

Carcinoma a cellule basali metatipiche (MTC) o carcinoma basosquamoso (BSC): terapia chirurgica



Ann. Ital. Chir., 2011 82: 389-384

Mauro Tarallo, Emanuele Cigna, Pasquale Fino, Valentina Sorvillo, Nicolò Scuderi

Department of Dermatology and Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery (Direttore: Prof. N. Scuderi) University of Rome "Sapienza", Policlinico Umberto I, Rome, Italy

Metatypical basal-cell carcinoma (MTC) or basosquamos carcinoma (BSC): surgical therapy

AIM: Nonmelanoma skin cancer (NMSC) is the most common cancer in the world with an incidence 18-20 times greater than that of malignant melanoma. Basal cell carcinoma, which probably arises from immature pluripotential cells, is the most common malignant tumor of the skin in Caucasian. It occurs mostly on sun-exposed areas such as neck and face.

MATERIAL OR STUDY: We performed a retrospective study of 327 consecutive patients, diagnosed for metatypical basal cell carcinoma. Tumors were analyzed and measured from the surgeon, excision margins were marked on the basis of palpable or visual alteration of the burden. The minimum surgical margin was equal to the short axis of the ellipse. Therapy was made according to guidelines.

RESULTS: A relevant difference came out between two genders. 213 Males (65%) were affected in comparison with only 114 females (35%). Concerning areas affected, first is cervico-facial area with a prevalence of 220 cases (67,3%), second trunk 33 cases (10,1%), third other areas 29 cases (8,86%), fourth limbs 32 cases (9,80%), fifth scalp with 13 cases (4%).

DISCUSSION AND CONCLUSIONS: Diagnosis is based on histological analysis. Histologically MTC is divided into two subtypes: intermediated and mixed. In the intermediate form transitional zones and tumor islets are found together, thus combining features of BCC and SCC. In mixed subtype typical basal cells coexist with areas of conglomerated squamous cells, squamous pearls could be present.

KEY WORDS: Basosquamous carcinoma (BSC), Metatypical basal-cell carcinoma (MTC), Skin cancer, Skin tumours.

Obiettivo

Il tumore cutaneo non melanoma (NMSC) è il più comune tumore nel mondo con un'incidenza 18-20 vol-

te superiore rispetto al melanoma maligno ¹. Il rischio di sviluppare NMSC nel corso della vita è tra il 29%-55% per il carcinoma a cellule basali (BCC) e il 7%-11% per il carcinoma a cellule squamose (SCC) ². L'80% dei NMSC sono BCC mentre il 20% sono SCC.

Il carcinoma a cellule basali, che probabilmente origina dalle cellule immature pluripotenti, è il più comune tumore cutaneo nella razza caucasica ³. Esso si sviluppa preferenzialmente nelle aree foto esposte come faccia e collo. Nonostante sia un tumore, esso è caratterizzata da un'invasione locale a lenta crescita che raramente metastatizza ⁴.

Il carcinoma a cellule squamose (SCC) è un tumore maligno che probabilmente origina dalle cellule cheratiniche

Pervenuto in Redazione Gennaio 2011. Accettato per la pubblicazione Febbraio 2011

Correspondence to: Pasquale Fino M.D., Department of Dermatology and Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, University of Rome "Sapienza", Policlinico Umberto I, Viale Pantelleria, 35, Scala B, Interno 1/A, 00141, Rome, Italy (e-mail: pasquale.fino@gmail.com; pasquale.fino@uniroma1.it)

