

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul IX – CHIRURGIE I**

TRANDAFIR CORNELIA MARINA



**ASPECTE HISTOPATOLOGICE, CLINICE ȘI TERAPEUTICE
ALE UNOR LEZIUNI RARE DIN SFERA ORL**

– R E Z U M A T –

Conducător științific:

PROF. UNIV. DR. MARIOARA POENARU

**Timișoara
2023**

CUPRINS

| | |
|---|--------------|
| PARTEA GENERALĂ..... | 3 |
| II. ABORDĂRI CONCEPTUALE ALE PATOLOGIEI RARE SINONAZALE | 3 |
| II.2. NIVELUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL PATOLOGILOR RARE SINONAZALE | 3 |
| III. ABORDĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN PATOLOGIA SINONAZALĂ RARĂ..... | 5 |
| PARTEA SPECIALĂ..... | 7 |
| V. PATOLOGII SINONAZALE RARE DIAGNOSTICATE ÎN PARTEA DE VEST A ȚĂRII | 7 |
| V.1. GRUPUL DE STUDIU, CRITERII DE INCLUDERE ȘI DE EXCLUDERE | 7 |
| V.3. REZULTATE..... | 7 |
| V.4. DISCUȚII | 10 |
| VI. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE..... | 12 |
| VI.1. CONCLUZII | 12 |
| VI.2. CONTRIBUȚII PERSONALE | 13 |
| VI.3. CONCLUZII GENERALE | 13 |

PARTEA GENERALĂ

II. ABORDĂRI CONCEPTUALE ALE PATOLOGIEI RARE SINONAZALE

Cunoașterea fundamentală a **anatomiei regiunii sinonazale** este esențială atât pentru înțelegerea mecanismelor fiziologice complexe de la acest nivel, cât și pentru diagnosticarea și abordarea terapeutică a patologiei rare sinonazale. Regiunea sinonazală are rol în umidificarea, încălzirea și filtrarea aerului, acționând ca o conductă pentru aerul inspirat. De asemenea are rol în protejarea tractului respirator prin utilizarea sistemului mucociliar. Mucoasa sinonazală găzduiește și receptorii olfactivi responsabili de recepționarea semnalelor olfactive ce sunt trimise ulterior spre cortex pentru a fi prelucrate, integrate și transformate în senzație olfactivă.

Histologic, cavitatea nazală este căptușită de epiteliu **stratificat scuamos keratinizat**, cu numeroși foliculi piloși, glande sebacee și sudoripare, localizate în special în porțiunea anterioară. Spre posterior, epiteliul scuamos se continuă cu epiteliu de tip respirator, care căptușește atât zona posterioară a cavității nazale cât și sinusurile paranasale. Mucoasă nazală este mai groasă și mai vascularizată la nivelul cornetului și septului nazal.

Epiteliul de tip respirator prezintă trei tipuri principale de celule: celule bazale, celule caliciforme și celule ciliate.

II.2. NIVELUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII ÎN DOMENIUL PATOLOGILOR RARE SINONAZALE

II.2.1. MELANOMUL MUCOS SINONAZAL

Melanomul mucos sinonazal este o tumoră rară și extrem de agresivă, cu origine în melanocite, celule de origine neuroectodermală, situate la nivelul mucoasei sinonazale. El constituie sub 1% din totalitatea melanoamelor și are o incidență de aproximativ 0.3 cazuri la un milion de locuitori, pe an.

Datorită faptului că pacienții cu melanom sinonazal se prezintă frecvent într-un stadiu avansat de boală, mortalitatea acestei neoplazii este foarte ridicată, rata medie de supraviețuire fiind de aproximativ 30 de luni, iar supraviețuirea la 5 ani este scăzută, între 8-30%.

În comparație cu melanoamele cutanate, patogenia melanomului mucos este puțin cunoscută. Printre posibili factori etiologici sunt enumerați tabagismul cronic, expunerea în context profesional la substanțe toxice din categoria formaldehidei, precum și infecția cu papilomului virusul uman.

Simptomatologia pacienților cu melanomul mucos sinonazal este nespecifică, aceștia prezentându-se cu semne de obstrucție nazală parțială sau completă, frecvent unilaterală, însoțită de epistaxis și rinoree, iar în stadii avansate de durere facială și scădere marcată în greutate. Tumora are o creștere intrasinusală sau intranazală lent progresivă inițial și ulterior rapid progresivă. Majoritatea tumorilor își au originea la nivelul septului sau pereților laterali ai cavității nazale. În stadii avansate se poate decela clinic masă tumorală care protruzionează prin fosele nazale spre exterior.

La **examenul microscopic** în colorația uzuală melanomul mucos prezintă un pattern de creștere solid, organoid, trabecular, alveolar sau combinat și poate prezenta următoarele variante: cu celule epitelioid, cu celule fusiforme, cu celularitate mixtă, în care se regăsesc ambele tipuri celulare; cu celule mici, de tip bazaloid, cu celule ovalare de talie mică.

Tumori slab diferențiate necesită pentru elaborarea unui diagnostic histopatologic de certitudine, **evaluare imunohistochimică** pentru markeri melanocitari.

Melanomul sinonazal cu depunere de pigment melanic impune **diagnostic diferențial** cu alte leziuni melanice, de tipul melanozei și nevului melanocitar.

Probleme de diagnostic diferențial sunt prezente în cazul leziunilor acrome sau în leziunile slab diferențiate, cu pleomorfism marcat, care pot mima clinic, dar și histopatologic un carcinom nediferențiat sinonazal, un sarcom sau un limfom, iar microscopic necesită studiu

imunohistochimic pentru stabilirea liniei celulare de origine. În aceste cazuri sunt folosiți markeri imunohistochimici pentru a determina linia celulară de origine melanocitară.

II.2.2. NEUROBLASTOMUL OLFACTIV

Neuroblastomul olfactiv este o tumoră malignă cu origine în celulele neuroepiteliale olfactive ale mucoasei sinonazale.

