

Warthin's tumor distribution within the parotid gland. A feasible etiologic source from lymph nodal tissue

G. COLELLA ¹, P. BIONDI ¹, A. ITRO ¹, D. COMPILATO ², G. CAMPISI ²

Aim. Warthin's tumor (WT) is the second commonest parotid gland neoplasm after pleomorphic adenoma (PA). It mainly arises from the lower pole of the superficial parotid lobe (*i.e.*, tail of gland), a site with the greatest distribution of intra-parotid lymph nodes, and its definitive etiopathogenesis is still unclear. The aim of this study was to support the strict topic and etiologic link hypothesised between this tumor and the intraparotid lymph nodes, as being massively present in the tail, by assessing the WT distribution within the parotid gland. **Methods.** Seventy-one WTs excised from 64 patients were compared retrospectively with 134 PAs from 133 patients, as controls. In all sample, staging of parotid gland tumors was defined by sonography and magnetic resonance imaging. Furthermore, tumor localization, size, bilaterality and multifocality were assessed according to radiological, intraoperative and histopathological findings.

Results. WTs were mainly detected in the tail (73%), less in the superficial lobe (23%) and the deep one (4%). WT presented with bilateral and synchronous lesions in 10% of cases vs. 0.75% of controls.

Conclusion. Since the tail has been well known to present the greatest distribution of intraparotid lymph nodes, our clinical findings on WT parotid localization could suggest the possible origin of this tumor from epithelial sali-

¹Department of Oral and Maxillofacial Surgery
Second University of Naples, Naples, Italy
²Department of Oral Sciences, Oral Medicine Unit
University Hospital of Palermo, Palermo, Italy

vary gland ductal inclusions, as being likely entrapped during embryogenesis within the intra-parotid lymph nodes, and could support the hypothesis of a heterotopy in the pathogenesis of WT. However, this suggestive hypothesis based only on clinical and "topographic" data should be confirmed by histopathological studies about the presence of the salivary ductal elements trapped within the intraparotid lymph nodes.

Key words: Adenolymphoma - Parotid gland - Lymphoid tissue.

Warthin's tumor (WT), also called with the older terms of papillary cystadenoma lymphomatosum or cystadenolymphoma, is a benign salivary gland neoplasm that occurs almost exclusively in the parotid gland. It is the second commonest benign tumor, after pleomorphic adenoma (PA), that involves this major salivary gland accounting for about 15% of all epithelial tumors up to 27% of benign, and about 34% of parotid salivary gland ones. Although WT presents a male predilection, affecting principally smokers in the 5th and 6th decades, with a mean age

Received on January 20, 2009.
Accepted for publication on May 12, 2010.

Corresponding author: G. Campisi, Department of Oral Sciences, Oral Medicine Unit, University Hospital of Palermo, via del Vespro 129, 90127 Palermo, Italy.
E-mail: campisi@odonto.unipa.it

of 62 years, in less than 6% of cases it occurs in males before the age of 40 years.¹

The usual clinical presentation of WT is that of a painless, single nodular, slow growing, movable, well-defined, usually 2-4 cm in diameter and completely encapsulated mass that mainly arises in the lower pole of the superficial parotid lobe, also known as the tail of the gland.

Since in this region of the gland there is the highest concentration of lymph nodes with respect to the others,^{2, 3} it has been hypothesized that WT could arise from heterotopic salivary gland tissue, as presenting within parotid lymph nodes;⁴ even if to date the pathogenesis of WT remains still unclear.⁵

We wondered whether in WT we might detect a strict topic link with the intra-parotid lymph nodes distribution. If so, it might be supported the hypothesis of a heterotopy in the pathogenesis of WT. In this study, we retrospectively analysed the frequency of distribution of WT within the parotid gland in comparison to that of PA; furthermore, gender profile, size and the presence of bilateral lesions were assessed.

Materials and methods

A retrospective analysis of 64 patients (53 males and 11 females; median age 56.3 years, range 22-81 years) with WT of the parotid gland who were consecutively diagnosed and treated at our Department between October 1996 to October 2006, was performed. For comparison, a control group of 133 patients (62 males and 71 females; median age 50.2 years, range 20-78 years) with PA of the parotid gland, and treated in the same period of the WT patients was recruited. All patients with WT and PA were treated by the same surgeon (G.C.) using either formal or limited parotidectomy.