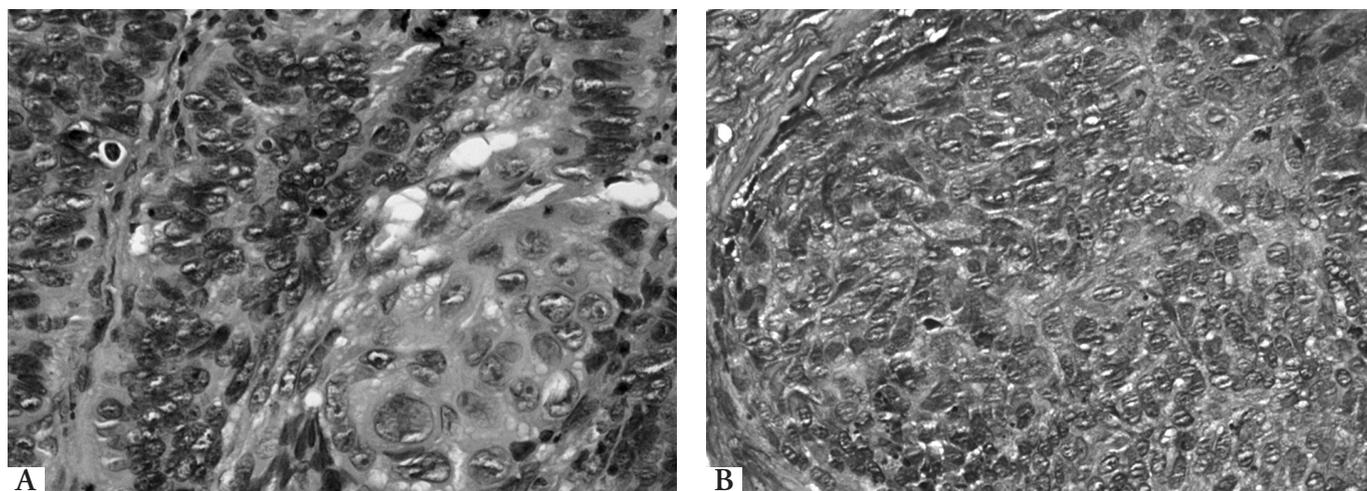


Fig. 1: Aspetto istologico di un MTC. A) Tipo misto con colorazione ematossilina-eosina ingr. 20X. B) Tipo intermedio con colorazione ematossilina-eosina ingr. 20X.

dell'epidermide o dai loro progenitori. È più raro rispetto al BCC ma è caratterizzato da una maggiore aggressività e distruzione delle strutture sottostanti, localizzandosi principalmente nella faccia e nelle mani; perciò richiede spesso interventi chirurgici più estesi e demolitivi. In casi rari SCC cutaneo può metastatizzare ai linfonodi regionali o a distanza, analogamente agli SCC degli altri organi come la milza.

Il carcinoma a cellule metatipiche (MTC), è un tumore maligno raro (5% dei tumori cutanei non melanomi), che presenta caratteristiche in comune sia al carcinoma a cellule basali sia al carcinoma a cellule squamose⁵. È stato per la prima volta descritto come variante istologica distinta nel 1910 da Mac Cormac in una serie di ulcere rodente⁶. È stato descritto come coesistenza di cellule del carcinoma a cellule basali e del carcinoma a cellule squamose senza aree di transizione tra le due. Alcuni autori sostengono che MTC sia una variante del BCC, mentre altri suggeriscono che possa essere caratterizzato da una maggiore aggressività, recidive locali e metastatizzazione a distanza. Ciò lo differenzia notevolmente dal BCC. Una testimonianza dell'aggressività del MTC è l'indice di proliferazione. Esso infatti è 4 volte superiore rispetto al BCC e 8 volte superiore rispetto alle normali cellule cutanee⁷.

Ferrand M. suddivide il MTC in due sottotipi: intermedio e misto (Fig. 1A-B).

Materiale e metodo

Riportiamo uno studio retrospettivo di 327 pazienti, nei quali è stata fatta diagnosi di carcinoma a cellule metatipiche dal 1993 al 2003 e dal Marzo 2007 a Novembre

2009. I pazienti furono trattati nel reparto di Chirurgia Plastica dell'università di Roma "La Sapienza" e furono inclusi nello studio solo i pazienti con diagnosi istologica di MTC. Lo studio incluse 114 femmine e 213 maschi.

