

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

**PARTICULARITĂȚI CLINICO-MORFOLOGICE
ALE CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE
BUZĂ SUPERIOARĂ**

REZUMAT

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT

Prof. Univ. Dr. SURPĂȚEANU MIHAI

**STUDENT DOCTORAND
SĂLAN ALEX-IOAN**

CRAIOVA – 2018

CUPRINS

EPIDEMIOLOGIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE	3
ETIOPATOGENIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE	4
FACTORI PROGNOSTICI AI CARCINOAMELOR BAZOCELULARE	4
STUDIUL CLINICO-STATISTIC AL TUMORILOR DE BUZĂ ȘI AL CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ	5
STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ	7
STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC AL INVAZIVITĂȚII LOCALE A CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ	8
BIBLIOGRAFIE	10

CUVINTE CHEIE: carcinom bazocelular, buza superioara, studiu imunohistochimic

1. EPIDEMIOLOGIA CARCINOAMELOR BAZOCELULARE

Cancerul oral reprezintă o problemă gravă și aflată în creștere în diverse părți ale globului. Împreună cu cancerul faringian, ocupă locul al șaselea printre cele mai comune cancere în lume. Anual, incidența acestor cancere este de 275.000, pentru cel oral, și 130.000, pentru cancerurile de faringe, excluzând nazofaringele [1]. Aproximativ două treimi din aceste cazuri sunt întâlnite în țările aflate în curs de dezvoltare. Zonele de pe glob cu cea mai crescută incidență sunt: Asia de Sud și Sud-Est, anumite zone din Europa de Vest și de Est, anumite zone din America Latină și Oceanul Pacific [2].

În 2004, în aceste țări au fost înregistrate 67.000 de cazuri noi ale Uniunii Europene (UE). În ansamblu, în UE, cancerurile orale și faringiene ocupă poziția 7 [3]. În cadrul UE, țările cu cea mai mare rată a incidenței masculine sunt Franța și Ungaria, iar cele mai scăzute rate se înregistrează în Grecia și Cipru. Într-un studiu, rata de cancer oral la bărbați în Franța a fost aproape de șapte ori mai mare decât pentru bărbații din Grecia [4]. Riscul pe viață de dezvoltare a cancerului oral și a celui faringian la europeni este estimat la 1,85% pentru bărbați și 0,37% pentru femei. Incidențele ratelor sunt mai mari în țările din Europa de Vest în comparație cu cele din nordul Europei. Cu toate acestea, cele mai ridicate rate de mortalitate sunt raportate în Europa de Est.

În ceea ce privește repartizarea cancerului de buză, literatura ne arată mai multe statistici. În Madrid, în funcție de gen, cancerul de buză a apărut predominant la bărbați (749 cazuri, 85%, X²: 432,1, P <0,001). Femeile au reprezentat 15% din total (132 de cazuri). Raportul bărbați-femei a fost 5,6:1.

Costurile pentru îngrijirea NMSC se situează pe locul cinci după cancerurile prostatei, plămânului, colonului și de sân. Costurile pentru îngrijirea NMSC depind de 2 factori: moduri de îngrijire și modalități de tratament. Modalitățile de tratament includ excizia chirurgicală, excizia chirurgicală controlată microscopic (operația Mohs), radioterapia, chiuretaj, criochirurgie, ablația fotodinamică și chimioterapia topică [5].

Legat de estimările relative de supraviețuire pentru pacienții cu cancer ale cavității bucale, estimarea globală pentru cinci ani în ceea ce privește cancerul buzei (ICD-10: C00) a fost de 86.5%. Supraviețuirea a scăzut de la 85.7%, la pacienții cu vârste cuprinse între 15 și 64 de ani, la 79.9% la pacienții cu vârsta cuprinsă între 65

și 74 ani și, în cele din urmă, a crescut din nou la 93.8% pentru pacienții cu vârsta de 75 de ani sau mai mult. Supraviețuirea relativă a fost mai mare la bărbați (88.1%) decât la femei (81.2%). Tumorile și gradul au contribuit la rata de supraviețuire. Aceasta variază între 86.7% (etapa locală) și 62.0% (etapa regională), precum și între 93.0% (gradul 1) și 70.9% (gradele 3 și 4). Estimarea globală a supraviețuirii la cinci ani în cazul pacienților cu cancer de limbă (ICD-10: C01-02) a fost de 48.1% [34].