The diagnosis of all tumors, including bilateral and multifocal lesions, was based on histopathological examinations of tumor specimens after parotidectomy. In all sample, staging of parotid gland tumors was defined by sonography and magnetic resonance imaging (MRI) of the parotid glands. MRI and

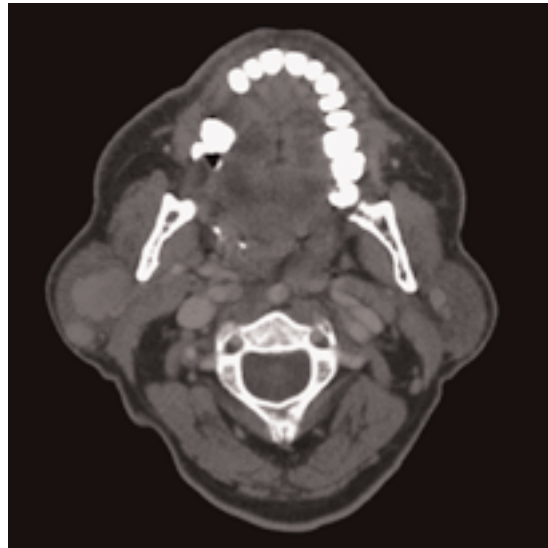


Figure 1.—Multicentric Warthin's tumor of right parotid gland (computed tomography scan).

computed tomography (Figure 1) provided an accurate delineation about the soft tissues, the size and the site of tumor. Tumor distribution, size, bilaterality and multifocality were assessed according to radiological, intraoperative and histopathological findings.

In particular, 71 WTs and 134 PAs were excised from 64 cases and from 133 controls, respectively. WT was bilateral in 7 out of 71 patients (9.8%), while in only one patient with PA was found a bilateral lesion (0.75%). All bilateral tumors were detected synchronously.

The mean diameter of the parotid masses was 2.6 cm (range 1.8-3.8 cm) for WTs and 3.2 cm (range 2.1-4.5 cm) for PAs.

Results

In our study population, PA was the commonest parotid tumor with a PA to WT ratio of 2.1:1. WT presented a relevant higher incidence in the male than in the female population with a M/F ratio of 4.8:1 (53 vs. 11) and 1:1.1 (62 vs. 71) for WT and PA, respectively.

The mean age of patients with PA (50 years) was younger than the mean age of patients with WT (56 years).

TABLE I.—*Distribution of the WT and AP in the parotid salivary gland.*

Site	Localization (N.) of the tumors within the parotid	
	Warthin's tumor	Pleomorphic adenoma
Tail	50	11
Superficial lobe	11	95
Deep lobe	3	1

Fifty WT and 11 PA were revealed in the parotid tail, 11 WT and 95 PA in the superficial lobe, 3 WT and 1 PA in the deep lobe, 7 WT and 7 PA in the superficial lobe and parotid tail, 20 PA in the superficial lobe, deep lobe and parotid tail (Table I).

Discussion

WT is the second most common salivary gland neoplasm of the parotid gland after PA¹ usually affecting men in the 5th and 6th decade with a male to female ratio ranging from 2.6:1 to 10:1.⁵

In the present study the M/F ratio was 4.8:1. The significantly greater tumor incidence in men may be related both to the higher proportion of male smokers and to a likely hormone dependence of the disease. In fact, although the salivary glands are not considered as target organs for steroid hormones and very few studies have handled this argument, the evidence of progesterone receptors in WT may explain a potential role of endocrine factors in the development of the tumor and therefore to justify the higher incidence of the disease among males.⁵

WT is the most common salivary neoplasm to present bilaterally with synchronous or metachronous foci;⁷ about 12% of patients develop multiple tumors and up to 4-14% of cases may be bilateral.⁵ Our results are in agreement with the above mentioned, in fact we found bilateral and synchronous lesions in about 10% of patients with WT vs. 0.75% of control group.

The etiology of WT has been long disputed. Whether it is a true neoplasm or a non-neoplastic developmental abnormality is

unclear, despite several attempts even at the molecular level to settle this question.⁴ A recent research,⁸ by immunohistochemical and molecular studies found in only 1/12 WT examined a locus with allelic imbalance, while the remainder have no evidence of clonal allelic loss; these results supported the hypothesis that WTs are non-neoplastic.