I tumori furono analizzati e misurati dal chirurgo, i margini di escissione furono considerati in base alle alterazioni visibili e palpabili. Il trattamento fu effettuato rispettando le linee guida internazionali. Si rispettò un margine di 3 mm di cute clinicamente indenne nelle lesioni dell'area testa-collo, di 5 mm nelle altre sedi corporee, ma in presenza di lesioni a rapida crescita e altamente invasive fu effettuato un'escissione più ampia. In questi casi, pertanto, si utilizzò come margine periferico di sicurezza 5 mm nell'area testa-collo e 10 mm nelle altre sedi corporee. Noi effettuiamo un'incisione dermica a tutto spessore per evitare possibili recidive per la peculiarità del carcinoma metatipico di essere aggressivo e di metastatizzare.

Dopo l'escissione fu effettuato l'esame istologico per la diagnosi di certezza. Le caratteristiche analizzate furono: dimensioni, tipologia, presenza di ulcerazioni, infiltrazioni delle strutture circostanti e infiltrazione dei margini di resezione. Nel caso in cui i margini di resezione risultarono infiltrati da parte di cellule tumorali, ulteriori escissioni furono effettuate sino al raggiungimento di margini di resezione privi di elementi neoplastici. Furono effettuati trattamenti aggiuntivi quali radioterapia e chemioterapia.

Alla conclusione dello studio fu effettuata un'analisi statistica per determinare le aree di maggiore incidenza di MTC, prevalenza tra i generi, età più colpita, presenza di infiltrazione e ulcerazione, clearance periferica. La potenziale correlazione tra due variabili fu calcolata con il metodo X².

Risultati

Lo studio comprende un gruppo di 327 pazienti affetti da MTC. L'età media di insorgenza fu di 69,5 anni. Dallo studio risultò un'evidente differenza tra i due generi. Furono affetti 213 maschi (65%) e 114 femmine (35%). Per quanto riguarda la predilezione delle aree colpite, al

primo posto vi fu il segmento testa-collo con una prevalenza di 220 casi (67.3%), al secondo posto il tronco con 33 casi (10,1%), al terzo posto le altre aree con 29 casi (8,86%), al quarto posto gli arti con 32 casi (9,80%), al quinto posto lo scalpo con 13 casi (4%) (Fig. 2, Fig. 3). Applicammo l'analisi statistica con il metodo del X2 per identificare una correlazione tra genere e aree maggior-



Fig. 2: Caso 1: Pre e Post operatorio MTC.

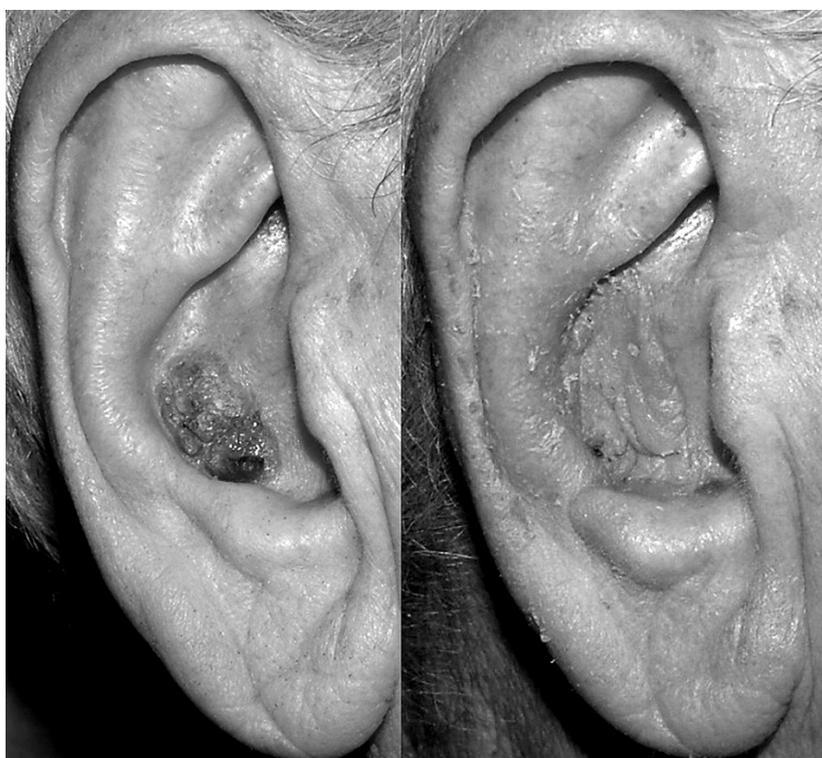


Fig. 3: Caso 2: Pre e Post operatorio MTC.

