Прогностично значение на хистологичния подвид на оралния плоскоклетъчен карцином

Prognostic Significance of the Histological Subtype of the Oral Squamous Carcinoma

Павел Станимиров MD, DMD

Университетска клиника по лицево-челюстна хирургия

УМБАЛ „Св. Анна“ – София

Катедра орална и лицево-челюстна хирургия – ФДМ, МУ – София

Pavel Stanimirov MD, DMD

St. Anna University Hospital-Sofia

Clinic of Maxillo-Facial Surgery

Departement of Oral and Maxillofacial surgery, FDM, Medical University-Sofia

Резюме

Оралният плоскоклетъчен карцином е най-честия злокачествен тумор в устната кухина. Хистопатологията и биологичното поведение на неоплазмата са добре познати на патолозите и клиницистите. Цел на настоящата работа е да дискутира хистологичните подвидове на плоскоклетъчния карцином, и тяхното влияние върху биологичното поведение, клиничната изява и лечението.

Abstract

Oral squamous cancer is the most common malignant disease in the oral cavity. The histological structure and the behavior of this tumor are familiar to the pathologists as well as the surgeons. This review debates over the histological subspecies of oral squamous cancer and their imprint on the biological behavior, clinical symptoms and treatment. We present the clinical appearance of several cases, treated by us in the context of possible correlation between the histological subspecies and the macroscopic tumor growth.

Keywords: histopathology; oral cavity; spindle-cell, basaloid verrucous; squamous cell carcinoma

Материал и методи

Събирането на информация за хистологичните подварианти на плоскоклетъчния карцином на устната кухина и прогностичното им значение се извърши след анализ на цитираните статии.

Представените случаи са върху собствени наблюдения при повече от 400 пациенти с рак на устната кухина за 15 годишен период. Извършена е хистопатологична диагностика и хирургично лечение на представените случаи. Извършваната фотодокументация на всички случаи ни помага за събиране на информация за клинична изява на лезиите, както и за възможност за ретроспективен анализ. По този начин е възможно събиране на информация за влиянието на морфологията на тумора върху начина на растеж и клиничната картина.

Въведение

Плоскоклетъчният карцином (ПКК) заема приблизително 90-95% от всички злокачествени тумори на устната кухина (12). Оралният рак е седми по-честота в Европа (10). Хистологични подварианти на ПКК са верукозния карцином, базалоидния, папиларния, вретеновидно-клетъчния карцином, акантолитичния (аденоиден), адено-сквамозния, carcinoma

cuniculatum и лимфо-епителния карцином (5). Въпросът за прогностичното значение на хистологичния подвид остава неясен. Липсата на ясни диагностични критерии е основен проблем при анализиране на информацията. Не е ясно каква пропорция от тумора трябва да заема наблюдаваната компонента, за да може да се приеме субкатегорията (38). Известно е, че карцинома куникулатум и верукозният карцином имат по-добра прогноза и не метастазират (38). Други подвидове като базалоидният и вретеновидно-клетъчният карцином проявяват агресивно поведение с лоша прогнозата (38).

Съществува малко информация за влиянието на хистоморфологията върху макроскопската картина на тумора. Ние сме наблюдавали, че базалоидният карцином се различава клинически от конвенционалния ПКК. Не е ясно до каква степен клиничната изява и начинът на растеж зависят от хистоморфологията. Това ни мотивира да представим клиничната изява на някои случаи с хистологични подварианти на плоскоклетъчния карцином.

Хистологични субкатегории на оралния плоскоклетъчен карцином:

Верукозният карцином (ВК) е локално инвазивен, неметастазиращ вариант на ПКК (1, 6, 26). Клинически се представя като нодуларна или екзофитна туморна маса с грапава, папиларна или верукозна повърхност (случай 1 и 2.). Плоскоклетъчните клетки при ВК са големи, без цитологични критерии за малигненост и рядко

се наблюдават митози (14). Инвазивният фронт е избутващ и рядко инфилтриращ, със силно изразена лимфо-плазмоцитна инфилтрация (30). Описва се чиста форма на ВК и хибриден вариант, при който се наблюдават едновременно ВК и огнища от добре диференциран конвенционален ПКК (6, 26). ВК заема приблизително 5% от случаите с ПККУК (31, 33). В наше изследване при 980 случая с орален ПКК на устната кухина установихме, че ВК заема 2,9% (34).