Din **punct de vedere clinic**, neuroblastomul olfactiv are adesea o prezentare subtilă care mimează o boală inflamatorie sau infecțioasă, ceea ce poate duce la întârzierea diagnosticului. Obstrucția nazală și epistaxisul sunt manifestări precoce tipice, cu toate acestea, alte simptome mai specifice pot apărea în funcție de localizarea și extinderea tumorii, cum ar fi anosmia și rinoreea, care pot precede diagnosticul de neuroblastom olfactiv cu câțiva ani.

Neuroblastomul olfactiv face parte, din **punct de vedere microscopic**, din categoria tumorilor cu celule mici, rotunde, albastre, alături de sarcomul Ewing, carcinomul neuroendocrin cu celule mici și limfom. Această denumire generică reunește tumorile care se caracterizează pe preparatele colorate standard cu hematoxilină-eozină, prin prezența unor celule de talie mică, relativ monotone, cu citoplasma slab reprezentată cantitativ și nuclei rotunjiți, cu cromatină fin granulară. **Profilul imunohistochimic** include reacție pozitivă pentru markeri neuroendocrini.

Datorită trăsăturilor morfologice identificate în colorația uzuală, neuroblastomul olfactiv impune **diagnosticul diferențial** cu toată categoria de tumori cu celule mici și rotunde, respectiv cu carcinomul neuroendocrin cu celule mici, sarcomul Ewing, rabdomiosarcomul alveolar, melanomul mucos cu celule mici, dar și limfomul limfoblastic.

II.2.3. SARCOMUL EWING EXTRASCHELETAL/ TUMORA NEUROECTODERMALĂ PERIFERICĂ (PNET)

Sarcomul Ewing cu localizare sinonazală primară este o tumoră extrem de rară, până în prezent fiind raportate mai puțin de 100 de cazuri în literatura de specialitate. El afectează copiii, adolescenții și adulții tineri aflați în decada a 2-a și a 3-a de viață, sexul masculin fiind mai predispus la aceasta patologie comparativ cu sexul feminin. Studiile efectuate până în prezent nu au putut identifica posibili factori de mediu sau o predispoziție familială.

Din **punct de vedere clinic**, simptomatologia este și în acest caz nespecifică, majoritatea pacienților cu sarcom Ewing sinonazal se prezintă cu o formațiune tumorală cu diametru de 5-10 cm, care determina obstrucție nazală, rinoree și epistaxis.

Examinarea microscopică în colorația uzuală relevă prezența unei proliferații tumorale cu celule mici albastre, cu pattern de creștere solid și ocazional pseudoalveolar, constituită din plaje și lobuli de celule tumorale. Celulele tumorale sunt de talie mică, uniforme, cu limite celulare indistincte și citoplasma slab reprezentată cantitativ, palidă sau palid-eozinofilă, cu conținut crescut de glicogen. Glicogenul intracitoplasmatic se evidențiază prin colorația histochimică PAS, în roșu magenta. Nucleii celulelor tumorale sunt monotoni, ovalari, cu contur neted și pattern cromatinian fin granular, cu nucleol mic, punctiform, inconstant observabil. Activitatea mitotică este de obicei redusă sau moderată, cu prezența de mitoze tipice și atipice.

Celulele tumorale prezintă în mod caracteristic **imunoreactivitate** pentru CD99 (expresie membranară intensă și difuză) și pentru FLI-1 (imunomarcaj citoplasmatic în aproximativ 90% din cazuri).

Diagnosticul diferențial include toate tumorile cu celule mici albastre: limfomul limfoblastic, sarcomul sinovial slab diferențiat, rabdomiosarcomul alveolar, neuroblastomul olfactiv, carcinomul cu celule mici și melanomul mucos varianta cu celule mici.

II.2.4. CARCINOMUL NEUROENDOCRIN PRIMAR SINONAZAL

Carcinomul neuroendocrin primar sinonazal este o tumoră epitelială cu predominanță diferențierii neuroendocrine, descris ca entitate pentru prima dată de Silva și colaboratorii, în anul 1982. Cavitățile nazală și sinusurile paranazale reprezintă o localizare extrem de rară pentru tumorile neuroendocrine, în comparație cu situsurile digestive și pulmonare și reprezintă aproximativ 3% din totalitatea tumorilor sinonazale.

Prezentarea clinică a carcinomului neuroendocrin primar sinonazal este similară cu a celorlalte afecțiuni maligne care apar în tractul sinonazal. Simptomele inițiale sunt nespecifice, boala debutând cu obstrucția nazală, rinoreea, presiunea facială, cefaleea, hiposmia, epistaxisul, iar pacienții sunt adesea inițial tratați pentru afecțiuni inflamatorii benigne, ceea ce duce la întârzierea diagnosticului.

Microscopic, carcinoamele neuroendocrine sunt clasificate în funcție de gradul de diferențiere celulară în bine, moderat și slab diferențiate. La nivelul tractului sinonazal se dezvoltă tumori

neuroendocrine slab diferențiate. Această categorie este subdivizată, în funcție de morfologia celulelor, în carcinom neuroendocrin cu celule mici și cu celule mari.

Morfologia celulară în colorația standard clasifică aceste tumori în grupa de tumori cu celule mici, rotunde și impune diagnostic de certitudine prin **studiu imunohistochimic**. Astfel celulele tumorale sunt pozitive difuz și intens la markerii neuroendocrini: sinaptofizină, cromogranină, enolaza neuronal specifică și CD56. Markerii de origine epitelială sunt de asemenea pozitivi.

Carcinomul neuroendocrin primar sinonazal impune în primul rând **diagnosticul diferențial** cu toate tumorile din categoria de tumori cu celule mici și rotunde, respectiv cu neuroblastomul olfactiv, sarcomul Ewing, rhabdomiosarcomul alveolar, melanonul mucos cu celule mici și limfomul limfoblastic.