Histologically, WT is composed by epithelial and lymphocytic elements surrounded by a thin capsule, which may be complete or incomplete. The epithelium, that represents the actually neoplastic component, is supported by a fibrovascular stroma containing lymphocytic infiltrates and lymph follicles, that are well organized in germinal centres and mantle zones similar to the distribution of the lymphocytic infiltrations of a lymph node.^{1, 4, 9} The origin of this lymphoid tissue is not clear; it has been supposed that could be that of a lymph node or a cellular response to the neoplastic epithelium or a combination of both. In fact, until today no definitive agreement has been reached regarding WT pathogenesis.¹⁰ Although various theories have been proposed to explain the development of WT, only two have been still taken into account.

According to the hypotheses of the heterotopy¹⁰⁻¹⁴ WT has its origin from heterotopic salivary parenchyma inclusions trapped within intra- and/or para-parotid lymphoid tissue during embryogenesis.⁷ A first explanation of this phenomenon is that, during the embryogenesis, parotid gland, like the other salivary glands, is formed through the growth of a bud of oral epithelium into the underlying mesenchyme, rich of lymphocytic tissue⁷ and the late encapsulation of the parotid gland could explain the occurrence of intra-parotid lymph nodes and heterotopic salivary gland tissue remains entrapped in the parotid lymph nodes. In particular, the epithelial bud grows into an extensively branched system of cords of cells that are first solid but gradually develop a lumen and become ducts.^{15, 16} After starting the ductal epithelial formation, ambient lymph nodes become organized. Due to this imperfect border lamina, heterotopic salivary gland epithelium

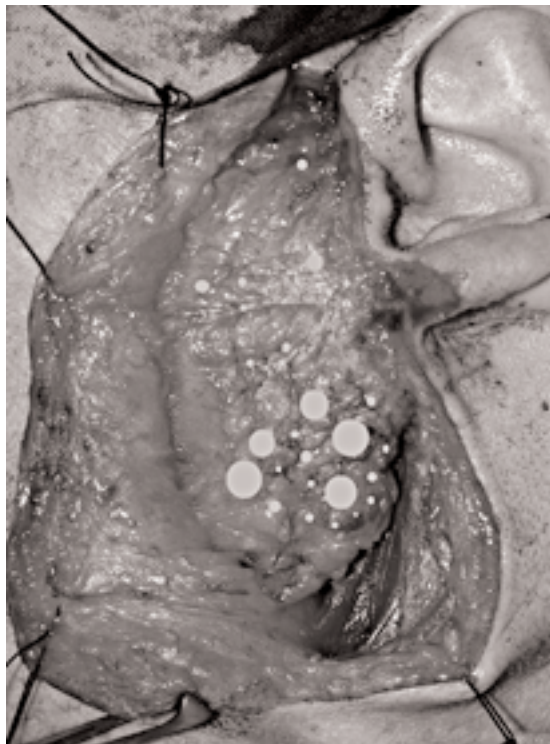


Figure 2.—Distribution of lymph nodes in and around the parotid gland (according to Garatea-Crelgo J *et al.*).⁵

could be included in the parotid lymph nodes previously formed.¹⁶ A second hypothesis, supported by the evidence that other benign and malignant salivary gland neoplasms stimulate a prominent tumor-associated lymphoid proliferation, is that it is a metaplastic process with a secondary lymphoid tissue.² This theory may provide an explanation for the appearance of WT in sites of the parotid gland in which lymph nodes are not commonly present.^{11, 17} However, the demonstration that multicentric and bilateral growth occurs more often with WT than any other salivary gland tumor argues against coincidental intranodal development.¹⁶ On the basis of these considerations it has been concluded that both pathogenetic mechanisms could occur.²

The pathogenetic hypothesis of heterotopy could be supported by the evidence that WT tends to arise in the superficial lobe and in particular in its lower portion (*i.e.*, tail

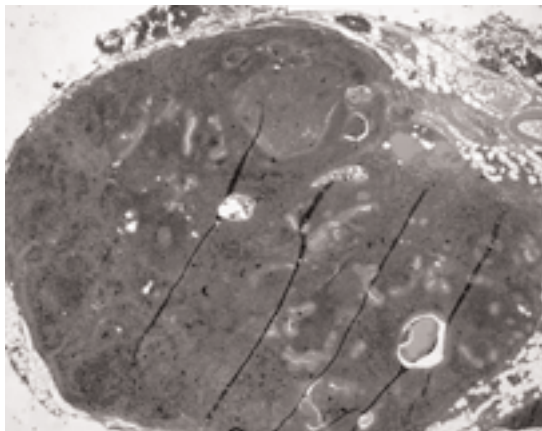


Figure 3.—Warthin tumor arising in a lymph node (hematoxylin/eosin stain, x25).

