feb 15;152(4):645-660. doi: 10.1002/ijc.34272. Epub 2022 Sep 23. PMID: 36054442.
103. Kasprzak KS, Sunderman FW Jr, Salnikow K. Nickel carcinogenesis. *Mutat Res*. 2003 Dec 10;533(1-2):67-97. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2003.08.021. PMID: 14643413.
104. Son YO. Molecular Mechanisms of Nickel-Induced Carcinogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*.

2020;20(7):1015-1023. doi: 10.2174/1871530319666191125112728.
PMID: 31774048.

105. Lathi A, Syed MM, Kalakoti P, Qutub D, Kishve SP. Clinico-pathological profile of sinonasal masses: a study from a tertiary care hospital of India. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011 Dec;31(6):372-7. PMID: 22323848; PMCID: PMC3272868.

106. Hasnaoui M, Chebil A, Masmoudi M, Bellalah A, Zakhama A, Mighri K. Olfactory cleft mass as the first presentation of asymptomatic metastatic renal cell carcinoma: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2023 Mar;104:107943. doi: 10.1016/j.ijscr.2023.107943. Epub 2023 Feb 21. PMID: 36857800; PMCID: PMC9986513.

107. Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bedfert C. Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013 Dec;130(6):327-35. doi: 10.1016/j.anorl.2012.07.007. Epub 2013 Mar 21. PMID: 23523040.

108. Khan T, El-Sockary Y, Hamilton WT, Shephard EA. Recognizing sinonasal cancer in primary care: a matched case-control study using electronic records. *Fam Pract.* 2022 May 28;39(3):354-359. doi: 10.1093/fampra/cmab153. PMID: 34871409; PMCID: PMC9155150.

109. Eggesbø HB. Imaging of sinonasal tumours. *Cancer Imaging.* 2012 May 7;12:136-52. doi: 10.1102/1470-7330.2012.0015. PMID: 22571851; PMCID: PMC3362868.

110. Kawaguchi M, Kato H, Tomita H, Mizuta K, Aoki M, Hara A, Matsuo M. Imaging Characteristics of Malignant Sinonasal Tumors. *J Clin Med*. 2017 Dec 6;6(12):116. doi: 10.3390/jcm6120116. PMID: 29211048; PMCID: PMC5742805.

111. Hu WH, Zhao YL, Fang SH, Han F, Kuang GT, Liu H, Lu LX, Yan J. [New clinical staging system for carcinoma of nasal cavity]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2005 Jun;27(6):355-9. Chinese. PMID: 16117899.

112. Kelly Magliocca, D.D.S., M.P.H, Debra L. Zynger, M.D. Nasal cavity, paranasal sinuses, nasopharynx General Staging-nasal cavity & sinuses. Pathologyoutlines.com

113. Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Strojan P, Snyderman CH, de Bree R, Haigentz M Jr, Langendijk JA, Rinaldo A, Shaha AR, Hanna EY, Werner JA, Suárez C. Contemporary management of sinonasal cancer. *Head Neck*. 2011 Sep;33(9):1352-65. doi: 10.1002/hed.21515. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20737500.

114. Robin TP, Jones BL, Gordon OM, Phan A, Abbott D, McDermott JD, Goddard JA, Raben D, Lanning RM, Karam SD. A comprehensive comparative analysis of treatment modalities for sinonasal malignancies. *Cancer*. 2017 Aug 15;123(16):3040-3049. doi: 10.1002/cncr.30686. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28369832; PMCID: PMC6234843.

115. Guntinas-Lichius O, Kreppel MP, Stuetzer H, Semrau R, Eckel HE, Mueller RP. Single modality and multimodality treatment of

nasal and paranasal sinuses cancer: a single institution experience of 229 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):222-8. doi: 10.1016/j.ejso.2006.10.033. Epub 2006 Nov 28. PMID: 17127030.

