

Anno VII, N.1 - marzo 2016 / Year VII, N.1 - march 2016

# Frontiera ORL

Periodico di Otorinolaringologia, Patologia Cervico Facciale, Audiologia e Foniatria  
*Periodic of otolaryngology, cervico-facial pathology, audiology and speech therapy*

[www.frontieraorl.it](http://www.frontieraorl.it)



*numero speciale / special number*  
**LA GESTIONE DELLA  
METASTASI LINFONODALE:  
APPROCCI INNOVATIVI  
INTEGRATI**  
*CONGRESSO / CONGRESS*

ISSN 2038-4793

## Carcinoma basaloide squamo cellulare della laringe: presentazione di 27 casi e analisi della letteratura

### *Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: presentation of 27 case and review of the literature*

M. Mesolella, B. Iorio, M. Cimmino, A. M. Di Lullo, F. Ricciardiello, R. Iovine, L. Fattore, M. E. Liguori

*Dipartimento Testa Collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli*

#### Abstract

Il carcinoma basaloide squamo cellulare (BSCC) è una rara variante del carcinoma squamo cellulare (SCC) dell'apparato respiratorio e digerente superiore<sup>2,20</sup>. Questo particolare tipo di carcinoma sembra avere predilezione per la regione della testa e del collo, in particolare modo per la laringe sovraglottica, la lingua e l'ipofaringe<sup>27,28</sup>. Ha un'incidenza dello 0,66% e differisce dalla comune forma di carcinoma squamo cellulare per specifiche caratteristiche morfologiche e biologiche. È più frequente nel sesso maschile (14:1), con insorgenza media a 63 anni. BSCC ha una scarsa prognosi a causa dell'invasivo pattern di crescita e per la diagnosi spesso tardiva e con metastasi. La terapia di scelta è la chirurgia seguita da trattamento radio e/o chemioterapico<sup>14</sup>.

BSCC è un tumore clinicamente aggressivo caratterizzato da un modello bifasico di crescita. L'immunocistochemica può essere cruciale nella diagnosi dato che le biopsie possono non essere identificative della componente sia basaloide che squamosa del tumore. Data la scarsa prognosi, suggeriamo uno stretto follow-up e uno schema terapeutico multimodale. Presentiamo la nostra esperienza in merito al carcinoma basaloide della laringe confrontandola con le ultime evidenze presenti in letteratura.

#### Introduzione

Il carcinoma basaloide squamo cellulare

#### Abstract

*Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC) is an uncommon distinct variant of squamous cell carcinoma (SCC) of the upper respiratory and digestive tract<sup>2,20</sup>. This malignancy seems to have a predilection for the head and neck region, especially for the supraglottic<sup>27,28</sup>. This uncommon type of tumor has an incidence of 0,66% and differs from the common form of SCC with specific morphological and biological features. There is a male predominance (14:1), with mean age of presentation of 63 years. Moreover BSCC has a poor prognosis because of its invasive growth pattern and because it often presents at an advanced stage often with metastases<sup>28</sup>. The therapy of choice is surgery followed by radiotherapy and/or chemotherapy<sup>14</sup>.*

*BSCC is a tumor characterized by a biphasic pattern of growth and has an aggressive clinical behaviour. Immunohistochemistry basaloid squamous components of the tumour. Because of the poor prognosis, a strict follow-up is necessary and they often require multimodality treatment. We present our experience about basaloid carcinoma of the larynx and a review of the relevant recent literature.*

#### Introduction

*Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC) is an uncommon distinct variant of squamous cell carcinoma (SCC) of the upper respiratory and digestive tract<sup>2,20</sup>. It was first described in 1986 by Wain et al as a distinctive histological variant of squamous cell carcinoma<sup>28</sup> and recognized by the*

■ Indirizzo per corrispondenza / Address for correspondence: M. Mesolella - Dipartimento Testa Collo, UOC Otorinolaringoiatria, AOU Policlinico Federico II, Napoli - E-mail: [massimo.mesolella@ifo.it](mailto:massimo.mesolella@ifo.it)