2. FACTORI ETIOLOGICI. FACTORI DE RISC

Carcinomul bazocelular este cea mai des întâlnită formă de cancer de piele, care reprezintă în jur 75% din tumorile maligne ale pielii [6]. Expunerea cronică la soare este considerată a fi cauza principală a acestor leziuni [7]. CBC este mai frecvent întâlnit la persoanele de peste 40 de ani cu un istoric de expunere cronică la soare, leziunile fiind adesea situate pe față [6-8].

Factorii de risc ai cancerului de buză au fost revizuiți de către numeroși autori [9-12]. Acești factori includ fumatul (în special pipă), radiații actinice, traume, ocupația de pescuit, procese inflamatorii, infecții virale și factori endogeni [13]. Pe de altă parte, se presupune că există o asemănare etiologică între cancerul de buză și cancerul de piele: radiația actinică a fost sugerată ca fiind un factor de risc pentru ambele tipuri de cancer [14-17].

3. FACTORI PROGNOSTICI AI CARCINOAMELOR BAZOCELULARE

Tratamentul cancerului capului și gâtului necesită o stratificare exactă a riscului pentru a determina tipul și amploarea terapiei și rezultatul clinic așteptat.

Examenul fizic, studiile imagistice de diagnosticare și examinarea patologică permit clinicianului să determine dimensiunea și amploarea tumorii primare, statusul ganglionilor limfatici cervicali și probabilitatea unei boli metastatice îndepărtate, generând astfel o stadializare TNM precisă, în funcție de tumora primară, ganglionii limfatici și metastazele pentru fiecare pacient. În plus față de stadializarea TNM, alți factori clinici și patologici care nu sunt încorporați în mod sistematic în sistemul de stadializare au dovedit că influențează răspunsul la terapie și eventualul rezultat. Acești factori pot fi clasificați după cum urmează:

1. factori prognostici legați de tumora primară;
2. factori prognostici legați de ganglionii limfatici cervicali;
3. factori de prognostic legați de demografia pacientului;
4. factorii de prognostic legați de starea medicală generală a pacientului [18].

Welsch și colab. au subliniat corelarea diferitelor subtipuri histopatologice cu adâncimea de invazie în 100 de specimene biopsiate de CBC și au constatat că tumorile micronodulare au avut cea mai mare adâncime medie, urmată de formele infiltrativă, nodulară, și subtipurile superficiale. Într-un alt studiu, corelând *adâncimea invaziei* cu subtipurile histopatologice ale CBC, nivelul Clark a fost comparabil între CBC micronodular și cel infiltrativ, în timp ce CBC nodular a arătat un nivel mai superficial comparativ cu ambele grupuri [19].

4. STUDIUL CLINICO-STATISTIC AL TUMORILOR DE BUZĂ ȘI AL CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ

Am efectuat un studiu retrospectiv pe pacienții internați în secția de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială din cadrul Spitalului Clinic Județean de Urgență din Craiova în perioada 2012-2016 care au prezentat diagnosticul de tumoră de buză și la care s-a practicat intervenția chirurgicală.

Principalele subtipuri clinice ale CBC sunt: nodular, superficial și sclerodermiform. Din când în când, combinații ale acestora două tipuri din urmă se pot produce cu forma nodulară. Cantități variabile de melanină pot fi prezente în aceste tumori, care sunt adesea denumite CBC pigmentate [20].

În ceea ce privește tratamentul carcinoamelor bazocelulare de buză superioară, există mai multe variante:

- chirurgicale:
 - excizia standard;
 - excizia micrografică Mohs;
- distructive:
 - electrodisecție;
 - chiuretaj;
 - criochirurgie;
- non-chirurgicale:
 - terapie topică: imiquimod;
 - 5-fluorouracil;
 - terapie fotodinamică;
 - radioterapie.