of the gland), that represents a site with the greatest distribution of intra-parotid lymph nodes. The superficial parotid lobe is the palpable, dominant portion of the gland, usually accounting for approximately 80% of the total gland. The parotid tail is a complex anatomic area and is considered the most inferior portion of the superficial lobe.¹⁷ It is composed of a triangular shaped area of tissue deep to the platysma muscle, posterolateral to the posterior belly of the digastric and antero-lateral to the sternocleidomastoid muscles.¹⁷ Since the parotid tail is not anatomically distinct from the rest of the superficial gland, some authors¹⁷ have defined this region as the inferior 2.0 cm area of the gland. However, many surgeons prefer to consider as parotid tail not only the inferior 2.0 cm area, but the portion of the superficial parotid lobe comprising the entire retromandibular part of the parotid gland inferior to the main trunk of the facial nerve.¹⁷

With regard to the anatomical localization of lymph nodes within the parotid gland, data from literature showed that the site and distribution of these lymphatic structures were remarkably constant, with an higher number of lymph nodes in the superficial lobe than the others and with the parotid tail as the main site in which lymph nodes were present.³ Although the first studies reported an unspecified localization of lymph nodes with-

in the "substance" of the gland, successively it became evident that the superficial lobe and in particular the tail of parotid were the sites in that there was the highest concentration of lymph nodes (Figure 2).

Graham¹⁸ described the finding of nodes confined to the superficial part of the gland. Conley and Arena¹⁹ stated that the gland contained from 20 to 30 lymph follicles and lymph nodes in addition to other lymph nodes in association with the lateral, posterior, deep and inferior portions of the gland and in particular they described an aggregation of lymphatic tissue in the parotid tail.¹⁹ McKean *et al.*¹⁹, in a cadaver study of 20 parotid gland, found 2-22 nodes in the superficial lobe compared with 0-4 in the deep segment. The majority was in the parotid tail. Finally, Garatea-Crelgo *et al.*³ found a number of lymph nodes in the superficial lobe significantly larger than the deep lobe.

In our study, by comparing the parotid distribution of WT with those of the PA, we pointed out a tight correlation between the distribution of WT and that of the equivalent lymphatic structures (Figure 3). The majority of the parotid lymph nodes were in the tail and superficial lobe of the gland as well as WT (73% tail, 23% superficial lobe, 4% deep lobe) and differently from the control group of PA.

These results suggest that epithelial tumor cells of WT might arise from epithelial salivary gland ductal cells remained entrapped in parotid lymph nodes during fetal life.

Conclusions

In conclusion, our data show that WT has a relevant higher incidence in the male than in the female population and it is the most common salivary neoplasm to present bilaterally with synchronous lesions in comparison with PA. Finally, the correlation between WT localization and lymph nodes distribution within the parotid gland, here revealed, could explain the possible origin of WT from epithelial tissue included within the intraparotid lymph nodes, confirming the hypothesis of a heterotopy in the pathogenesis of

WT. However, this suggestive hypothesis based only on clinical and "topographic" data should be confirmed by histopathological studies about the presence of the salivary ductal elements trapped within the intraparotid lymph nodes.