(BSCC) è una rara variante del carcinoma squamo cellulare (SCC) dell'apparato respiratorio e digerente superiore<sup>2,20</sup>. Descritto per la prima volta nel 1986 da Wain et al. come una variante istologica distinta del carcinoma squamo cellulare<sup>20</sup> e nel 1991 dall'organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), questo particolare tipo di carcinoma sembra avere predilezione per la regione della testa e del collo, in particolar modo per la laringe sovraglottica, la lingua e l'ipofaringe<sup>21,22</sup>. BSCC può anche insorgere in altre sedi come nell'esofago, polmone, timo, ano, pene e cervice<sup>21,22</sup>. Questo raro tipo di carcinoma ha un'incidenza dello 0.66% e differisce dalla comune forma di carcinoma squamo cellulare per specifiche caratteristiche morfologiche e biologiche. È più frequente nel sesso maschile (14:1), con insorgenza media a 63 anni. BSCC ha una scarsa prognosi a causa dell'invasivo pattern di crescita e per la diagnosi spesso tardiva e con metastasi. La terapia di scelta è la chirurgia seguita da trattamento radio e/o chemioterapico<sup>12</sup>. Presentiamo la nostra esperienza in merito al carcinoma basaloide della laringe confrontandola con le ultime evidenze presenti in letteratura.

### Materiali e metodi

Presso il Dipartimento di Otorinolaringoiatria dell'Università Federico II di Napoli, in un periodo di 10 anni (2006-2015), sono stati diagnosticati 27 casi di BSCC della laringe. I dati sono stati raccolti prospettivamente dal 2009 e retrospettivamente prima di questa data, il follow-up è stato chiuso nel Dicembre 2015. Tutti i casi presentano i criteri istologici proposti da Wain et al<sup>4</sup>.

### Risultati

Dei 27 casi di BSCC della laringe, 24 (89%) erano uomini e 3 (11%) donne. L'età media era di 64.5 anni (range 47-84). Il consumo di tabacco è stato riscontrato in tutti i pazienti (100%), mentre il consumo di alcol in 15 di loro (55.5%). Al momento della diagnosi 10 (37%) tumori erano transglottici, 7 (26%) glottici, 9 (33.3%) sopraglottici, un solo caso a livello sottoglottico (3.7%). Tutti i pazienti sono stati sottoposti

*World Health Organization (WHO) as a separate entity in 1991. This malignancy seems to have a predilection for the head and neck region, especially for the supraglottic larynx, tongue and hypopharynx<sup>21,22</sup>. BSCC can also occur at other sites such as the esophagus, lung, thymus, anus, penis and cervix<sup>21,22</sup>. This uncommon type of tumor has an incidence of 0.66% and differs from the common form of SCC with specific morphological and biological features. There is a male predominance (14:1), with mean age of presentation of 63 years. Moreover BSCC has a poor prognosis because of its invasive growth pattern and because it often presents at an advanced stage often with metastases<sup>20</sup>. The therapy of choice is surgery followed by radiotherapy and/or chemotherapy<sup>12</sup>. We present our experience about basalooid carcinoma of the larynx and a review of the relevant recent literature*

### Materials and methods

*During a 10-year period (2006-2015), a total of 27 BSCCs of the larynx have been diagnosed at the Department of Otolaryngology of the Federico II University in Naples. Cases were collected prospectively since 2009 and retrospectively before this date and follow-up was closed by December 2015. All cases met the histological criteria proposed by Wain et al<sup>4</sup>.*

### Results

*Among the 27 BSCCs of the larynx, 24 (89%) were males and 3 (11%) were females. The average age was 64.5 years (range 47-84). Tobacco consumption was recorded in all patients (100%), while alcohol consumption in 15 of them (55.5%). 10 (37%) of tumors were transglottic at the time of diagnosis, 7 (26%) arose in the glottic larynx, 9 (33.3%) in the supraglottic larynx, while 1 in the subglottic larynx (3.7%). All the patients underwent surgery: total laryngectomy in 15 cases (55.5%), reconstructive laryngectomy in 7 cases (26%) and supraglottic laryngectomy in 5 cases (18.5%). In all cases with functional neck dissection, followed by radio and/or chemotherapy in cases with positive margins or lymph nodes. Perineural invasion was seen in 8 cases (29.6%), while vascular invasion in 6 cases (22.2%). 8 patients (29.6%) presented lymph node metastases.*