TABELLA I - Correlazione tra genere e aree maggiormente colpite dal MTC.

Area affetta	Maschi (100%)	Femmine (100%)	Risultati (X2)
Testa-collo	144 (67,6%)	77 (67,7%)	No
Tronco	24 (11,2%)	11 (9,6%)	No
Arti	22 (10,2%)	12 (10,5%)	No
Scalpo	5 (2,3%)	8 (7,0%)	X2 =4,242 P=0,039
Altri	22 (10,2%)	13 (8,7%)	No

TABELLA II - Relazione tra ulcerazione e sottotipo istologico del MTC.

Ulcerazione	Sottotipo Misto	Sottotipo Intermedio	Totale
Presente	36 (41,1%)	59 (24,6%)	94
Assente	52 (58,9%)	180 (75,4%)	23

mente colpite e sottolineare la correlazione tra sesso femminile e carcinoma dello scalpo. X2 è di 4,242 e $p=0,039$. Nessun'altra correlazione significativa fu trovata (Tab. I).

Considerando il sottotipo istologico vi fu una maggiore prevalenza della forma intermedia rispetto alla forma mista, essendo rispettivamente di 239 casi (72,8%) e di 88 casi (27,2%).

Inoltre analizzammo la relazione tra ulcerazione e sottotipo istologico.

Fu evidente una forte correlazione tra la presenza di ulcerazione e sottotipo misto ($X2=8,212$; $p=0,00416$) (Tab. II). Il diametro medio delle lesioni fu di 1,22 mm, la più grande lesione misurava 5,3 cm, la più piccola 0,2 cm. Il margine di sicurezza fu di 3 mm nell'area testa-collo e 5 mm nelle altre sedi corporee. In presenza di lesioni aggressive o di recidive si utilizzò un margine di resezione maggiore.

Recidive si verificarono in 32 casi (10%), tutte nell'area testa-collo. Evidente fu la relazione tra recidive e sottotipo istologico. Solo 3 (10%) recidive furono del sottotipo misto di MTC, mentre 29 (90%) furono del sottotipo intermedio ($X2=5,7$; $p=0,016$). Nessuna metastasi fu documentata.

Discussione

I carcinomi cutanei non melanoma (NMSC) sono da lungo tempo la forma più comune di tumore maligni⁸. La principale causa predisponente di NMSC è l'esposizione alle radiazioni solari ultraviolette. Altri fattori importanti dal punto di vista eziopatogenetico sono il fumo di sigaretta e ricorrenti ustioni cutanee dovute

all'esposizione solare. Nonostante la loro alta frequenza, raramente metastatizzano e ancor più raramente sono mortali. Inoltre vi sono forti evidenze che dimostrano un'aumentata incidenza di sviluppare un melanoma maligno in pazienti affetti da un precedente NMSC⁹. Oltre al melanoma è stata individuata inoltre anche una correlazione con altri tumori¹⁰. Comunque non ci sono singoli fattori predisponenti che potrebbero spiegare il rischio di sviluppare tumori multipli e questo indica che intrinseci fattori di rischio potrebbero essere responsabili di questo fenomeno.

Un'importante distinzione deve essere fatta tra BCC e SCC. BCC è il più comune tumore cutaneo e vi sono pochi casi pubblicati in letteratura di loro metastasi. Mentre SCC è più raro rispetto al BCC ma è più predisposto a metastatizzare. A questi due tipi se ne può aggiungere un terzo, entità intermedia, chiamato carcinoma a cellule metatipiche basali o definito carcinoma basosquamoso.