References

1. Ellis GL. Lymphoid lesions of salivary glands: malignant and benign. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:479-85.
2. Yu GY, Ma DQ, Liu XB, Zhang MY, Zhang Q. Local excision of the parotid gland in the treatment of Warthin's tumor. *Br Oral Max Surg* 1998;36:186-9.
3. Garatea-Crelgo J, Gay-Escoda C, Bermejo B, Buenechea-Imaz R. Morphological study of the parotid lymph nodes. *J Craniomaxillofac Surg* 1993;21:207-9.
4. O'Neill ID. New insight into the nature of Warthin's tumor. *J Oral Pathol Med* 2009;38:145-9.
5. Teymoortash A, Krasnewicz Y, Werner JA. Clinical features of cystadenolymphoma (Warthin's tumor) of the parotid gland: A retrospective comparative study of 96 cases. *Oral Oncol* 2006;42:569-73.
6. Warthin AS. Papillary cystoadenoma lymphomatousum: a rare teratoid of the parotid region. *J Cancer Res* 1929;13:116-25.
7. Nagler RM, Laufer D. Synchronous pleomorphic adenomas of the major salivary glands: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:735-7.
8. Arida M, Barnes EL, Hunt JL. Molecular assessment of allelic loss in Warthin Tumors. *Mod Pathol* 2005;18:964-8.
9. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:221-37.
10. Teymoortash A, Schrader C, Shimoda H, Kato S, Werner JA. Evidence of lymphangiogenesis in Warthin's tumor of the parotid gland. *Oral Oncol* 2007;43:614-8.
11. Mandel L, Surattanont F. Bilateral parotid swelling: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:221-37.
12. Sunardhi-Widyaputra S, Van Damme B. Immunohistochemical staining of tenascin in Warthin's tumor and in oncocytoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:325-9.
13. Takezawa K, Jackson C, Gnepp DR, King TC. Molecular characterization of Warthin tumor. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998;85:569-75.
14. Lefor AT, Ord RA. Multiple synchronous bilateral Warthin's tumors of the parotid glands with pleomorphic adenoma. Case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:319-24.
15. Bhaskar SN. *Orban's oral histology and embryology*. 9th ed. St Louis, MO: Mosby; 1980.
16. Maiorano E, Lo Muzio L, Favia G, Piattelli A. Warthin's tumor: a study of 78 cases with emphasis on bilaterality, multifocality and association with other malignancies. *Oral Oncol* 2002;38:35-40.
17. Hamilton BE, Salzman KL, Wiggins RH 3rd, Harnsberger HR. Earring lesions of the parotid tail. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:1757-64.
18. Graham JW. Metastatic cancer in the parotid lymph nodes. *Med J Aust* 1965;2:8-12.
19. McKean ME, Lee K, McGregor IA. The distribution of lymph nodes in and around the parotid gland: an anatomical study. *Br J Plast Surg* 1985;38:1-5.

Distribuzione del tumore di Warthin nella ghiandola parotide. Probabile legame etiologico con il tessuto linfonodale

Il tumore di Warthin (TW), anche conosciuto come cistoadenoma papillare linfomatoso o cistoadenolinfoma, è una neoplasia benigna della ghiandola salivare che colpisce quasi esclusivamente delle ghiandole parotidi. È il secondo tumore benigno più comune che coinvolge questa ghiandola salivare, dopo l'adenoma pleomorfo (AP), costituendo circa il 15% di tutti i tumori epiteliali e fino al 27% dei tumori benigni, e circa il 34% dei tumori della ghiandola parotide. Il TW presenta una predilezione per gli uomini, e colpisce principalmente i fumatori nella quinta e sesta decade di vita con una età media di 62 anni; in meno del 6% dei casi colpisce i pazienti di sesso maschile prima dei 40 anni¹. La presentazione clinica tipica del TW è quella di una massa indolore, nodulare, singola, a lenta crescita, mobile, ben definita, generalmente di 2-4 cm di diametro e completamente incapsulata che sorge principalmente nel lobo superficiale, anche conosciuto come coda della ghiandola. Poiché in questa regione della ghiandola vi è la maggiore concentrazione di linfonodi rispetto alle altre^{2,3}, è stato ipotizzato che il TW potrebbe originare da tessuto salivare ghiandolare eterotopico, presente all'interno di linfonodi parotidici⁴; tuttavia, sino a oggi la patogenesi del TW rimane ancora sconosciuta⁵. L'obiettivo di questo lavoro sarà quello di valutare l'eventuale correlazione tra il TW e la distribuzione linfonodale intra-parotide. Se questa associazione venisse confermata, si potrebbe supportare l'ipotesi di una eterotopia nella patogenesi del TW. In questo studio sono state analizzate, retrospettivamente, la frequenza della distribuzione del TW nella parotide in confronto alla stessa del AP; inoltre, è valutata la correlazione con il sesso, la dimensione e la presenza di lesioni bilaterali.

Materiali e metodi

È stata effettuata un'analisi retrospettiva di 64 pazienti (53 di sesso maschile e 11 di sesso femminile; età media 56,3 anni, range 22-81 anni) con TW della ghiandola parotide, consecutivamente diagnosticati e trattati presso il nostro Dipartimento tra l'ottobre 1996 e l'ottobre 2006. Come confronto, è stato selezionato un gruppo controllo di 133 pazienti (62 di sesso maschile e 71 di sesso femminile; età media 50,2 anni, range 20-78 anni) con AP della ghiandola parotide trattati nello stesso periodo dei pazienti con TW. Tutti i pazienti con TW e AP sono stati trattati dallo stesso chirurgo (G.C.) utilizzando sia una parotidectomia formale che una limitata. La diagnosi di tutti i tumori, incluse le lesioni bilaterali e multifocali, si è basata sull'esame istopatologico dei campioni tumo-