Caso / Patient	Età / Age	Sesso / Sex	Sede / Origin	Intervento / Laryngectomy	PI	VI	LNM	Grado / Grading	TNM	Stadio / Stage	Follow-up	LR	SPT
1	77	F	S	S				G2-G3	T3NoMo	III	AwD	Sì / Yes	
2	70	M	T	R			Sì / Yes	G2-G3	T3N1Mo	III	DOD	Sì / Yes	
3	60	M	T	R				G3	T2NoMo	II	DwD		
4	63	M	G	T				G2-G3	T2NoMo	II	AwD		
5	53	M	T	R	Sì / Yes		Sì / Yes	G3	T3N2Mo	IVa	DO1		
6	62	M	G	R				G3	T2NoMo	II	AwD		Colon-retto / Colon-rectum
7	61	M	T	T	Sì / Yes	Sì / Yes		G2-G3	T4aNoMo	IVa	AwD		Colon-retto / Colon-rectum
8	72	M	G	R				G2	T2NoMo	II	DOD		
9	66	M	T	T				G3	T2NoMo	II	AwD		Prostata / Prostate
10	60	M	G	R				G3	T3NoMo	III	AwD		
11	67	M	T	R		Sì / Yes		G2-G3	T3NoMo	III	DOD	Sì / Yes	
12	76	M	S	S				G2	T2NoMo	II	DOD	Sì / Yes	
13	68	M	T	T		Sì / Yes		G3	T3NoMo	III	AwD		Prostata / Prostate
14	63	M	T	T	Sì / Yes			G2-G3	T3NoMo	III	AwD		
15	76	F	T	T	Sì / Yes	Sì / Yes	Sì / Yes	G3	T4aN1Mo	IVa	AwD		Bronchi, Mammella / Bronchus, Breast
16	84	M	G	T				G3	T2NoMo	II	AwD		Basalioma orecchio esterno / EE basalioma
17	69	M	S	S	Sì / Yes			G3	T2NoMo	II	AwD		
18	80	M	G	T				G3	T2NoMo	II	AwD		
19	47	M	S	T	Sì / Yes			G3	T4aNoMo	IVa	AwD		
20	62	M	S	S	Sì / Yes		Sì / Yes	G3	T3N1Mo	III	AwD		
21	47	M	S	T	Sì / Yes	Sì / Yes		G3	T4aNoMo	IVa	DOD	Sì / Yes	
22	49	M	Sub	T				G2-G3	T2NoMo	II	AwD		
23	69	F	S	S			Sì / Yes	G3	T4aN1Mo	IVa	AwD		Colon-retto / Colon-rectum
24	49	M	S	T		Sì / Yes		G3	T4aN2Mo	IVa	AwD		
25	67	M	S	T			Sì / Yes	G3	T3N2Mo	IVa	DwD		
26	58	M	G	T			Sì	G3	T4aN1Mo	IVa	AwD		
27	67	M	T	T				G2	T3NoMo	III	AwD		

Tab. 1. Origine: S=sopraglottica; T=transglottica; Sub= sottoglottica; G=glottica. - Laringectomia: S=sopraglottica; R=ricostruttiva; T=totale. - PI= invasione perineurale; VI= invasione vascolare; LNM= metastasi linfonodali. - Follow-up: AwD=vivo, libero da malattia; DOD=deceduto per malattia; DwD=Deceduto senza malattia. - LR= ricorrenza locale; SPT= Secondo tumore primitivo. / Tab. 1. Origin: S=sopraglottic; T=transglottic; Sub= subglottic; G=glottic. - Laryngectomy: S=sopraglottic; R=reconstructive; T=total. - PI= Perineural Invasion; VI= Vascular Invasion; LNM= Lymph Node Metastases. - Follow-up: AwD=Alive without Disease; DOD=Died Of Disease; DwD=Died without Disease - LR= Local Recurrence; SPT= Second Primary Tumors.



ad intervento chirurgico: laringectomia totale in 15 casi (55,5%), laringectomia ricostruttiva in 7 casi (26%) e laringectomia sovraglottica in 5 casi (18,5%). In tutti i casi è stata eseguita una dissezione funzionale del collo, seguita da radio e/o chemioterapia in caso di positività dei margini o dei linfonodi. L'invasione perineurale è stata riscontrata in 8 casi (29,6%), mentre l'invasione vascolare in 6 casi (22,2%). 8 pazienti (29,6%) presentavano metastasi linfonodali. Il grado dei tumori era G2 in 3 casi (11,1%), G2-G3 in 7 casi (26%), G3 in 17 casi (63%). Per quanto riguarda la stadiazione abbiamo riscontrato 10 casi al II stadio (37%), 8 casi al III stadio (29,6%) e 9 casi allo stadio IVa (33,3%). La ricorrenza del tumore era del 15% (5/27 pazienti) ed in 3 casi è stata eseguita una totalizzazione dopo laringectomia parziale. Tumori primitivi metastatici in altre sedi sono stati riscontrati in 7 pazienti (26%): 3 a livello del colon-retto, 2 a livello prostatico, 1 basalioma dell'orecchio esterno e due tumori metastatici a livello dei bronchi e della mammella in una stessa paziente. Il follow-up medio è stato di 31 mesi (range 12-96). La sopravvivenza globale a 3 anni era del 58% (10/17 pazienti seguiti a 3 anni). I principali dati clinici e patologici sono riportati nella Tabella 1.