II.2.5. GRANULOMATOZA CU POLIANGEITĂ

Granulomatoza cu poliangeită, cunoscută anterior sub denumirea de granulomatoză Wegener, este o vasculită idiopatică a arterelor medii și mici, caracterizată prin inflamația granulomatoasă necrotizantă a tractului respirator cu glomerulonefrită coexistentă. Incidența estimată a bolii în Europa este de 5-10 cazuri la 1 milion de indivizi, în populația generală. Boala afectează pacienții de orice vârstă, dar cea mai frecventă vârstă de prezentare este decada a șasea și a șaptea de viață. La 80%-95% dintre pacienți, primele simptome ale granulomatozei cu poliangeită sunt reprezentate de manifestări otorinolaringologice ale capului și gâtului

Cel mai adesea, **simptomele** granulomatozei cu poliangeită aparțin triadei clasice: afectare de căi respiratorii superioare, afectare pulmonară și afectare renală, deși orice organ poate fi implicat. În unele cazuri, simptomele din sfera otorinolaringologică sunt singurul semn al bolii și constituie forma limitată, în contrast cu stadiile mai avansate care prezintă asociat vasculită sistemică și constituie forma generalizată. Fenotipul limitat este adesea mai recurent și mai refractar și afectează populația mai tânără de sex feminin. Forma generalizată include de obicei afectarea renală și/sau pulmonară, iar simptomele sistemice precum febra, astenia, anorexia sau pierderea în greutate sunt cele mai frecvente. În timpul evoluției bolii este posibilă transformarea de la forma limitată la forma generalizată și invers.

Examinarea microscopică a pieselor biopsice recoltate de la nivelul regiunii sinonazale și stabilirea unui diagnostic histopatologic de granulomatoză cu poliangeită este de cele mai multe ori dificilă în practica curentă. Aspectele microscopice pot fi dominate de un proces inflamator acut sau cronic marcat, ce poate masca structurile vasculare cu leziuni de vasculită. De asemenea, în stadiile incipiente de boala, este posibil să nu se regăsească granuloamele pe preparatele histologice, îngreunând astfel diagnosticul.

Leziunile de vasculită necrotizantă implică structurile vasculare de tip arterial și venos de calibru mic, putând exista aspecte de vasculită acută, granulomatoasă sau în vasculită în stadiul de vindecare prin fibrozare. Leziuni de vasculită în stadiu acut sunt caracterizate prin necroză fibrinoidă a peretelui vascular și infiltrarea acestuia cu granulocite neutrofile. Procesul inflamator și necrotic pot interesa întreaga circumferință a lumenului vascular.

Prezența unui proces inflamator marcat asociat cu ulceratii ale mucoasei de acoperire impune **diagnosticul diferențial** al granulomatozei cu poliangeită cu un proces infecțios și cu limfomul sinonazal. Pentru excluderea unui proces infecțios specific sunt necesare corelații anatomo-clinice și identificarea unui posibil agent infecțios prin culturi microbiologice. În general, infecțiile sinonazale nu asociază manifestări pulmonare sau renale și nici creșterea nivelului seric al autoanticorpilor ANCA, așa cum se întâmplă în cazul granulomatozei cu poliangeită.

III. ABORDĂRI DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN PATOLOGIA SINONAZALĂ RARĂ

Pacienții cu **melanom mucos sinonazal** beneficiază de tratament personalizat stabilit în cadrul unei echipe medicale multidisciplinare. Pilonul de bază al tratamentului, în cazul unei boli localizate, cu sau fără metastaze limfonodulare prezente, este reprezentat de rezecția tumorală completă, cu margini negative histologic. Alegerea tehnicii chirurgicale depinde de localizarea tumorii primare, precum și de capacitatea acesteia de invazie locoregională. Beneficiul postoperator al radioterapiei este neclar, aceasta fiind utilizată fie în scop paliativ, fie cu rol adjuvant, în controlul local al bolii. Chimioterapia este rezervată cazurilor cu boală avansată sau boală metastatică, cu rol paliativ, prezentând un impact limitat al acesteia asupra supraviețuirii. Imunoterapia în asociere cu chimioterapie a fost utilizată în tratamentul cazurilor izolate de melanom mucos, însă eficacitatea acestei combinații ar trebui evaluată pe loturi mult mai mari. Apariția tehnicilor citogenetice deschide noi oportunități terapeutice pentru viitor.

Tratamentul **neuroblastomului olfactiv** constă în rezecția tumorală chirurgicală, pe cale endoscopică, asociată cu radio- și chimioterapie. Chirurgia endoscopică endonazală este cel mai

frecvent recomandată și utilizată, datorită faptului că există un control local eficient, precum și o rată a morbidității reduse.

Tratamentul chirurgical este completat cu ședințe de radioterapie, pentru reducerea în timp a toxicității cerebrale și oculare, precum și cu chimioterapie neoadjuvantă, care poate îmbunătăți managementul chirurgical prin reducerea dimensiunii tumorii și a complicațiilor acesteia.

Apariția recidivelor locoregionale la mare distanță de timp față de tumora inițială, impune supravegherea pacienților cu neuroblastom olfactiv pe o perioadă îndelungată de timp. De asemenea, se recomandă includerea PET-CT în protocolul de monitorizare a pacienților cu neuroblastom olfactiv, din cauza riscului de apariție a metastazelor la distanță.

Există câteva studii din trecut care recomandă utilizarea curelor de radioterapie pentru pacienții cu **sarcom Ewing**, în special pentru cazurile cu rezecție suboptimală, dar până în prezent nu sunt cunoscute suficiente dovezi de îmbunătățire a ratei de supraviețuire la utilizarea radioterapiei adjuvante.

Studiile actuale raportează utilitatea chimioterapiei și tratamentului chirurgical ca prima linie și asocierea curelor de radioterapie postoperator, doar în cazul tumorilor de dimensiuni mai mari de 10 cm. De asemenea, se impune urmărirea periodică a pacienților cu sarcom Ewing, la 3 luni, în primul an de la diagnostic, apoi la 6 luni în al doilea an și ulterior anual. Toate cazurile de sarcom Ewing se discută în cadrul unei comisii oncologice multidisciplinare, iar planul de urmărire poate fi individualizat în funcție de agresivitatea tumorii și de statusul pacientului.