rali ottenuti dopo parotidectomia. In tutti i campioni, lo staging dei tumori della ghiandola parotide è stato definito mediante immagini ecografiche e risonanza magnetica (*magnetic resonance imaging*, MRI). La MRI e la tomografia computerizzata (Figura 1) hanno permesso un'accurata delimitazione dei tessuti molli, delle dimensioni e del sito del tumore. La distribuzione, la dimensione, la bilateralità e multifocalità del tumore sono state stabilite in accordo ai risultati radiologici, intraoperatori e istopatologici.

In particolare, sono stati asportati 71 TW e 134 AP, rispettivamente, dai 64 casi e dai 133 controlli. Il TW è stato riscontrato bilateralmente in 7 dei 64 pazienti (9,8%), mentre in un solo paziente con AP è stata trovata una lesione bilaterale (0,75%). Tutti i tumori bilaterali si sono presentati in modo sincrono. Il diametro medio delle masse parotidiche è stato di 2,6 cm (range 1,8-3,8 cm) per il TW e di 3,2 cm (range 2,1-4,5 cm) per l'AP.

Risultati

Nella nostra popolazione studio, l'AP è stato il tumore più comune della parotide con un rapporto AP/TW di 2,1:1. Il TW ha presentato una più alta incidenza negli uomini rispetto alle donne con un rapporto M/F di 4,8:1 (53 vs. 11) e 1:1,1 (62 vs. 71), rispettivamente, per il TW e l'AP. L'età media dei pazienti con AP (50 anni) è risultata inferiore rispetto a quelli con TW (56 anni). Sono stati rilevati 50 TW e 11 AP nella coda della parotide, 11 TW e 95 AP nel lobo superficiale, 3 TW e 1 AP nel lobo profondo, 7 TW e 7 AP nel lobo superficiale e nella coda, 20 AP nel lobo superficiale, nel lobo profondo e nella coda parotide (Tabella I).

Discussione

Il TW è la seconda neoplasia più comune della ghiandola parotide dopo l'AP¹ che colpisce gli uomini nella quinta e sesta decade con un rapporto maschi/femmine compreso in un range da 2,6:1 a 10:1⁵. Nel presente studio il rapporto M/F è stato di 4,8:1. La significativa maggiore incidenza del tumore negli uomini potrebbe essere correlata sia alla maggiore proporzione di maschi fumatori che ad una probabile dipendenza ormonale della malattia. Infatti, nonostante le ghiandole salivari non siano considerate come organo bersaglio degli ormoni steroidei e pochi studi abbiano toccato questo argomento, l'evidenza di recettori del progesterone nel TW potrebbe spiegare un potenziale ruolo di fattori endocrini nello sviluppo del tumore e dunque giustificare l'al-