Il carcinoma a cellule metatipiche basali è stato descritto, come variante istologica distinta, per la prima volta nel 1910 da Mac Cormac. È considerato come una forma intermedia tra BCC e SCC.

Nel 1928 Montgomery lo descrisse come una vera e propria neoplasia distinta¹¹. Nel 1974 WHO confermò la distinzione tra MTC e BCC e SCC¹².

Macroscopicamente MTC è molto simile al BCC e ciò è causa di errori diagnostici¹³. Nonostante il loro aspetto simile è necessario effettuare la diagnosi differenziale per le loro differenti caratteristiche¹⁴. BCC non metastatizza mai, mentre MTC è più simile al SCC ed ha una prognosi peggiore¹⁵. Significativi indicatori prognostici del MTC sembrano essere genere (maschile), margini positivi, invasione perineurale e linfatica¹⁶⁻¹⁷.

La diagnosi si basa sull'esame istologico. Istologicamente MTC si suddivide in due sottotipi: intermedio e misto. Nella forma intermedia le zone di transizione e gli isolotti tumorali si ritrovano contemporaneamente, combinando le caratteristiche del BCC e del SCC¹⁸. Nel sottotipo misto le cellule basali tipiche coesistono con aree conglomerate di cellule squamose, potrebbero essere presenti anche perle squamose. Come già sostenuto da Katzanseva, entrambi i sottotipi presentano un alto tasso di proliferazione cellulare e un largo numero di figure mitotiche. Questi elementi supportano l'ipotesi che MTC potrebbe essere responsabile di alcuni casi di tumori cutanei biologicamente aggressivi. Un importante elemento diagnostico potrebbe essere l'espressione della cheratina. Infatti BCC esprime cheratina 8 e 17, mentre MTC esprime sempre bassi livelli di questi tipi di cheratine¹⁹⁻²⁰.

Nel nostro studio abbiamo trovato una maggiore prevalenza del MTC negli uomini 65% (213) rispetto alle donne 35% (114). Le aree corporee maggiormente colpite sono testa-collo e tronco, ciò attribuirebbe un ruolo eziopatogenetico importante all'esposizione ai raggi solari²¹. Ma differentemente dal melanoma che colpisce pre-

ferenzialmente la faccia e gli arti nella donna e il tronco nell'uomo, nessuna relazione è stata trovata tra sede corporea colpita e genere in questo tipo di tumore. Queste caratteristiche suggerirebbero che nello sviluppo di questo tipo di tumore intervengono ulteriori fattori individuali indipendenti dall'esposizione solare. A conferma di ciò si è osservata una più alta prevalenza di lesioni nello scalpo nelle donne rispetto agli uomini ($p=0,039$). Ovviamente lo scalpo delle donne è meno esposto al sole rispetto a quello degli uomini.

In accordo con le linee guida del 2008 i margini chirurgici periferici di 3 mm sono privi di cellule neoplastiche nel 85% dei casi, di 5 mm nel 95% dei casi²²⁻²⁶. Nel nostro studio abbiamo individuato una clearance del tumore del 83% con 5 mm di margine di escissione. Una peggiore clearance è stata trovata nei tumori dell'area testa-collo utilizzando un margine di escissione più ristretto (3 mm). Inoltre ogni NMSC del forehead e della regione temporale sono caratterizzati da una maggiore propensione a recidive.

Nessuno studio è stato fatto per quanto riguarda i margini periferici nel MTC, ma probabilmente è necessario un margine di escissione maggiore a causa delle caratteristiche aggressive del tumore²⁷.

Inoltre è stata trovata una stretta correlazione tra sottotipo istologico intermedio e positività ai margini chirurgici; questo elemento potrebbe indicare una maggiore aggressività del sottotipo intermedio ($p=0,016$) e la necessità di una maggiore radicalità chirurgica.