Deoarece nu există o recomandare specifică cu privire la managementul tumorilor neuroendocrine, opțiunile de tratament sunt extrapolate de la nivelul **tumorilor neuroendocrine** cu origine pulmonară. În mod tradițional, tratamentul tumorilor neuroendocrine sinonazale este reprezentat de rezecția chirurgicală, urmată de radioterapie și apoi chimioterapie în cazul tumorilor rezecabile, respectiv de radio- și chimioterapie concomitentă pentru tumorile nerezecabile. Fitzek și colaboratorii au raportat rezultate bune la o serie de pacienți tratați cu doua cicluri inițiale de cisplatină și etoposidă. De asemenea, pacienții responsivi la radioterapie cu fotoni/protoni au urmat și două cicluri de etoposidă și cisplatină, în timp ce pacienții neresponsivi au suferit doar rezecție chirurgicală urmată de radiații postoperatorii fotoni/protoni. Când ganglionii limfatici cervicali sunt pozitivi este indicată disecția gâtului și dat fiind sistemul de drenaj limfatic retrofaringian și parafaringian este indicată radiația acestei zone.

În ceea ce privește tratamentul **granulomatozei cu poliangită**, s-a demonstrat faptul că glucocorticoizii combinați cu ciclofosamidă obțin remisie la majoritatea pacienților. De asemenea, unele studii raportează obținerea remisiei complete după utilizarea combinației de metotrexat și glucocorticoizi. Un studiu randomizat a susținut avantajele ciclosporinei după inducerea remisiei. Literatura de specialitate arată un oarecare succes în inducerea remisiei cu utilizarea agenților imunosupresori precum rituximab, infliximab și 15-deoxispergualin.

PARTEA SPECIALĂ

V. PATOLOGII SINONAZALE RARE DIAGNOSTICATE ÎN PARTEA DE VEST A ȚĂRII

V.1. GRUPUL DE STUDIU, CRITERII DE INCLUDERE ȘI DE EXCLUDERE

Studiul este unul retrospectiv, cu extindere cronologică pe o perioadă de 7 ani, respectiv ianuarie 2016 - decembrie 2022 și include patologii rare dezvoltate în regiunea sinonazală și diagnosticate în cadrul Serviciului de Patologie I al Spitalului Clinic Municipal de Urgență Timișoara. Toate piesele biopsice sunt recoltate în cadrul Clinicii de Oto-Rino-Laringologie din cadrul aceluiași spital, în perioada precizată. Cazurile sunt identificate cu ajutorul registrelor de recepție a specimenului de la Serviciul de Patologie și sunt integrate în contextul clinic folosind baza de date informatică a SCMUT.

V.3. REZULTATE

V.3.1. MELANOM MUCOS SINONAZAL

Noua cazuri de melanom mucos sinonazal primar au fost incluse în studiu.

Toți pacienții din lotul selectat se află în decadele 5-7 de viață, vârsta medie la diagnostic fiind de 67.77. Incidența între sexe este aproximativ egală, cu o pondere ușor crescută pentru sexul masculin, 55.55% (5 pacienți), față de sexul feminin, 44.45% (4 pacienți). Dintre aceștia majoritatea sunt fumători, respectiv un procent de 77.77% (7 pacienți), iar unul declară consum ocazional de alcool (cazul nr. 6).

Analizând topografia leziunilor se constată că majoritatea melanoamelor sinonazale se dezvoltă unilateral (88.88), la nivelul fosei nazale drepte sau stângi, câte 4 cazuri (respectiv 44.44% pentru fiecare fosă nazală). Un singur caz, prezintă localizare bilaterală a leziunii, însoțită și de interesarea sinusului sfenoid drept, sinusului frontal și a orbitei.

Din examenul histopatologic al pieselor biopsice se observă că toate melanoamele mucoase sinonazale prezintă același subtip celular, respectiv toate sunt melanoame cu celule epitelioide. Prezența pigmentului melanic s-a constatat în 6 cazuri (66.66%), acestea au cantitate minimă, moderată sau marcată de melanină dispusă intracitoplasmatic, în timp ce 3 cazuri (33.4%) sunt melanoame acrome. Toate tumorile prezintă o activitate mitotică crescută, cu indice mitotic de peste 5%, cu o medie de 12 mitoze/10 câmpuri microscopice la obiectiv de 40x.

Profilul imunohistochimic a fost necesar la 5 cazuri. Celelalte 4 cazuri nu au necesitat reacții imunohistochimice datorită prezenței pigmentului melanic.

Din lotul selectat prezentăm două cazuri particulare, respectiv cazul nr. 6 și cazul nr. 7. Cazul nr. 6 este o pacientă în vârstă de 58 de ani care se prezintă cu obstrucție nazală unilaterală dreaptă, cu istoric de aproximativ șase luni, cu episoade multiple de epistaxis bilateral, motiv pentru care se decide internarea. Din anamneza pacientei aflăm că se află sub tratament antihipertensiv și prezintă antecedente heredocolaterale de boală cardiacă. Afirmativ, pacienta nu fumează și consumă alcool ocazional.

Rinoscopia anterioară care relevă la nivelul fosei nazale drepte o masă tumorală vegetativă, cu suprafața netedă, nedureroasă, care sângerează spontan și la palpare. Sub anestezie generală se efectuează excizia tumorii, iar piesa este trimisă spre Serviciul de Anatomie Patologică.

Pe baza aspectelor morfologice din colorația hematoxilină-eozină și a profilului imunohistochimic, se elaborează diagnosticul de melanom mucos nazal acrom cu celule epitelioide. Pacienta este îndrumată spre serviciul de oncologie, dar refuză tratamentul oncologic.

La doi ani de la intervenția chirurgicală, în martie 2019, se prezintă cu o masă tumorală sângerândă, care ocupa treimea posterioară și mijlocie a fosei nazale drepte, cu infiltrarea treimii superioare a septului nazal, examenul microscopic confirmând recidiva tumorală.

Cazul nr. 7 este un pacient de sex masculin, în vârstă de 66 de ani, care se prezintă în Serviciul ORL al Spitalului Municipal de Urgență Timișoara, cu recidivă tumorală de melanom mucos nazal la aproximativ un an de la intervenția chirurgicală efectuată într-un serviciu de specialitate din Cluj. Pacientul se prezintă cu o masă tumorală nazo-orbito-sfenoidală sângerândă și acoperită de secreții mucopurulente, asociată cu adenopatie submandibulară. Se efectuează rezecția tumorii în bloc cu globul ocular, excizia mucoasei sinusale frontale și sfenoidale drepte și a grăsimii suborbitare, precum și evidarea lojei submandibulare drepte și a lanțului ganglionar jugal posterior. Postoperator nu sunt prezente complicații majore.