116. López F, Lund VJ, Suárez C, Snyderman CH, Saba NF, Robbins KT, Vander Poorten V, Strojan P, Mendenhall WM, Rinaldo A, Ferlito A. The Impact of Histologic Phenotype in the Treatment of Sinonasal Cancer. *Adv Ther*. 2017 Oct;34(10):2181-2198. doi: 10.1007/s12325-017-0605-9. Epub 2017 Sep 4. PMID: 28871554.

117. Nakamaru Y, Suzuki M, Kano S, Mizumachi T, Tsushima N, Suzuki T, Honma A, Nakazono A, Kimura S, Onimaru R, Yasuda K, Shirato H, Homma A. The role of endoscopic resection for selected patients with sinonasal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):131-137. doi: 10.1016/j.anl.2020.06.014. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32723597.

118. Camp S, Van Gerven L, Poorten VV, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, Jorissen M. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):294-300. doi: 10.1002/hed.23900. Epub 2015 May 26. PMID: 25332183.

119. Ferrari M, Bossi P, Mattavelli D, Ardighieri L, Nicolai P. Management of sinonasal adenocarcinomas with anterior skull base extension. *J Neurooncol*. 2020 Dec;150(3):405-417. doi: 10.1007/s11060-019-03385-8. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31897925.

120. Volpi L, Bignami M, Lepera D, Karligkiotis A, Pistochini A, Ottini G, Grigioni E, Lombardi D, Nicolai P, Castelnuovo P. Endoscopic endonasal resection of adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract and skull base. *Laryngoscope*. 2019 May;129(5):1071-1077. doi: 10.1002/lary.27485. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30450555.

121. Veyrat M, Vérillaud B, Fiaux-Camous D, Froelich S, Bresson D, Nicolai P, Herman P. Olfactory Neuroblastoma. *Adv Otorhinolaryngol*. 2020;84:154-167. doi: 10.1159/000457935. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32731231.

122. Rimmer J, Lund VJ, Beale T, Wei WI, Howard D. Olfactory neuroblastoma: a 35-year experience and suggested follow-up protocol. *Laryngoscope*. 2014 Jul;124(7):1542-9. doi: 10.1002/lary.24562. Epub 2014 Feb 4. PMID: 24347437.

123. van der Laan TP, Iepsma R, Witjes MJ, van der Laan BF, Plaat BE, Halmos GB. Meta-analysis of 701 published cases of sinonasal neuroendocrine carcinoma: The importance of differentiation grade in determining treatment strategy. *Oral Oncol*. 2016 Dec;63:1-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2016.10.002. Epub 2016 Oct 31. PMID: 27938993.

124. Revenaugh PC, Seth R, Pavlovich JB, Knott PD, Batra PS. Minimally invasive endoscopic resection of sinonasal undifferentiated carcinoma. *Am J Otolaryngol*. 2011 Nov-Dec;32(6):464-9. doi: 10.1016/j.amjoto.2010.09.006. Epub 2010 Oct 30. PMID: 21041001.

125. Mehta GU, Raza SM, Su SY, Hanna EY, DeMonte F. Management of olfactory neuroblastoma, neuroendocrine carcinoma, and sinonasal undifferentiated carcinoma involving the skullbase. *J Neurooncol.* 2020 Dec;150(3):367-375. doi: 10.1007/s11060-020-03537-1. Epub 2020 May 18. PMID: 32424573.
126. Dinnoo A, Vacher C, Herman P, Verillaud B. Gain of exposure provided by extended incision in lateral rhinotomy approach: A cadaveric study. *Morphologie.* 2019 Mar;103(341):32-36. doi: 10.1016/j.morpho.2018.10.003. Epub 2019 Jan 10. PMID: 30638802.
127. Simon F, Vacher C, Herman P, Verillaud B. Surgical landmarks of the nasopharyngeal internal carotid using the maxillary swing approach: A cadaveric study. *Laryngoscope.* 2016 Jul;126(7):1562-6. doi: 10.1002/lary.25870. Epub 2016 Apr 9. PMID: 27061335.
128. Howard DJ, Lund VJ. The midfacial degloving approach to sinonasal disease. *J Laryngol Otol.* 1992 Dec;106(12):1059-62. doi: 10.1017/s0022215100121759. PMID: 1487660.
129. Blacklock JB, Weber RS, Lee YY, Goepfert H. Transcranial resection of tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. *J Neurosurg.* 1989 Jul;71(1):10-5. doi: 10.3171/jns.1989.71.1.0010. PMID: 2738628.
130. McCutcheon IE, Blacklock JB, Weber RS, DeMonte F, Moser RP, Byers M, Goepfert H. Anterior transcranial (craniofacial) resection of tumors of the paranasal sinuses: surgical technique and