CONCLUZIILE STUDIULUI CLINICO-EPIDEMIOLOGIC:

- Carcinomul bazocelular nodular este cel mai frecvent întâlnit subtip clinic, reprezentând 50-79% din totalul CBC;
- Excizia standard cu o marjă predeterminată este utilă pentru CBC, aceasta reprezentând și metoda de tratament aplicată în clinica noastră;
- Dintre subiecții diagnosticați cu patologia buzei tumorale, 62% au fost bărbați, iar 38% au fost femei;
- Vârstele au fost cuprinse între 6 și 92 de ani, cu o vârstă medie de 61 de ani;
- Distribuția participanților la studiu în funcție de reședința de domiciliu a arătat că majoritatea subiecților proveneau din mediul rural;
- În ceea ce privește etiologia cancerului la buze, cel mai frecvent menționați factori sunt radiația solară, fumatul și virușii;
- În studiul de față, 64% dintre subiecți erau lucrători în agricultură, astfel încât prevalența cancerului la buze a fost mai mare la subiecții expuși la radiațiile solare;
- Cancerul de buze este asociat frecvent cu fumatul, lucru demonstrat și în acest studiu;
- În ceea ce privește principalele caracteristici epidemiologice, în cazul subiecților diagnosticați cu carcinom bazocelular al buzei superioare, în urma studiului efectuat, am descoperit că 37% din subiecții acestui studiu au avut vârste sub 60 de ani, în timp ce 63%, au avut vârste de peste 60 de ani;
- Studiul referitor la repartiția pe sexe a arătat că CBC de buză superioară a fost întâlnit în 59.26% din cazuri pentru sexul feminin și în 40,74% din cazuri pentru sexul masculin;
- Din punct de vedere al topografiei leziunii, rezultatele descoperite au arătat că leziunea s-a extins doar la nivelul tegumentului la un procent de 90.74%, și a fost întâlnită și la nivelul vermillionului pentru 9.26% din cazuri.

5. STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ

Materialul cercetat a fost material *uman*, provenind din Spitalul Clinic Județean de Urgență (SCJU) Craiova, fiind vorba de piese de exereză chirurgicală obținute în secțiile de Chirurgie Oro-Maxilo-Facială, de Chirurgie ORL, de Chirurgie Plastică și Dermatologie, material care a fost trimis ulterior Laboratorului de Anatomie Patologică al aceleiași spital pentru diagnosticul histopatologic, în perioada 2012-2016. În studiul histopatologic al cazuisticii investigate ne-au interesat parametrii macroscopici și microscopici, respectiv variabile macroscopice de tipul: dimensiuni, aspect, culoare, consistență, aspectul pe suprafața de secțiune, existența zonelor de necroza, a ariilor hemoragice și prezența invaziei structurilor adiacente și variabile microscopice, respectiv: tipul histopatologic, subtipul histopatologic, patternul de creștere tumorală, diferențierile citologice ale tumorilor studiate, aspectul stromei tumorilor, prezența/absența invaziei limfo-vasculare, prezența/absența invaziei perineurale, prezența/absența invaziei limitelor de rezecție chirurgicale.

CONCLUZIILE STUDIULUI HISTOPATOLOGIC AL CAZUISTICII INVESTIGATE

➤ În intervalul de timp studiat, 2012-2016, carcinomul bazocelular de buză superioară a reprezentat circa 49% din totalul leziunilor clinice tumorale dezvoltate cu această localizare;

➤ Histopatologic am consemnat prezența a 7 subtipuri de carcinom bazocelular: nodular, adenoid-chistic, micronodular, keratotic, mixt, superficial și sclerodermiform.

➤ Cel mai frecvent subtip histopatologic diagnosticat de noi în localizarea de la nivelul buzei superioare a fost tipul nodular de carcinom bazocelular (39%), urmat la o anumită distanță de subtipul adenoid-chistic (17%), iar pe ultimele locuri s-au situat variantele superficială și sclerodermiformă, fiecare cu câte 7,4%;

➤ Aspectele histopatologice comune diverselor subtipuri de carcinom bazocelular au constat în: 1) celulele neoplazice cu aspect bazaloid, celule de talie mică, cubice, cu un nucleu rotund-ovalar, tahicromatic, înconjurat de o cantitate redusă de citoplasmă amfofilă; 2) palisadarea periferică sub formă de "gărduț" a celulelor neoplazice; 3) retracții artefactuale ale stromei peritumorale; 4) evidențierea în multe cazuri a originii tumorii din epiteliul de suprafață;

➤ Cu excepția tipurilor nodular și superficial, celelalte varietăți prin aspectele histologice particulare pe care le-au prezentat au impus nu de puține ori și un

diagnostic diferențial amănunțit cu o serie de alte leziuni neoplazice sau non-neoplazice ce se pot dezvolta în această localizare;