Piese excizate sunt examinate microscopic în colorația uzuală care evidențiază un melanom cu celule epitelioide cu depunere marcată de pigment melanic. Tumora invadează mucoasa nazală, sinusul sfenoid, sinusul frontal, grăsimea periorbitară și unghiul intern și extern al globului ocular, fără invazia globului ocular și fără metastaze limfonodulare. Excizia chirurgicală s-a realizat în țesut indemn. Pacientul este în prezent sub urmărire oncologică.

V.3.2. NEUROBLASTOMUL OLFACTIV

Un pacient de sex masculin, în vârstă de 45 de ani se internează pe secția ORL cu epistaxis unilateral, la nivelul fosei nazale drepte. Primește inițial tratament conservator cu Merocel, tampon nazal anterior, însă în câteva zile se reîntoarce cu simptomatologie recurentă. La examenul endoscopic se relevă o masă tumorală unică, netedă, localizată la nivelul fosei nazale drepte.

Se efectuează CT de cap și gât. Examenul CT identifică o masă tisulară heterogenă, cu hiperdensitate nativ, care umple întreaga cavitate nazală dreaptă, cu erodare și remodelare osoasă și cu vizualizare parțială a proceselor turbinate inferioare drepte. Aspectul CT nativ nu este sugestiv pentru încadrare lezională, intrând în discuție papilomul invertit, polipul sinonazal și adenocarcinomul. La nivelul sinusului maxilar drept se observa creșterea densității tisulare și conținut fluid și parafluid.

Ulterior se efectuează și examen CT și RMN abdominal și toracic, fără a se evidenția prezența de metastaze la distanță. Pacientul a fost încadrat conform sistemului de stadializare Kadis, tumora fiind localizată la nivelul fosei nazale, fără extensie intracraniană sau eroziune la nivelul plăcii cribiforme.

Se decide intervenție pe cale endoscopică, cu excizie tumorală cu margini negative, urmată de antrostomă maxilară dreaptă și aplicare de tampon Merocel pentru 48 de ore. Pentru a se evita apariția infecțiilor postoperatorii, se utilizează antibioterapie cu scop profilactic, pentru 72 de ore, începând cu ziua intervenției chirurgicale. Nu se identifică nici o complicație majoră și pacientul este externat la mai puțin de 7 zile postoperator.

După extirparea chirurgicală endoscopică a tumorii și confirmarea diagnosticului prin examenul anatomopatologic, pacientul este îndrumat spre radioterapie, efectuează 33 de ședințe de radioterapie (DT = 50 Gy/fr/38 zile) la nivelul fosei nazale drepte. Radioterapia a fost bine tolerată.

Monitorizarea pacientului se efectuează în secțiile de oncologie și radioterapie, prin examinarea imagistică postoperatorie la nivelul capului și gâtului. Nu sunt identificate recidive tumorale. Monitorizarea ORL este programată la fiecare 3 luni în primul an postoperator, cu efectuare de endoscopie nazală, apoi la fiecare 6 luni în al doilea și al treilea an și ulterior anual, fără a se identifica recidivă sau simptomatologie specifică.

În al cincilea an de la diagnosticul inițial, pacientul acuză dureri osoase lombosacrale și humerale. Examinarea CT și RMN indică multiple leziuni osteolitice diseminate la nivelul corpurilor vertebrale C6, C7, C8, T7 și T11 (cu dimensiuni de până în 16 mm), precum și la nivelul arcadelor costale și bazinului osos, având dimensiuni de 11 cm, situate la nivelul aripilor iliace drepte, cu extensie în mușchiul iliac drept, precum și o leziune de 10 mm la nivelul aripilor iliace stângi. Scanarea CT de cap și gât identifică îngroșarea circumferențială marcată a mucoasei sinusului maxilar drept și sinusuri paranazale normal aerate. Leziunile osoase identificate imagistic ridică suspiciunea unui mielom multiplu, intrând în discuție și diseminarea la distanță al neuroblastomului olfactiv din antecedentele pacientului.

Se efectuează biopsie incizională din mucoasa sinusului maxilar sub anestezie locală, apoi pacientul este trimis la consult hematologic și programat pentru tomografie computerizată cu emisie de pozitroni (PET-CT) și pentru biopsie osoasă.

Biopsia mucoasei sinusale evidențiază îngroșarea epiteliului de acoperire și edem la nivelul laminei propria, asociat cu infiltrat inflamator cronic dispus difuz, precum și absența celulelor tumorale.

PET-CT-ul pune în evidență metabolismul activat al unei mase tumorale situată în aripa iliacă dreaptă, cu dimensiuni de 10/7.5 cm, care invadează structurile endo- și exopelvine învecinate. Țesutul tumoral prezintă captare neomogenă a FDG. Se evidențiază și alte leziuni osteolitice captatoare de FDG, având progresie invazivă și dimensională comparativ cu scanarea CT efectuată cu o săptămână anterior.

Biopsia măduvei osoase pune în evidență un blocaj medular de fier, cu hiperplazia moderată a plasmocitelor și afectarea a 4,5% din elementele celulare nucleate. Se stabilește diagnosticul de gammapatie monoclonală de etiologie nespecificată, de tip IgG cu lanțuri lambda, pe baza numărului total de celule sangvine, asociat cu datele de la electroforeza proteică, electroforeza serică, imunocuantificarea și biopsia măduvei osoase.

Ulterior este prelevată biopsie osoasă din leziunea iliacă, cu confirmarea diagnosticul de mielom multiplu de tip IgG cu lanțuri kappa, pe baza profilului imunohistochimic.

Boala este clasificată în stadiul III conform Sistemului Internațional de Stadializare (R2-ISS) pentru supraviețuirea globală a mielomului multiplu. Pacientul are tratament hematologic cu daratumumab, bortezomib, talidomidă, dexametazonă și bifosfonat, iar durerea osoasă este ameliorată. În prezent pacientul este în stadiul de urmărire.

V.3.3. SARCOMUL EWING

Pacient de sex masculin, în vârstă de 21 de ani, se prezintă în anul 2009 la Clinica ORL cu obstrucție nazală unilaterală și episoade repetate de epistaxis. La endoscopia nazală se decelează o masă tumorală marcat vascularizată situată în fosa nazală stângă, la nivelul peretelui lateral. Sub anestezie locală se prelevă un fragment biopsic, care se examinează microscopic.