Conclusioni

Il nostro studio evidenzia la necessità di effettuare maggiori approfondimenti sul MTC. Noi abbiamo identificato qualche elemento tra i nostri dati che non possono essere spiegati con la passata teoria dell'esposizione ai raggi solari. Per questo maggiori approfondimenti sulle cause che portano allo sviluppo del MTC si rendono necessari.

Inoltre alcuni autori evidenziarono differenti caratteristiche citologiche che possono essere clinicamente utili. L'identificazione della cheratina può essere usata per identificare precocemente questo tipo di NMSC. Una maggiore conoscenza dei meccanismi che portano alla trasformazione NMSC potrebbero chiarire la sua capacità di metastatizzare in accordo con la sua maggiore aggressività.

Tutto ciò suggerisce la necessità di un più forte intervento contro questo tumore per ridurre le recidive locali e le metastasi a distanza.

Riassunto

OBIETTIVO: Il tumore cutaneo non melanoma (NMSC) è il più comune tumore nel mondo con un'incidenza

18-20 volte superiore rispetto al melanoma maligno. Il carcinoma a cellule basali, che probabilmente origina dalle cellule immature pluripotenti, è il più comune tumore cutaneo nella razza caucasica. Esso si sviluppa preferenzialmente nelle aree foto esposte come faccia e collo. **MATERIALE E METODO:** Riportiamo uno studio retrospettivo di 327 pazienti, nei quali è stata fatta diagnosi di carcinoma a cellule meta tipiche. I tumori furono analizzati e misurati dal chirurgo, i margini di escissione furono considerati in base alle alterazioni visibili e palpabili. Il trattamento fu effettuato rispettando le linee guida internazionali.

RISULTATI: Dallo studio risultò un'evidente differenza tra i due generi. Furono affetti 213 maschi (65%) e 114 femmine (35%). Per quanto riguarda la predilezione delle aree colpite, al primo posto vi fu il segmento testa-collo con una prevalenza di 220 casi (67,3%), al secondo posto il tronco con 33 casi (10,1%), al terzo posto le altre aree con 29 casi (8,86%), al quarto posto gli arti con 32 casi (9,80%), al quinto posto lo scalpo con 13 casi (4%).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI: La diagnosi si basa sull'esame istologico. Istologicamente MTC si suddivide in due sottotipi: intermedio e misto. Nella forma intermedia le zone di transizione e gli isolotti tumorali si ritrovano contemporaneamente, combinando le caratteristiche del BCC e del SCC. Nel sottotipo misto le cellule basali tipiche coesistono con aree conglomerate di cellule squamose, potrebbero essere presenti anche perle squamose.

Bibliografia

- 1) Diepgen TL, Mahler VM: *The epidemiology of skin cancer*. Br J Dermatol, 2002; 146(1):1-6.
- 2) Miller DL, Weinstock MA: *Nonmelanoma skin cancer in the United States: Incidence*. J Am Acad Dermatol, 1994; 30(5 Pt 1):774-78.
- 3) Sanderson KV, Mackie R: *Textbook of Dermatology* (Eds. A. Rook, D.S. Wilkinson and F.J.G. Ebling), London, Blackwell: 1979:2169.
- 4) Nguyen AV, Whitaker DC, Frodel J: *Differentiation of basal cell carcinoma*. Otolaryngol clin North Am, 1993; 26:37-56.
- 5) Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte T: *Getal. Basosquamous carcinoma: Analysis of prognostic factors influencing recurrence*. Cancer 2000; 88:1365-69.
- 6) MacCormac H: *The relation of rodent ulcer to squamous cell carcinoma of the skin*. Arch Middlesex Hosp, 1910; 19:172-83.
- 7) Kazantseva, IA, Khlebnikova AN, Babaev Vladimir R: *Immunohistochemical study of primary and recurrent basal cell and metatypical carcinomas of the skin*. Am J Dermatopathol, 1996; 18(1):35-42.
- 8) Tarallo M, Cigna E, Frati R, Delfino S, Innocenzi D, Fama U, Corbianco A, Scuderi N: *Metatypical basal cell carcinoma: A clinical review*. J Exp Clin Cancer Res, 2008; 27:65.