➤ Într-o cincime din cazuistica investigată s-a remarcat caracterul invaziv local, marea lor majoritate invadând dermul profund și hipoderm, iar 45% dintre aceste cazuri au invadat și mușchiul striat subiacent;

➤ Din punct de vedere histopatologic cele mai invazive forme au fost cele sclerodermiforme (100% din cazuri), urmate de varianta micronodulară (2/3 din cazuri) și respectiv forma mixtă (60% din cazuri);

➤ Întrucât am evidențiat diferențe de agresivitatea între cazurile de carcinom bazocelular mixt, respectiv asocierile de tip solid-sclerodermiform s-au dovedit a fi mult mai invazive local față de asocierile solid-micronodulare, se impune ca în astfel de cazuri să se stabilească cu certitudine forma asociată cu potențialul cel mai agresiv;

➤ În 10% din cazurile investigate am consemnat existența a cel puțin unei limite de rezeecție invadate tumoral. Aceste cazuri au corespuns celor mai agresive forme de carcinom bazocelular, respectiv formele: micronodular, sclerodermiform și mixt.

6. STUDIUL IMUNOHISTOCHEMIC AL INVAZIVITĂȚII LOCALE A CARCINOAMELOR BAZOCELULARE DE BUZĂ SUPERIOARĂ

Investigațiile imunohistochimice s-au realizat pentru 24 de cazuri selectate din rândul celor 54 de carcinoame bazocelulare de buză superioare ce au făcut obiectul studiului histopatologic. Alegerea cazurilor a fost făcută în așa fel încât să fie reprezentative pentru cazuistica luată în studiu.

În acest studiu s-au folosit blocurile de parafină utilizate în studiul histopatologic anterior și din care s-au efectuat secțiuni seriate, având grosimea de 4μm, care au fost aplicate pe lame de sticlă încărcate electrostatic. După uscare la temperatura laboratorului, secțiunile au fost deparafinate și rehidratate.

CONCLUZIILE STUDIULUI HISTOPATOGIC AL CAZUISTICII INVESTIGATE

➤ Imunomarcajul tumoral a fost mai evident în cazul markerilor *Twist1*, *COX-2* și *WASL*, scorurile de imunoreactivitate atingând valoarea maximală, IRS= 12;

➤ La polul opus s-a situat reactivitatea tumorală pentru markerii *MT1-MMP*, *CD56* și *maspin*, scorurile obținute nedepășind valoarea IRS= 4;

➤ O reactivitate oarecum intermediară am obținut-o pentru markerii *CXCR4* și *alfa-SMA*, scorurile maxime înregistrate nedepășind valorile IRS= 8-9;