### Discussione

Il carcinoma squamoso basaloide (BSCC) è stato descritto per la prima volta nel 1986 da Wain et al.<sup>24,25,26</sup>, che riportò 10 casi di tumori localizzati a livello della lingua, della laringe e dell'ipofaringe come una variante istologica distinta dal carcinoma squamocellulare caratterizzata da un comportamento molto aggressivo<sup>2</sup>. Da allora sono stati pubblicati circa 200 casi di suddetto tumore e quasi 1/3 di essi erano localizzati a livello laringeo<sup>1</sup>. La maggior parte dei casi riportati in letteratura per i tumori laringei BSCC comprendeva casistiche limitate<sup>28</sup>, infatti la serie più ampia comprendeva 16-18 casi<sup>25</sup>. BSCC è stato definito dal "WHO blue book 2005" come una variante ad alto grado aggressiva del carcinoma squamocellulare costituita da elementi sia basaloidei che

ses. Tumor grading was G2 in 3 cases (11,1%), G2-G3 in 7 cases (26%), G3 in 17 cases (63%). Tumor staging revealed, 10 cases in stage II (37%), 8 cases in stage III (29,6%) and 9 cases in stage IVa (33,3%). Global recurrence of the tumor was 15% (5/27 patients) and in 3 cases a totalization of the partial laryngectomy was performed. Metachronic second primary tumors were detected in 7 patients (26%), 3 of them being located in colon-rectum, 2 in the prostate, a female patient showed two metachronous tumors, in bronchus and in breast, and one patient showed a basalioma of the external ear. Average follow-up was 31 months (range 12-96). Overall three years survival was 58% (10/17 patients followed for 3 years). Main clinico-pathological data are reported in Table 1.

### Discussion

Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC) was first described in 1986 by Wain et al (2,4,28,29), who reported 10 cases localized in the tongue, larynx and hypopharynx as a distinctive histological variant of squamous cell carcinoma with aggressive behavior<sup>2</sup>. Since then around 200 cases have been published and almost one third of them are located in the larynx<sup>1</sup>. In larynx, most of the evidence comes from case reports and case series with very few numbers of cases<sup>28</sup>. The largest reported series about BSCC of larynx had 16-18 cases<sup>25</sup>. BSCC has been defined in the "2005 WHO blue book" as an aggressive high grade variant of squamous cell carcinoma composed of both basaloid and squamous components<sup>25</sup> and it is believed to arise from a totipotential primitive cell in the basal layer of the surface epithelium or from the salivary duct lining epithelium<sup>27</sup>. Upper aerodigestive tract is the most common site of origin of this tumor in the head and neck<sup>2</sup>, especially larynx (supraglottic larynx in 68,6% of cases, epiglottis)<sup>28</sup>, hypopharynx (piriform sinus), base of the tongue and less frequently the oropharynx (palatin tonsils)<sup>22,27</sup>. A recent review of the literature shows that BSCC appears in both sexes but predominates in males (14:1) between 60 and 80 years old<sup>25</sup>. In our presented cases the age of presentation of the disease was between 47 and 84 years old. The tumor show the same strong association with tobacco and alcohol as conventional squamous