Хибридните варианти на ВК имат по-агресивно биологично поведение и риск от шийни метастази, за разлика „чистите“ ВК, които не метастазират (26). Хибридният ВК, трябва да бъдат лекуван, както конвенционален ПКК (28). Лечението на ВК е оперативно чрез радикална ексцизия. Хирургичното лечение е по-ефективно от ЛТ (28) и локалният контрол е 82%-85% (26, 35), докато при ЛТ е 50% (35).

Прогнозата на ВК е по-благоприятна, като туморът проявява по-доброкачествено биологично поведение в сравнение с конвенционалния ПКК (31). Общата пет годишна преживяемост (ППП) при ВК е 77% (21).

Карцинома куникулатум (КК) е подвариант с близка хистологична картина до ВК (2). КК е локално инвазивен с образуване на канали от високо-диференциран плоскоклетъчен епител и е по-агресивен от ВК (24). В устната кухина е описан като локално агресивен, инвазиращ челюстите и кожата и рядко метастазира (20).

Случай 1: Верукозен карцином на езика, „чиста“ форма, de novo. Лезията се представя като плосък възел с добре дефинирани граници.

Случай 2: Верукозен карцином на гингивата развил се в предходеща левкокератоза. Повърхността е зърниста и белезникава в резултат на високата кератинизация. Клиничната диференциална диагноза включва верукозна форма на левкоплакия, както и керато-папиллом.

Базалоиден плоскоклетъчен карцином

Базалоидният плоскоклетъчен карцином (БПКК) е представен от базалоидна клетъчна популация с умерено изразен полиморфизъм и в по-малка степен плоскоклетъчна компонента (37). Локализира се най-често в хипофаринкса, супраглотиса, корена на езика и тонзилата (37) и засяга по-често възрастните (32). Макроскопски се описва като плътен възел със или без централно разположена улцерация със субмукозна инфилтрация (32). Ние сме наблюдавали, че клинично туморът се представя като възел или плака с гладка или папиломатозна повърхност, без разязвяване (случай 3 и 4) и може да бъде погрешно

интерпретиран като доброкачествена лезия или епулидно образуване при гингивална локализация.

БПКК е с агресивен с шийно метастазиране в 64%-68% (4, 32) и 35-50% далечни метастази (4, 29, 32) и висока смъртност (22).

Лечението на тумора е оперативно, като се извършва радикална ексцизия и се препоръчва провеждане на елективна шийна дисекция в комбинация с ЛТ и ХТ (37). Средната преживяемост е около 18 месеца (4). Биологичното поведение е подобно или по-агресивно от конвенционалния ПКК (4).

Случай 3: Базалоиден карцином на дясната буза. Лезията с форма на плосък възел без улцерация. Периферията на лезията е добре дефинирана с тенденция да педункулира. Слабо изразена инвазия на подлежащите тъкани. Клинически погрешно може да бъде преценена като доброкачествена лезия на иритативен фибром или папилом.

Случай 4: Базалоиден карцином на лявата буза. Лезията е на широка основа и наподобява множествена иритативна папиломатоза. Не се установява характерното за конвенционалния ПКК разязвяване. Растежът е по-скоро екзофитен, но при палпация се установява инвазия в субмукозата. Периферно туморът нараства без добре дефинирана граница, което е изява на инфилтративен растеж.

Вретеновидно-клетъчен карцином

Вретеновидно-клетъчният карцином (ВКК) представлява бифазен тумор съставен от конвенционален ПКК и малигнен вретеновидно клетъчен компонент (11, 13, 17). Туморът се среща най-често в ларинкса, устната кухина и кожата (11). Макроскопски се представя като полипоидна, улцеративна или инфилтративна лезия (8). Ние сме наблюдавали тумора като еритроплакична плака (случай 5), както и като дълбока инфилтрираща и индурираща лезия без

улцерирание (случай 6), както и като улцеративна инфилтрираща лезия.

Метастазира в 50% в регионалните лимфни възли (39). Препоръчва се хирургично лечение, поради високите нива (80%) на персистиране след лъчетерапия (17).

Прогнозата на ВКК е лоша и близка до тази на конвенционалния ПКК. Пет-годишната преживяемост е между около 63% при общ леталитет до 30%-34% (8).

Случай 5: Вретеновидно-клетъчен карцином на задната трета на ръба на езика в дясно. Лезията е с характеристика на еритроплакия. Представя се като червена слабо надигната плака.

Случай 6: Вретеновидно-клетъчен карцином на езика в ляво. Лезията е представена от дълбок инфилтративен растеж с индуриране и деформиране на езика. Вижда се придърпване и инвагиниране на лигавицата на вентралната повърхност като не се установява разязвяване.