Pe baza examenului histopatologic și a profilului imunohistochimic se stabilește diagnosticul de hemangiopericitom de tip sinonazal și se recomandă monitorizarea cazului.

La aproximativ 7 ani de la diagnosticul inițial, pacientul se prezintă acuzând obstrucție nazală pe partea stângă, cu respirație de tip oral, rinoree purulentă și cefalee. Rinoscopia relevă prezența unei formațiuni tumorale cu vascularizație accentuată, care obstruează în totalitate fosa nazală stângă. Se decide intervenție chirurgicală sub anestezie generală și se practică maxilectomie medială. Examenul microscopic în colorația uzuală relevă la nivelul sinusul maxilar stâng și a peretelui nazal stâng, o proliferare tumorală cu morfologie încadrată în categoria de tumori mici, rotunde. Investigațiile imunohistochimice efectuate indică reacție pozitivă pentru markeri ce susțin sarcomul Ewing.

V.3.4. CARCINOMUL NEUROENDOCRIN SINONAZAL

În anul 2023, se adresează Clinicii ORL o pacienta în vârstă de 87 de ani, acuzând obstrucție nazală stângă și episoade repetate de rinoragie, în ultimele șase luni. Se efectuează rinoscopie anterioară și endoscopie nazală și se identifică o formațiune pseudotumorală, localizată la nivelul fosei nazale stângi, cu extensie spre sinusul maxilar stâng, sângerândă la palparea cu stiletul butonat.

Se practică biopsia excizională a formațiunii tumorale, etmoidectomie stângă și tamponament nazal stâng. Examenul microscopic al piesei excizate și profilul imunohistochimic este corespunzător carcinoamelor neuroendocrine.

V.3.5. GRANULOMATOZA CU POLIANGEITĂ

Lotul selectat pentru studiu cuprinde doi pacienți cu granulomatoză cu poliangeită. Primul caz este reprezentat de un pacient de sex masculin, în vârstă de 64 de ani, care se internează în Clinica ORL cu următoarele simptome: tumefacție marcată la nivelul piramidei

nazale, dureri medio-faciale și craniene difuze, de intensitate crescută, obstrucție nazală bilaterală cronică, rinoree muco-purulentă și episoade repetate de epistaxis.

Examenul clinic decelează semnele unei inflamații acute, respectiv tumefacția ariei sinonazale și medio-faciale, tegumente îngroșate, hiperemice, dureroase spontan și la palpare. Nu se identifică adenopatii laterocervicale la palpare.

Endoscopia nazală relevă prezența unei ulceratii la nivelul feței laterale drepte a septului nazal, microulcerații ale cornetelor nazale inferioare, bilateral, cruste muco-purulente galben-verzui aderente de mucoasa nazală, care la desprindere lasă o zonă sângerândă și cavum liber.

Rezultatul histopatologic, asociat cu analizele biologice și imunologice, precum și cu datele furnizate de consultul reumatologic și nefrologic, susțin diagnosticul de granulomatoză cu poliangită sistemică cu anticorpi ANCA pozitivi. Pacientul a urmat tratament specific cu antibioterapie și corticoterapie și în prezent se află în monitorizare nefrologică și ORL.

Al doilea caz de granulomatoză cu poliangită este al unei paciente în vârstă de 43 de ani. Din istoricul medical se decelează o multitudine de afecțiuni.

Având în vedere afectarea rinichilor prin leziunile de glomerulonefrită cronică, pacienta este tratată în secția de nefrologie cu terapie multimodală, respectiv corticoterapie (prednison) și antibioterapie (ciclofosamidă). Afectarea renală se declară în remisie sub tratament specific.

Endoscopia nazală evidențiază absența cartilajului septal, cu constituirea unei cavități nazale unicamerale, cu mucoasă atrofică, sângerândă la manipulare, acoperită de cruste. Asociat se observă diminuarea marcată a cornetului nazal inferior și mediu și prezența de cruste cenușii-murdare la nivelul rinofaringelui. Aspectele histopatologice au susținut diagnosticul de granulomatoză cu poliangită.

V.4. DISCUȚII

Depistarea și diagnosticul tumorilor rare ale tractului sinonazal reprezintă o provocare, necesitând coroborarea tuturor datelor în cadrul unei echipe multidisciplinare formate din clinician ORL-ist, radioimagist și anatomo-patolog, care să evalueze diferitele manifestări ale bolii, de la simptomatologia clinică, la aspectele imagistice și la morfologia celulelor.

Melanomul mucos sinonazal reprezintă o entitate distinctă de melanomul cutanat, având etiologie, incidență, prognostic și tratament diferit de acesta. În țara noastră, incidența sa este în continuă creștere, datorită predispoziției genetice, dar și din cauza lipsei de prevenție.

Melanomul primar al mucoasei sinonazale constituie o tumoră rară, a cărei etiopatogenie nu este pe deplin cunoscută. Este asociat cu un prognostic, cu rată mare de recurență și un risc ridicat de metastază, rata de supraviețuire globală la 5 ani nu depășește 40%. Vârsta medie de prezentare pentru SNMM este de 65 de ani, afectând ușor mai mulți bărbați decât femei, cu un raport 3:2 între sexe. Nu au fost identificați factori de risc, deși fumatul și expunerea profesională la formaldehidă au fost sugerate ca factori de risc pentru transformarea malignă. De asemenea, a fost sugerată o conexiune cu papilloma virusul uman și virusul herpetic, care nu a putut fi însă confirmată.

Din punct de vedere clinic, cea mai frecventă localizare este peretele nazal lateral și septul nazal, dar melanomul mucoasei poate implica și sinusurile paranazale cu predominanță pe sinusul maxilar urmat de sinusul etmoid, frontal și sinusurile sfenoidale. Pacienții prezintă simptome nespecifice, respectiv obstrucție nazală, durere facială, epiforă, epistaxis și în cazuri avansate, deformări faciale și adenopatii locoregionale.