results. *Neurosurgery*. 1996 Mar;38(3):471-9; discussion 479-80. doi: 10.1097/00006123-199603000-00009. PMID: 8837798.

131. Nicolai P, Battaglia P, Bignami M, Bolzoni Villaret A, Delù G, Khrais T, Lombardi D, Castelnuovo P. Endoscopic surgery for malignant tumors of the sinonasal tract and adjacent skull base: a 10-year experience. *Am J Rhinol*. 2008 May-Jun;22(3):308-16. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3170. PMID: 18588765.

132. Neel GS, Nagel TH, Hoxworth JM, Lal D. Management of Orbital Involvement in Sinonasal and Ventral Skull Base Malignancies. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017 Apr;50(2):347-364. doi: 10.1016/j.otc.2016.12.010. PMID: 28314402.

133. Villaret AB, Yakirevitch A, Bizzoni A, Bosio R, Bignami M, Pistochini A, Battaglia P, Castelnuovo P, Nicolai P. Endoscopic transnasal craniectomy in the management of selected sinonasal malignancies. *Am J Rhinol Allergy*. 2010 Jan-Feb;24(1):60-5. doi: 10.2500/ajra.2010.24.3397. PMID: 20109329.

134. Landsberg R, Cavel O, Segev Y, Khafif A, Fliss DM. Attachment-oriented endoscopic surgical strategy for sinonasal inverted papilloma. *Am J Rhinol*. 2008 Nov-Dec;22(6):629-34. doi: 10.2500/ajr.2008.22.3243. PMID: 19178804.

135. Rotsides JM, Franco A, Albader A, Casiano RR, Lieberman SM. Nasolacrimal Duct Management During Endoscopic Sinus and Skull Base Surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2019 Oct;128(10):932-937. doi: 10.1177/0003489419848454. Epub 2019 May 14. PMID:

31088142.

136. Hatano A, Nakajima M, Kato T, Moriyama H. Craniofacial resection for malignant nasal and paranasal sinus tumors assisted with the endoscope. *Auris Nasus Larynx*. 2009 Feb;36(1):42-5. doi: 10.1016/j.anl.2008.02.005. Epub 2008 May 16. PMID: 18486380.

137. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Predictors of survival in sinonasal adenocarcinoma. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015; 76:208–213.

138. Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, et al. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck* 2004; 26:136–144

139. Fiaux-Camous D, Chevret S, Oker N, et al. Prognostic value of the seventh AJCC/UICC TNM classification of intestinal-type ethmoid adenocarcinoma: systematic review and risk prediction model. *Head Neck* 2017; 39:668–678.

140. Alvarez I, Suárez C, Rodrigo JP, Nuñez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. *Am J Otolaryngol*. 1995 Mar-Apr;16(2):109-14. doi: 10.1016/0196-0709(95)90041-1. PMID: 7793504.

141. Camp S, Van Gerven L, Poorten VV, Nuyts S, Hermans R, Hauben E, Jorissen M. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck*. 2016 Feb;38(2):294-300. doi: 10.1002/hed.23900. Epub 2015 May 26.

PMID: 25332183.