ta incidenza della malattia tra i maschi⁵. Il TW è la neoplasia salivare più comune che si presenta bilateralmente con foci sincroni o metacroni⁷; circa il 12% dei pazienti sviluppano tumori multipli che nel 4-14% dei casi possono essere bilaterali⁵. I nostri risultati sono in accordo con quanto menzionato, infatti lesioni bilaterali e sincrone sono riscontrate in circa il 10% dei pazienti con TW vs. 0,75% dei controlli. L'eziologia del TW è stata discussa a lungo. Se si tratta di una neoplasia vera o di una anomalia di sviluppo non-neoplastica ancora non è chiaro, nonostante i numerosi tentativi a livello molecolare di risolvere questa questione⁴. Una recente ricerca⁸, basata su studi immunohistochimici e molecolari ha riscontrato un locus con sbilanciamento allelico in solo 1/12 dei TW esaminati, mentre i rimanenti non avevano evidenza di perdita clonale allelica; questi risultati hanno supportato l'ipotesi che il TW sia una lesione non neoplastica. Istologicamente il TW è composto da elementi epiteliali e linfocitari circondati da una sottile capsula, la quale può essere completa o incompleta. L'epitelio è supportato da uno stroma fibrovascolare contenente infiltrati linfocitari e follicoli linfatici, che sono ben organizzati in centri germinativi e in zone mantello simili alla distribuzione linfocitaria di un linfonodo^{1, 4, 9}. L'origine di questo tessuto linfoide non è chiara; è stato supposto che potrebbe essere una risposta cellulare o linfonodale all'epitelio neoplastico o una combinazione di entrambi. Infatti, sino ad oggi non è stato trovato nessun accordo definitivo riguardo alla patogenesi del TW¹⁰. Nonostante siano state proposte varie teorie per spiegare lo sviluppo del TW, ad oggi solo due sono state prese in considerazione. Secondo l'ipotesi dell'eterotopia¹⁰⁻¹⁴ il TW avrebbe le sue origini dalle inclusioni eterotopiche di parenchima salivare intrappolate nel tessuto linfoide intra- e/o paraparotideo durante l'embriogenesi⁷. Una prima spiegazione di questo fenomeno è che, durante l'embriogenesi, la ghiandola parotide, come le altre ghiandole salivari, si forma attraverso l'accrescimento di una gemma di epitelio orale nel mesenchima sottostante, ricco di linfociti e l'incapsulamento tardivo della ghiandola parotide potrebbe spiegare la presenza di linfonodi intraparotidici e di tessuto ghiandolare eterotopico rimasto intrappolato nei linfonodi parotidici⁷. In particolare, la gemma epiteliale cresce in un sistema estensivamente ramificato di cordoni di cellule che sono inizialmente solidi ma gradualmente sviluppano un lume e diventano dotti^{15, 16}. Dopo l'inizio della formazione epiteliale dei dotti, i linfonodi circostanti diventano organizzati. A causa di questo margine imperfetto della lamina, l'epitelio eterotopico della ghiandola salivare potrebbe essere incluso nei linfonodi parotidici precedentemente formati¹⁶. Una seconda ipotesi, supportata dall'evidenza che altre neoplasie benigne e maligne della ghiandola salivare stimolano una prominente proliferazione linfoide tumore-associata, è che sia un processo metaplastico con un tessuto linfoide secondario². Questa teoria

potrebbe dare una spiegazione alla comparsa del TW in siti della ghiandola parotide nei quali i linfonodi non sono comunemente presenti^{11, 17}. Comunque, la dimostrazione che la crescita multicentrica e bilaterale interessa più frequentemente il TW rispetto a ogni altra neoplasia della ghiandola salivare è in contrasto a un possibile sviluppo intra-nodale¹⁶. Sulle basi di queste considerazioni si pensa che entrambi i meccanismi possano essere coinvolti nella patogenesi² del TW. L'ipotesi patogenetica dell'eterotopia potrebbe essere supportata dall'evidenza che il TW tende a sorgere nel lobo superficiale e in particolare nella sua porzione più inferiore (es. coda della ghiandola), che rappresenta il sito con la maggiore distribuzione di linfonodi intra-parotidici. Il lobo superficiale della parotide è la porzione della ghiandola palpabile, più estesa, comprendente generalmente circa l'80% della totalità della ghiandola. La coda della parotide è un'area anatomica complessa ed è considerata la porzione più inferiore del lobo superficiale¹⁷. È composta da un'area di tessuto di forma triangolare localizzata profondamente al muscolo platisma, postero-lateralmente al ventre posteriore del muscolo digastrico e antero-lateralmente al muscolo sternocleidomastoideo¹⁷. Fino a quando la coda della parotide non è stata distinta anatomicamente dal resto della ghiandola superficiale, alcuni autori¹⁷ hanno definito questa regione come gli ultimi 2 cm della porzione più inferiore della ghiandola parotide. Comunque, alcuni chirurghi preferiscono considerare come coda della parotide non solo l'area più inferiore di 2 cm, ma anche la porzione del lobo superficiale parotideo comprendente l'intera parte retro-mandibolare della ghiandola parotide inferiore al tronco principale del nervo facciale¹⁷. In merito alla localizzazione anatomica dei linfonodi all'interno della ghiandola parotide, i dati dalla letteratura hanno mostrato che il sito e la distribuzione di queste strutture linfatiche sono notevolmente costanti, con un più alto numero di linfonodi nel lobo superficiale rispetto alle altre sedi e con la coda della parotide come sito principale nel quale i linfonodi sono presenti³. Nonostante i primi studi abbiano riportato una localizzazione aspecifica dei linfonodi all'interno della "sostanza" della ghiandola, successivamente è diventato evidente che il lobo superficiale e in particolare la coda della parotide erano i siti nei quali vi era la più alta concentrazione dei linfonodi (Figura 2). Graham¹⁸ ha descritto il ritrovamento di noduli confinati nella parte superficiale della ghiandola. Conley e Arena¹⁹ hanno asserito che la ghiandola conteneva da 20 a 30 follicoli linfonodali e linfonodi in aggiunta ad altri linfonodi in associazione alle porzioni laterale, posteriore, profonda ed inferiore della ghiandola e in particolare hanno descritto un'aggregazione di tessuto linfatico nella coda della parotide¹⁹. McKean *et al.*¹⁹, in uno studio su cadavere di 20 ghiandole parotide, hanno trovato 2-22 linfonodi nel lobo superficiale in confronto ai 0-4 nella porzione profonda. La maggior parte era localizzata nella coda della parotide.