Endoscopia nazală permite evaluarea topografică a tumorii, aprecierea dimensiunii și aspectului acesteia, precum și o evaluare a extensiei tumorale. În unele cazuri, datorită extensiei tumorale marcate, este greu de precizat punctul exact de plecare.

Din punct de vedere histologic, melanoamele acrome sunt greu de diagnosticat și prezintă un prognostic mai prost în comparație cu leziunile pigmentate, indiferent de subtipul celular. Aproximativ 40% dintre melanoamele mucoase sunt acrome. Lipsa pigmentului melanic și gradul histologic înalt pun probleme de diagnostic diferențial și necesită studii imunohistochemice. Pentru aceste cazuri, pozitivarea markerilor melanocitari, asociată cu imuno reacție negativă pentru markerii epiteliali și mezenchimali, tranșează diagnosticul.

Aproximativ 50% dintre pacienți prezintă recidivă locală datorită invaziei vasculare, a rețelei limfatice bogate de la acest nivel și caracterului multifocal al leziunilor, iar prognosticul general este extrem de nefavorabil. Monolidis & Donald au raportat într-un studiu efectuat pe 962 de pacienți, o rată medie de supraviețuire la trei ani de 39.2% și la cinci ani de 17.1%. În literatură, metastazele hepatice, pulmonare, osoase și cerebrale, sunt observate în aproximativ 50% din cazuri, în timp ce metastazele limfonodulare se găsesc la aproximativ la 20-40% pacienți. Dacă metastaza este unică și extirpată complet, rata de supraviețuire se prelungeste.

Tratamentul melanomului mucos sinonazal este personalizat și se stabilește în cadrul unei echipe multidisciplinare care include și medicul oncolog. Pilonul de bază al tratamentului pentru boala localizată, cu sau fără metastaze limfoganglionare este rezecția completă a tumorii, cu margini negative histologic. Alegerea tehnicii chirurgicale depinde de localizarea tumorii și gradul de extindere al acesteia. În ciuda tratamentului chirurgical, recidivele locale sunt foarte frecvente.

Studiile din ultimele decade evidențiază eficacitatea utilizării imunoterapiei, în combinație cu chimioterapia, în tratamentul cazurilor izolate de melanom mucos sinonazal, însă eficiența acestei combinații ar trebui evaluată pe loturi mai mari de pacienți. Apariția tehnicilor citogenetice deschide noi oportunități terapeutice pentru viitor.

Altă tumoră rară a regiunii sinonazale este reprezentată de **neuroblastomul olfactiv**, descris pentru prima dată în literatura de specialitate în anul 1924 și având etiopatogenie necunoscută până în prezent. Cu o simptomatologie dominată de semne nespecifice, standardul de aur al diagnosticului rămâne biopsia, urmată de examinare microscopică.

Încadrat din punct de vedere morfologic în marea categorie a tumorilor cu celule mici, rotunde, diagnosticul de certitudine se bazează pe pozitivarea reacțiilor imunohistochemice pentru proteina S100, Bcl2, PGP9.5 și markerii de origine neuroendocrină, în asocieri cu imunoreacție negativă pentru markerii de origine epitelială, musculară, melanocitară și limfoidă.

Pe baza experienței noastre, considerăm că abordul endonazal realizează o rezecție completă pentru leziunile de dimensiuni mici și localizate, atunci când nu este necesară reconstrucția, cu condiția ca rezecția să aibă margini negative. Deoarece în momentul diagnosticului, pacientul se afla în stadiul cNOM0, s-a decis că nu este necesară o disecție a gâtului. De asemenea, excizia endonazală a permis recuperarea rapidă și revenirea la activitățile zilnice, îmbunătățind calitatea vieții.

Lipsa de experiență datorită în mod firesc unei frecvențe extrem de scăzute a acestei patologii, împiedică posibilitatea de a clasifica factorii de prognostic și de a efectua protocoale specifice de tratament. Au fost propuse mai multe sisteme de stadializare. Cel mai utilizat este cel propus de Kadish în anul 1976 și modificat în 1993. În prezent, se aplică sistemul de stadializare TNM elaborat de către AJCC pe baza versiunii modificate de Dulguerov.

Tratamentul clasic recomandat pentru neuroblastomul olfactiv constă în rezecția chirurgicală endoscopică asociată cu radio- și chimioterapia. Chirurgia endoscopică endonazală este de preferat datorită controlului local eficient și morbidității reduse. În centrul nostru, luăm în considerare și folosim abordul deschis atunci când există o tumoră extinsă cu afectare intracraniană sau când este nevoie de un lambou pericranian pentru reconstrucție.

Tratamentului chirurgical este completat cu tehnici de radioterapie mai noi, menite să reducă în timp toxicitatea cerebrală și oculară. Chimioterapia neoadjuvantă poate îmbunătăți managementul chirurgical prin reducerea dimensiunii tumorii și a complicațiilor acesteia.

Carcinomul neuroendocrin este o tumoră extrem de rar localizată la nivelul cavității sinonazale, iar gradul de diferențiere reprezintă principalul factor de prognostic. Astfel, carcinoamele neuroendocrine bine și moderat diferențiate au rată de metastazare la distanță mai scăzute și supraviețuire mai bună (supraviețuirea specifică bolii la 5 ani de aproximativ 70%), în comparație cu carcinoamele neuroendocrine slab diferențiate (aproximativ 40%). Acestea din urmă sunt tumori agresive, cu creștere rapidă, cu tendință crescută de recidivă locală și diseminare la distanță. De asemenea, din punct de vedere imunohistochimic, tumorile slab diferențiate își pot pierde expresia pentru markerii neuroendocrini. Diagnosticul diferențial cu alte tumori slab diferențiate, cu localizare primară sinonazală, precum și diagnosticul

diferențial cu metastazele, este dificil de realizat, însă esențial în conduita terapeutică ulterioară. De aceea diagnosticul histopatologic de certitudine și evaluarea imunohistochimică a acestor tumori impune folosirea unui panel extins de markeri imunohistochimici.