142. Franchi A, Gallo O. Prognostic implications of Sialosyl-Tn antigen expression in sinonasal intestinal-type adenocarcinoma. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996 Mar;32B(2):123-7. doi: 10.1016/0964-1955(95)00075-5. PMID: 8736175.

143. Chen MM, Roman SA, Sosa JA, Judson BL. Predictors of survival in sinonasal adenocarcinoma. *J Neurol Surg B Skull Base* 2015;76:208–213.

144. Camp S, Van Gerven L, Poorten VV, et al. Long-term follow-up of 123 patients with adenocarcinoma of the sinonasal tract treated with endoscopic resection and postoperative radiation therapy. *Head Neck* 2016; 38:294–300.

145. Fiaux-Camous D, Chevret S, Oker N, et al. Prognostic value of the seventh AJCC/UICC TNM classification of intestinal-type ethmoid adenocarcinoma: systematic review and risk prediction model. *Head Neck* 2017; 39:668–678.

146. Hanna E, DeMonte F, Ibrahim S, et al. Endoscopic resection of sinonasal cancers with and without craniotomy: oncologic results. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 135:1219–1224.

147. Suarez C, Llorente JL, Fernandez De Leon R, et al. Prognostic factors in sinonasal tumors involving the anterior skull base. *Head Neck* 2004;26:136–144.

148. Turri-Zanoni M, Battaglia P, Lambertoni A, et al. Treatment

strategies for primary early-stage sinonasal adenocarcinoma: a retrospective bi-institutional case–control study. *J Surg Oncol* 2015; 112:561–567.

149. Dorna D, Paluszczak J. Targeting cancer stem cells as a strategy for reducing chemotherapy resistance in head and neck cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2023 Jul 15. doi:10.1007/s00432-023-05136-9.

150. Wong ALA, Bellot GL, Hirpara JL, Pervaiz S. Understanding the cancer stem cell phenotype: A step forward in the therapeutic management of cancer. *Biochem Pharmacol*. 2019;162:79-88.

151. Atashzar MR, Baharlou R, Karami J, Abdollahi H, Rezaei R, Pourramezan F, Zoljalali Moghaddam SH. Cancer stem cells: A review from origin to therapeutic implications. *J Cell Physiol*. 2020;235(2):790-803.

152. Barbato L, Bocchetti M, Di Biase A, Regad T. Cancer stem cells and targeting strategies. *Cells* 2019;8(8):926.

153. Huang C, Yoon C, Zhou X-H, Zhou Y-C, Zhou W-W, Liu H, Yang X, Lu J, Lee SY, Huang K. ERK1/2-Nanog signaling pathway enhances CD44(+) cancer stem-like cell phenotypes and epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinomas. *Cell Death Dis* 2020;11(4):266.

154. Gupta V, Maurya MK, Agarwal P, Kumar M, Sagar M, Raghuvanshi S, Gupta S. Expression of aldehyde dehydrogenase 1A1 in oral squamous cell carcinoma and its correlation with

clinicopathological parameters. *Natl J Maxillofac Surg* 2022;13(2):208–215.

155. Pedregal-Mallo D, Hermida-Prado F, Granda-Díaz R, Montoro-Jiménez I, Allonca E, Pozo-Agundo E, Álvarez-Fernández M, Álvarez-Marcos C, García-Pedrero JM, Rodrigo JP. Prognostic Significance of the Pluripotency Factors NANOG, SOX2, and OCT4 in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1794.

156. Swain N, Thakur M, Pathak J, Swain B. SOX2, OCT4 and NANOG: The core embryonic stem cell pluripotency regulators in oral carcinogenesis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2020;24(2):368-373.

157. Wang X, Liang Y, Chen Q, Xu HM, Ge N, Luo RZ, Shao JY, He Z, Zeng YX, Kang T, Yun JP, Xie F. Prognostic significance of SOX2 expression in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Invest*. 2012;30(1):79-85.