Аденосквамозен плоскоклетъчен карцином

Аденосквамозният карцином (АСК) е описан на ръба на вермилиона и по-рядко на езика, пода на устната кухина, гингивата, носната кухина, ларинкса (18, 19).

Макроскопски се представя като еритроплакична улцера или индуриран субмукозен възел, често с наличие на улцерация (19, 25). (случай 7). Хистологично АСК включва три различни

Случай 7: Аденосквамозен карцином на долната устна. Туморът се представя като субмукозен възел и слабо изразено разязвяване.

и отделни компоненти с различна степен на диференциация: аденокарцином, ПКК, смесен хистологичен модел от glandularни мукозни клетки и сквамозна диференциация, мимикрираща мукоепидермоиден карцином (19). Метастазите от АСК обикновено са представени от трите компонента (19). Лечението на АСК е хирургично с адювантна лъчетерапия (11, 19). Поради високата честота на шийни метастази (71%) се препоръчва елективна шийна дисекция (19). Прогностично се разглежда като по-агресивен от конвенционалния ПКК с ранно метастазиране (19, 27). Докладвана е пет годишната преживяемост между 13% и 25% (19, 25).

Акантолитичен плоскоклетъчен карцином

Акантолитичният плоскоклетъчен карцином се характеризира с акантолиза на туморните клетки, формиращи подобни на дуктуси структури, покрити с атипични кубоидни клетки с лъжлива проява на glandularна диференциация (11, 13). Туморът е описан върху долната устна и рядко възниква в УК (23), като интраоралните тумори са по-агресивни (7). Метастазира в регионалните ЛВ в 75%, а ДМ са в 25% (25). ПГП е 15-25% (25), като половината от пациентите умират в

периода на 12-35 месеца (3). Прогнозата при този тумор остава неясна поради ниската му честота (23).

Папиларен плоскоклетъчен карцином

Папиларният плоскоклетъчен карцином е рядък инвазивен вариант на ПКК (15). Хистопатологично структурата е папиларна (36) като папилите имат фина фиброваскуларна сърцевина, покрита с неопластични незрели базалоидни или плеоморфни клетки, като най-често кератинизацията е минимална. Може да се наблюдава коекзистенция с ПКК или да предшества развитието на ПКК (9). Биологично е по-агресивен от верукозния карцином (30) и прогнозата при този спорен тумор е неясна (9).

Лимфоепителен карцином

Лимфоепителният карцином е ниско диференциран или недиференциран ПКК. Известен е като назофарингеален карцином, Regaud-Schmincke лимфоепителиом и недиференциран карцином (11). Освен в назофаринкса, ЛЕК се среща в

орофаринкса, слюнчените жлези, езика, тонзилите, мекото небце и увулата, ПУК, ларинкса и хипофаринкса (13). Може да се наблюдава като чиста форма и като смесена форма с конвенционален ПКК, като същото може да се отнася и за метастазите (11). Туморът е с висок метастатичен потенциал с честота на регионални метастази до 76% и 36% за далечните метастази (16). Туморът е лъче- и химиочувствителен. Хирургичното лечение е резерва за спасяване след персистиране или рецидив (16). Адювантната ХТ се препоръчва за намаляване честотата на далечните метастази (16).

Заклучение

Съществува ограничена информация за влиянието на хистологичната субкатегория върху прогнозата и макроскопския начин на растеж. Клиничната характеристика на конвенционалния ПКК е добре позната на клиницистите. Ние имаме субективно наблюдение, че е възможно да съществува връзка между клиничната изява на тумора и хистопатологичния подвариант.

Библиография:

1. Ackerman LV: Verrucous carcinoma of the oral cavity. *Surgery* 1989; 23:670.
2. Aird I, Johnson HD, Lennox B, et al. Epithelioma cuniculatum A variety of squamous carcinoma, peculiar to the foot. *Br J Surg* 1954;42:245 - 50.
3. Alos L, Castillo M, Nadal A, et al. Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12 cases. *Histopathology* 2004; 44: 570-579.
4. Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 1992; 16:939-946.
5. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. WHO Classification Head and Neck Tumours 2005.
6. Batsakis JG, et al: The pathology of head and neck tumors: verrucous carcinoma. Part 15. *Head Neck Surg* 1982; 5:29.
7. Batsakis JG, Huser J. Squamous carcinomas with glandlike (adenoid) features. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:87-88.
8. Batsakis JG, Suarez P. Sarcomatoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. *Adv Anat Pathol* 2000; 7:282-293.
9. Batsakis, J.G. and P. Suarez. Papillary squamous cell carcinoma: will the real one please stand up? *Adv. Anat. Pathol.* 2000; 7, 2-8.
10. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-8.
11. Cardesa A, Slootweg PJ (Eds.) *Pathology of the Head and Neck*; Springer 2006
12. Chen YK, Hung HC, Lin LM, Lin CC. Primary oral squamous cell carcinoma: oral squamous cell carcinoma: an analysis of 703 cases in southern Taiwan. *Oral Oncol.* 1999; 35 (2):173-9.
13. Chow TL, Chow TK, Lui YH, et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of oral cavity: report of three cases and literature review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31: 212-218.
14. Cooper JR, Hellquist H, Michaels L. Image analysis in the discrimination of verrucous carcinoma and squamous papilloma. *J Pathol* 1992; 166:383-387.
15. Crissman JD, Sakr WA. Squamous neoplasia of the upper aerodigestive tract. In: Pilch BZ (ed) *Head and neck surgical pathology*. 2000; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, pp 34-52.
16. Dubey P, Ha CS, Ang KK, et al. Nonnasopharyngeal lymphoepithelioma of the head and neck. *Cancer* 1998; 82:1556-1562.
17. Ellis GL, Corio RL. Spindle cell carcinoma of the oral cavity. A clinicopathologic assessment of fifty-nine cases. *Oral Surg* 1980; 50:523-534
18. Ferlito A. A pathologic and clinical study of adenosquamous carcinoma of the larynx. Report of four cases and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1976;30:380-389.
19. Gerughty RM, Hennigar GR, Brown RM. Adenosquamous carcinoma of the nasal, oral and laryngeal cavities. A clinicopathologic survey of ten cases. *Cancer* 1968;22:1140-1155.
20. Giovanni De Petris, Matthew L, Toru S. Carcinoma cuniculatum of the esophagus. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005;9: 134-138
21. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, et al. The National Cancer Data Base report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124: 951-62.

22. Ide F, Shimomaya T, Horie N, Kusama K. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. *Oral Oncol* 2002; 38: 120–4.
23. Jones AC, Freedmen PD, Kerpel SM. Oral adenoid squamous carcinoma: a report of three cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 676–81.
24. Kao GF, Graham JH, Helwig EB. Carcinoma cuniculatum (verrucous carcinoma of the skin). *Cancer* 1982; 49:2395- 403.
25. Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002; 23: 160-168.
26. Medina JE, Dichtel W, Luna MA. Verrucous-squamous carcinomas of the oral cavity. A clinicopathologic study of 104 cases. *Arch Otolaryngol* 1984; Jul;110(7):437-40.
27. Napier SS, Gormley JS, Newlands C, et al. Adenosquamous carcinoma. a rare neoplasm with an aggressive course. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 607–11.
28. Orvidas LJ, Kerry DK, Lewis JE, Suman VJ. Verrucous carcinoma of the larynx. *Head Neck* 1998; 20:197–203.
29. Paulino AF, Singh B, Shah JP, Huvo AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2000; 110: 1479-1482.
30. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I. Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa. Berlin: Springer-Verlag 1997.
31. Proffitt SD, Spooner TR, and Kosek JC: Origin of undifferentiated neoplasm from verrucous epidermal carcinoma of oral cavity following radiation. *Cancer* 1970; 26:389.
32. Raslan WF, et al: Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow cytometric study of 10 new cases with review of the English literature. *Am J Otolaryngol* 1994; 15:204.
33. Shafer WG. Verrucous carcinoma. *Int Dent J* 1972; 22:451-459.
34. Stanimirov P, Bobeva A. Coexistence of verrucous and squamous cell oral cancer. Analysis of 29 cases. *Journal of IMAB*; 2004, Book 2.
35. Tharp ME and, Shidnia H. Radiotherapy in the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 1995; Apr;105(4 Pt 1):391-6.
36. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:277–285.
37. Wain SL, Kier R, Vollmer RT, et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx, and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol* 1986; 17:1158-1166.
38. Woolgar JA. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *oraloncology.2005Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):229-39. Epub 2005 Sep 16. Review.
39. Zarbo RJ, Crissman JD, Venkat H, Weiss MA. Spindle-cell carcinoma of the upper aerodigestive tract mucosa. *Am J Surg Pathol* 1986; 10:741-753.