- Investigarea potențialului intrinsec de invazie locală al carcinoamelor bazocelulare de buză superioară a indicat un imunoprofil de tipul: *CXCR4+*/*MT1-MMP+*/*CD56+*/*Cox-2+*/*Maspin -*, ± ce a fost prezent în cazurile cu invazie netă la nivelul hipodermului și mușchiului striat subiacent;
- Un astfel de imunoprofil a fost mai evident la frontul de invazie tumoral și la periferia proliferărilor neoplazice;
- Investigarea imunohistochimică cu ajutorul markerului *N-caderină* a achiziționării unui fenotip mezenchimal de către celulele tumorale a arătat existența unui astfel de proces mai ales la frontul de invazie a cazurilor invazive de carcinom bazocelular, în celulele de la periferia proliferărilor tumorale și în mod evident în formele sclerodermiforme și micronodulare;
- Imunoreactivitatea tumorală pentru *Twist-1* a pus în evidență existența unui proces activ de tranziție epitelio-mezenchimală la nivelul formelor invazive de carcinom bazocelular, îndeosebi în variantele sclerodermiformă, micronodulară și mixtă;
- Investigarea motilității intrinseci a celulelor tumorale cu ajutorul markerilor *WASL* și *alfa-SMA* a evidențiat existența unui astfel de profil *WASL+*/*alfa-SMA+* îndeosebi în formele sclerodermiformă, micronodulară și mixtă de carcinom bazocelular și mai ales spre frontul de invazie;
- Imunomarcajul pozitiv pentru markerii *CXCR-4*, *MT1-MMP*, *Twist-1*, *COX-2*, *alfa-SMA* și *WASL* la nivelul micromediului stromal tumoral pune în evidență existența unor certe interacțiuni parenchim tumoral-stromă cu rol în facilitarea invazivității locale a carcinoamelor bazocelulare de buză superioară;
- Acest ultim aspect a fost mai evident în frontul de invazie al formelor sclerodermiformă, micronodulară și mixtă de carcinom bazocelular;
- În urma investigației imunohistochimice am identificat un grup de carcinoame bazocelulare cu mare agresivitate locală ce au aparținut îndeosebi variantelor histopatologice sclerodermiform, micronodular și mixt; Astfel că un imunoprofil de tipul *CXCR4+*/*MT1-MMP+*/*CD56+*/*Cox-2+*/*Twist-1+*/*N-caderină+*/*alfa-SMA+*/*WASL+*/*Maspin -* are valoare prognostică identificând cazurile cu cel mai mare potențial invaziv local;
- Totodată unii din acești markeri pot fi ținta unor potențiale terapii ce ar scădea mult rata mortalității, a recidivelor și a complicațiilor ce pot să apară în cazul unor astfel de bolnavi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Ferlay J, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base (2002 estimates). Lyon: IARC Press;2004.
2. IARC. Cancer incidence in five continents, vol 1X. Available from: <http://wwwdep.iarc.fr>.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
4. Black RJ, Bray F, Ferley J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997;33:1075–107.
5. Guy GP, Ekwueme DU. Years of potential life lost and indirect costs of melanoma and non-melanoma skin cancer: a systematic review of the literature. *Pharmacoeconomics* 2011;29:863–74.
6. Edwards DM, Jones J. Incidence of and survival from upper aerodigestive tract cancers in the UK: the influence of deprivation. *Eur J Cancer* 1999;35:968–72.
7. Mantese SAO, Berbert ALCV, Gomides MDA, Rocha A. Carcinoma basocelular - Análise de 300 casos observados em Uberlândia - MG. *An Bras Dermatol.* 2006;81:136-42.
8. Maia M, Proença NG, Moraes JC. Risk factors for basal cell carcinoma: a casecontrol study. *Rev Saude Publica.* 1995;29:27-37.
9. Zanetti R, Rosso S, Martinez C, Navarro C, Schraub S, Sancho-Garnier H, et al. The multicentre south European study 'Helios'. I: Skin characteristics and sunburns in basal cell and squamous cell carcinomas of the skin. *Br J Cancer.* 1996;73:1440-6.
10. Ebenius B: Cancer of the lip. *Acta radiol. Suppl.* 48, 1943.
11. Hamalainen MJ: Cancer of the lip. *Ann Chir Gynaec Fenn* 44:suppl. 6, 1955.
12. Anderson DL: Cause and prevention of lip cancer. *J Canad Dent Ass* 37:138-142, 1971.
13. Spitzer WO, Hill GB, Chambers LW, et al: The occupation of fishing as a risk factor in cancer of the lip. *N Eng J Med* 293:419-424, 1975.

14. Wynder EL, Bross IJ, Feldman RM: A study of the etiological factors in cancer of the mouth. *Cancer* 10:1300-1323, 1957.
 15. MacLare RGC: Review of the causes of cancer of the lip. In Proceedings of the Annual Clinical Conference of the Ontario Foundation of Carcinoma of the Lip. Ottawa, Ontario, 1962.
 16. Nicolau SC and Balu L: Chronic actinic cheilitis and cancer of the lower lip. *Br J Derm* 76:278-289, 1964.
 17. Stoddart TG: Conference of cancer of the lip (based on a series of 3166 cases). *Canad Med Ass J* 90:666-670, 1964.
- Keller AZ: Cellular types, survival, race, nativity, occupation, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancers. *Am J Epidem* 91:486-499, 1970.
18. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, et al. Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2000;110(3 Pt 1):397–401.
 19. Betti R, Menni S, Radaelli G, Bombonato C, Crosti C. Micronodular basal cell carcinoma. A distinct subtype? Relationship with nodular and infiltrative basal cell carcinomas. *J Dermatol* 2010; 37: 611-6.
 20. Scrivener Y, Grosshans E, Cribier B. variations of basal cell carcinomas according to gender, age, location and histopathological subtype. *Br J Dermatol*. 2002;147(1):41-7.