Numărul limitat de cazuri publicate până în prezent, precum și dificultățile legate de elaborarea unui diagnostic de certitudine prompt, împiedică evaluarea strategiei de tratament ideale și reprezintă o provocare medicală pentru echipa multidisciplinară. Factorul de prognostic nefavorabil este reprezentat de prezența extensiei locoregionale, cel mai frecvent în regiunea orbitală și oasele cutiei craniene. Chirurgia urmată de radioterapie adjuvantă a fost abordarea principală pentru tratarea tumorilor cu celule mici în deceniile trecute, așa cum arată Perez-Ordóñez și colaboratorii în studiile efectuate. Ulterior, tratamentul neoadjuvant cu chimioterapice, urmat de cure de radioterapie a evidențiat rezultate bune, în studiile raportate de Fitzek și Bhattacharyya. Un astfel de protocol de tratament a fost propus și pentru tumorile voluminoase, nerezecabile chirurgical, de către Babin, care a evidențiat un răspuns complet la chimioterapia neoadjuvantă corelat cu o supraviețuire îmbunătățită la trei ani. La pacienții cu tumori avansate, radiochimioterapia adjuvantă combinată prezintă rezultate favorabile și în ceea ce privește rezolvarea simptomelor paraneoplazice, cum ar fi sindromul de secreție inadecvată a hormonului antidiuretic, așa cum a arătat Vasan. Însă Sirsath și Faisal prezintă studii care susțin că intervenția chirurgicală este, de asemenea, o opțiune în managementul tumorilor neuroendocrine cu condiția ca marginile de excizie chirurgicală să fie negative.

Granulomatoza cu poliangieită este o boală sistemică rară, a cărei etiologie rămâne necunoscută. Ea se caracterizează din punct de vedere microscopic prin leziuni de vasculită granulomatoasă prezente la nivelul vaselor de dimensiuni mici și mijlocii, orice organ putând fi afectat, dar cel mai adesea tractul respirator superior și rinichii, cea mai frecventă afectare renală fiind glomerulonefrită necrotizantă rapid progresivă. Toți pacienții cu granulomatoză cu poliangieită prezintă anticorpi citoplasmatici anti-neutrofili.

Un diagnostic prompt și un tratament precoce pot reduce morbiditatea și mortalitatea bolii. Până la 85% dintre pacienți prezintă afectarea tractului respirator ca primul semn al bolii, dar pot fi întâlnite diverse manifestări.

VI. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

VI.1. CONCLUZII

- Melanomul mucos sinonazal, neuroblastomul olfactiv, sarcomul Ewing extrascheletal, carcinomul neuroendocrin primar sinonazal și granulomatoza cu poliangieită constituie un grup de leziuni foarte rare întâlnite la nivelul regiunii sinonazale în practica curentă.
- În colorația uzuală melanomul mucos îmbracă orice pattern de creștere, mimând o tumoră slab diferențiată, mai ales în cazurile tumorilor acrome, de tipul carcinomului, sarcomului sau limfomului, iar neuroblastomul olfactiv și sarcomul Ewing prezintă aspecte microscopice care le încadrează în grupa tumorilor cu celule mici rotunde.
- Granulomatoza cu poliangieită poate simula microscopic un proces inflamator infecțios, cu întârzierea diagnosticului și implicit a tratamentului și de aceea studiul histochimic și imunohistochimic este esențial.
- Melanomul mucos sinonazal este pozitiv la markeri melanocitari, iar profilul imunohistochimic complet este constituit din proteina S100, HMB45, Melan A/MART-1, MITF, tirozinază și SOX10.
- Profilul imunohistochimic al neuroblastomului olfactiv include reacție difuză citoplasmatică pentru enolaza neuronal specifică, sinaptofizină, cromogranina A, CD56 (NCAM) și beta-tubulină, precum și reactivitatea variabilă a proteinei S100.
- Sarcomul Ewing prezintă în mod caracteristic imunoreactivitate pentru CD99 (expresie membranară intensă și difuză) și pentru FLI-1 (imunomarcaj citoplasmatic), precum și expresie focală pentru markeri epiteliali, respectiv pentru pancitokeratina AE1/AE3, dar și pentru markeri neuroendocrini: enolaza neuronal specifică, proteina S100, cromogranina, sinaptofizina, CD56 și PGP9.5.

- Granulomatoza cu poliangeită necesită evidențierea infiltratului inflamator cu CD2, CD3, CD20 și CD56, precum și peretele vascular afectat cu CD31, CD34 și colorația histochimică cu impregnare argentică.

VI.2. CONTRIBUȚII PERSONALE

Actuala teză de doctorat și-a propus identificarea și prezentarea celor mai rare leziuni primare apărute în sfera sinonazală. În urma analizei microscopice în colorația standard, s-a constatat că leziunile incluse în studiu prezintă aspecte morfologice superpozabile unei arii extinse de patologii și necesită pentru diagnostic diferențial și diagnostic histopatologic de certitudine, folosirea reacțiilor imunohistochimice. Principalele probleme de diagnostic diferențial în patologia rară sinonazală identificată, se regăsesc în tabelul nr. 6.

Studiul imunohistochimic este limitat în laboratorul de Anatomie-Patologică datorită, pe de o parte costurilor financiare crescute și, pe de alta parte, datorită unei posibile epuizări a materialului biospic. Astfel, am constatat în mod firesc, necesitatea elaborării unui algoritm de evaluare morfologică și imunohistochimică a leziunilor rare ale regiunii sinonazale. Acest algoritm este reprezentat schematic în tabelul nr. 7.

VI.3. CONCLUZII GENERALE

- Leziunile cu localizare primară sinonazală reprezintă o provocare de diagnostic atât pentru medicul clinician cât și pentru medicul anatomo-patolog.
- Datorită configurației anatomice, regiunea sinonazală este greu accesibilă ochiului pacientului și greu abordabilă chirurgical, ceea ce explică o întârziere în diagnosticarea leziunilor de la acest nivel.
- Cele patru leziuni tumorale sunt extrem de agresive, au rată crescută de recurență și sunt frecvent diagnosticate în stadii avansate, iar granulomatoza cu poliangeită este o boală autoimună care progresează rapid spre insuficiență renală și deces.
- Pentru diagnosticul histopatologic de acuratețe al tumorilor rare sinonazale, aspectele morfologice în colorația uzuală hematoxină-eozină, trebuie completate cu reacții imunohistochimice, cu utilizarea unui panel foarte extins de anticorpi.