Infine, Garatea-Crelgo *et al.*³ hanno trovato un numero di linfonodi nel lobo superficiale significativamente maggiore che nel lobo profondo. Nel nostro studio, mettendo a confronto la distribuzione parotidea del TW con quella del AP, abbiamo mostrato una stretta correlazione tra la distribuzione del TW e quella delle equivalenti strutture linfatiche (Figura 3). La maggior parte dei linfonodi parotidei erano nella coda e nel lobo superficiale della ghiandola così come il TW (73% coda, 23% lobo superficiale, 4% lobo profondo) a differenza del gruppo di controllo. Questi risultati hanno suggerito che le cellule tumorali epiteliali del TW potrebbero originare dall'epitelio duttale della ghiandola rimasto intrappolato nei linfonodi parotidei durante la vita fetale.

Conclusioni

In conclusione, i nostri dati hanno mostrato che il TW ha una rilevante maggiore incidenza nella popolazione maschile rispetto a quella femminile e che è la neoplasia salivare più comune a presentarsi bilateralmente con lesioni sincrone. Infine, la correlazione tra la localizzazione del TW e la distribuzione dei linfonodi nella ghiandola parotide, qui rilevate, potrebbe spiegare la possibile origine del TW dal tessuto epiteliale incluso all'interno dei linfonodi intra-parotidei, confermando l'ipotesi di una eterotopia nella patogenesi del TW. Tuttavia, quest'ipotesi suggestiva basata solamente su dati clinici e "topografici" dovrebbe essere confermata da studi istopatologici relativamente alla presenza di elementi epiteliali duttali all'interno dei linfonodi intra-parotidei.

Riassunto

Obiettivo. Il tumore di Warthin (TW) è la seconda neoplasia più comune della ghiandola parotide dopo

l'adenoma pleomorfo (AP). Insorge principalmente dal polo inferiore del lobo superficiale della parotide (es. coda della parotide), un sito con la più grande distribuzione di linfonodi intraparotidei, e la sua eziopatogenesi è ancora poco chiara. Lo scopo di questo studio è quello di supportare lo stretto legame etiologico ipotizzato tra questo tumore e i linfonodi intraparotidei, essendo essi massivamente presenti nella coda, valutando la distribuzione del TW nella ghiandola parotide.

Metodi. Settantuno TW escissi da 64 pazienti sono stati confrontati retrospettivamente con 134 AP escissi da 133 pazienti controllo. In tutto il campione, la stadiazione dei tumori della ghiandola parotide è stata definita attraverso la sonografia e la risonanza magnetica. Inoltre, la localizzazione del tumore, la dimensione, la bilateralità e la multifocalità sono state stabilite tramite le evidenze radiologiche, intraoperatorie e istopatologiche.

Risultati. Il TW è stato principalmente ritrovato nella coda (73%), meno nel lobo superficiale (23%) e nel lobo profondo (4%) della parotide. Il TW si è presentato con lesioni bilaterali e sincrone nel 10% dei casi contro lo 0,75% dei controlli.

Conclusioni. Poiché la coda presenta la più grande distribuzione di linfonodi intraparotidei, i nostri risultati sulla localizzazione parotidea del TW potrebbero suggerire la possibile origine di questo tumore da inclusioni epiteliali duttali della ghiandola salivare, rimaste intrappolate, durante l'embriogenesi, all'interno dei linfonodi intra-parotidei, e potrebbe supportare l'ipotesi di una eterotopia nella patogenesi del TW. Tuttavia, quest'ipotesi suggestiva basata solamente su dati clinici e "topografici" dovrebbe essere confermata da studi istopatologici relativamente alla presenza di elementi epiteliali duttali all'interno dei linfonodi intraparotidei.

Parole chiave: Adenolinfoma - Ghiandola parotide - Tessuto linfonodale.