158. Wuebben EL, Rizzino A. The dark side of SOX2: cancer - a comprehensive overview. *Oncotarget*. 2017;8(27):44917-44943.

159. Vanner RJ, Remke M, Gallo M, Selvadurai HJ, Coutinho F, Lee L, Kushida M, Head R, Morrissy S, Zhu X, Aviv T, Voisin V, Clarke ID, et al. Quiescent sox2(+) cells drive hierarchical growth and relapse in sonic hedgehog subgroup medulloblastoma. *Cancer cell*. 2014; 26: 33-47.

160. Ji J, Zheng PS. Expression of Sox2 in human cervical carcinogenesis. *Hum Pathol*. 2010;41:1438–47.

161. Wang YD, Cai N, Wu XL, Cao HZ, Xie LL, Zheng PS. OCT4 promotes tumorigenesis and inhibits apoptosis of cervical cancer cells by miR-125b/BAK1 pathway. *Cell Death Dis.* 2013;4:e760.
162. Mirzaei S, Paskeh MDA, Entezari M, Mirmazloomi SR, Hassanpoor A, Aboutalebi M, Rezaei S, Hejazi ES, Kakavand A, Heidari H, Salimimoghadam S, Taheriazam A, Hashemi M, Samarghandian S. SOX2 function in cancers: Association with growth, invasion, stemness and therapy response. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113860.
163. Schrock A, Goke F, Wagner P, Bode M, Franzen A, Braun M, Huss S, Agaimy A, Ihrler S, Menon R, Kirsten R, Kristiansen G, Bootz F, et al. Sex determining region Y-box 2 (SOX2) amplification is an independent indicator of disease recurrence in sinonasal cancer. *PloS one.* 2013;8:e59201.
164. Wang X, Liang Y, Chen Q, Xu HM, Ge N, Luo RZ, Shao JY, He Z, Zeng YX, Kang T, Yun JP, Xie F. Prognostic significance of SOX2 expression in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Invest.* 2012;30(1):79-85.
165. de Vicente JC, Rodríguez-Santamarta T, Rodrigo JP, Allonca E, Vallina A, Singhania A, Donate-Pérez Del Molino P, García-Pedrero JM. The Emerging Role of NANOG as an Early Cancer Risk Biomarker in Patients with Oral Potentially Malignant Disorders. *Clin Med.* 2019;8(9):1376.
166. Knipper K, Damanakis AI, Lyu SI, Simon AG, Wahler I, Bruns

CJ, Schröder W, Schmidt T, Quaas A. High NANOG expression correlates with worse patients' survival in esophageal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2023;23(1):669.

167. Abdelbary AM, Atwa HA, Elfaragy OM, Qasem ER, Elaidy NF. Prognostic Implications of CD24, SOX2, and Nanog Expression in Invasive Urothelial Carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2023;31(6):421-428.

168. Chen J, Li H, Zhang B, Xiong Z, Jin Z, Chen J, Zheng Y, Zhu X, Zhang S. ABI2-mediated MEOX2/KLF4-NANOG axis promotes liver cancer stem cell and drives tumour recurrence. *Liver Int*. 2022;42(11):2562-2576.

169. Rowland BD, Peeper DS. KLF4, p21 and contextdependent opposing forces in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(1):11-23.

170. Zhao W, Hisamuddin IM, Nandan MO, Babbitt BA, Lamb NE, Yang VW. Identification of Kruppel-like factor 4 as a potential tumor suppressor gene in colorectal cancer. *Oncogene* 2004;23(2):395–402.

171. Hu W, Hofstetter WL, Li H, et al. Putative tumor-suppressive function of kruppel-like factor 4 in primary lung carcinoma. *Clin Cancer Res* 2009;15(18):5688–95.

172. Chen YJ, Wu CY, Chang CC, Ma CJ, Li MC, Chen CM. Nuclear Kruppel-like factor 4 expression is associated with human skin squamous cell carcinoma progression and metastasis. *Cancer Biol Ther* 2008;7(5):777–82.