- 9) Chen J, Ruczinski I, Jorgensen TJ, Yenokyan G, Yao Y, Alani R, Liégeois NJ, Hoffman SC, Hoffman-Bolton J, Strickland PT, Helzlsouer KJ, Alberg AJ: *Nonmelanoma skin cancer and risk for subsequent malignancy*. J Natl Cancer Inst, 2008; 100:1215-22.
- 10) Kahn HS, Tatham LM, Patel AV, Thun MJ, Heath CW Jr: *Increased cancer mortality following a history of nonmelanoma skin cancer*. JAMA, 1998; 280(10):910-12.
- 11) Montgomery H: *Basal squamous cell epithelioma*. Archs Derm Syp, 1928; 18:50-73.
- 12) Konrad EA, Wolburg H: *Metatypical carcinoma of the lower eyelid*. Ophthalmologica, 1983; 187(1):51-58.
- 13) Bowman PH, Ratz JL, Knoepp TG, Barnes CJ, Finley EM: *Basosquamous carcinoma*. Dermatol Surg, 2003; 29(8):830-32; discussion 833.
- 14) Sendur N, Karaman G, Dikicioglu E, Karaman CZ, Savk E: *Cutaneous basosquamous carcinoma infiltrating cerebral tissue*. J Eur Acad Dermatol Venerol, 2004; 18(3):334-36.
- 15) Cunneen TS, Yong JL, Bengner R: *Lung metastases in a case of metatypical basal cell carcinoma of the eyelid: An illustrative case and literature review to heighten vigilance of its metastatic potential*. Clin Experiment Ophthalmol, 2008; 36(5):475-77.
- 16) Bianchi L, Bernardi G, Orlandi A, Chimenti S: *Basosquamous cell carcinoma with massive cranial osteolysis*. Clin Exp Dermatol, 2003; 28(1):96-97.
- 17) Lopes De Faria J, Nunes PHF: *Basosquamous cell carcinoma of the skin with metastases*. Histopathology, 1988; 12:85-94.
- 18) Okun ML, Edelstein LM: *Gross and microscopic pathology of the skin*. Vol 2, Boston, Dermatopathologist foundation Press, 1976; 660-61.
- 19) Habets JM, Tank B, Vuzevski VB, Breve J, Van Der Kwast T, Van Joast T: *Immunoelectron microscopic studies on cytokeratins in human basal cell carcinoma*. Anticancer Res, 1989; 9:65-70.
- 20) Markey AC, Lane EB, Macdonald DM, Leigh IM: *Keratin expression in basal cell carcinomas*. Br J Dermatol, 1992; 126:154-60.
- 21) Martin RC 2nd, Edwards MJ, Cawte TG, Sewell CL, McMasters KM: *Basosquamous carcinoma: Analysis of prognostic factors influencing recurrence*. Cancer, 2000; 88(6):1365-69.
- 22) NR Telfer, GB Colver*, CA Morton: *Guidelines for the management of basal cell carcinoma*. Dermatology Centre, Salford Royal Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester M6 8HD, UK *Chesterfield Royal Hospital NHS Foundation Trust, Chesterfield, UK.
- 23) Epstein E: *How accurate is the visual assessment of basal cell carcinoma margins?* Br J Dermatol, 1973; 89:37-43.
- 24) Dzubow LM: *False negative tumor free margins following Mohs surgery*. J Dermatol Surg Oncol, 1988.
- 25) Leibovitch I, Huilgol SC, Selva D, Richards S, Paver R: *Basosquamous carcinoma: Treatment with Mohs micrographic surgery*. Cancer, 2005; 104(1):170-75.
- 26) National Comprehensive Cancer Network: *NCCN clinical practice guidelines in oncology: basal and squamous cell skin cancers*. Version 1. [Accessed June 24, 2008].
- 27) RJ Motley, PW Preston, CM: *Lawrence Multi-professional Guidelines for the Management of the Patient with Primary Cutaneous Squamous Cell Carcinoma*.