squamosi<sup>23</sup> e che sembrava originare da una cellula totipotente dello strato basale dell'epitelio superficiale o dall'epitelio che riveste il dotto salivare<sup>24</sup>. Le vie aereo-digestive superiori rappresentano il più comune sito di origine di questo tumore nel distretto testa-collo<sup>2</sup>, in particolar modo la laringe (68,6% regione sovraglottica, epiglottide)<sup>24</sup>, ipofaringe (seno piriforme), base lingua e meno frequentemente l'orofaringe (tonsille palatine)<sup>1,2,4,7</sup>. Una recente review della letteratura mostra che il BSCC colpisce entrambi i sessi ma prevale negli uomini (14:1) tra i 60 e gli 80 anni<sup>25</sup>. Nei nostri casi l'età di insorgenza del tumore era compresa tra i 47 e gli 84 anni. Questa variante mostra la stessa associazione del carcinoma squamoso con tabacco e alcol<sup>1,4,6</sup>. Tutti i nostri pazienti erano forti fumatori. Non è ancora chiaro il ruolo come fattore causale o contributivo nel BSCC dell'Epstein-Barr virus (EBV) e del papilloma virus (HPV). Segni clinici e sintomi non sono specifici ma sono relazionati alla localizzazione del tumore<sup>2</sup>. Il sottotipo basaloide del carcinoma squamoso cellulare rappresenta meno dell'1% dei carcinomi laringei<sup>2</sup>. Sono stati riscontrati casi di BSCC anche a livello dell'esofago, polmoni, timo, ano e cervice<sup>2</sup>. Nella nostra esperienza sui tumori laringei, 10 (37%) erano transglottici al momento della diagnosi, mentre 1 (2,7%) era sottoglottico. BSCC ha una crescita istologica bifasica con caratteristiche sia basaloide che tipiche del carcinoma squamoso in situ o invasivo<sup>26</sup>. Alcune caratteristiche anatomo-patologiche quali il pleomorfismo nucleare, ipercromasia, attività mitotica, necrosi e invasione perineurale, quando presenti tutte insieme, indicano un alto grado di malignità<sup>28,29</sup>. Le caratteristiche tipiche del BSCC sono state riscontrate contemporaneamente in ogni singolo paziente tranne l'invasione perineurale che era presente in 8/27 di essi. Sono stati descritti numerosi aspetti istologici peculiari addizionali nel BSCC, alcuni di essi abbastanza insoliti, come le rosette, gli spazi cistici, duttoli veri, sferule costituite da materiale di membrana basale e cristalloidi PAS+<sup>29</sup>. Nella maggior parte dei casi, comunque, si evidenzia il pattern di crescita caratteristico di questo

cell carcinoma<sup>1,2,6</sup>. In our all cases, patients were heavily smokers. It is still unclear the correlation with Epstein-Barr virus (EBV) and human papilloma virus (HPV) as a causal or contributory factor in BSCC<sup>26</sup>. Clinical signs and symptoms are not specific and related to tumour location<sup>2</sup>. The basaloid subtype of squamous cell carcinoma makes up less than 1% of laryngeal carcinoma<sup>2</sup>. The tumor can also occur at other sites such as the esophagus, lung, thymus, anus and cervix<sup>2</sup>. In our larynx cancer experience 10 (37%) of tumours were transglottic at the time of diagnosis, 7 (26%) arose in the glottic larynx, 9 (33.3%) in the supraglottic larynx, while 1 (2.7%) in the subglottic larynx. Pathologically, BSCC has a distinctive biphasic histologic appearance, including basaloid and in situ or invasive squamous cell carcinoma components<sup>26</sup>. Some histological features such as nuclear pleomorphism, hyperchromasia, mitotic activity, necrosis and perineural invasion, when in all together indicate a high grade malignancy<sup>28,29</sup>. All typical findings were seen in all of our cases except perineural invasion which could be detected in 8/27 cases. A wide range of different additional histologic patterns have been described in BSCC, some of them quite unusual, such as rosettes, cystic spaces, true ductules, spherules made of basal membrane material and PAS+ crystalloids<sup>29</sup>. However many cases are characterized by solid nests with the typical cell population, basaloid at the periphery and squamous at the centre, like the most common growth pattern of BSCCs and this arrangement is distinctive and specific of this tumour<sup>2</sup>. By immunohistochemistry, BSCC expresses cytokeratins (AK1, AK3, LP34) and epithelial membrane antigen EMA<sup>2</sup>. Some authors recommend cocktails of keratins composed of CAM 5.2, pankeratin AE/AE3 and CK7, while others propose the high molecular weight keratin 34βE12 as the most useful marker for this tumour. There is no specific immunohistochemical pattern to distinguish this tumour from others. However, quite recently Coletta et al. have demonstrated the importance of cytokeratins 1,7 and 14 in the diagnosis of BSCC and Emanuel et al. have stressed the value of p63 in making a distinction between BSCC and adenoid cystic carcinoma of the head and neck, showing that p63 positivity



tumore con la presenza di nidi solidi di cellule basaloide in periferia e squamose al centro<sup>9</sup>. In base all'esame immunohistochimico, nel BSCC si può evidenziare l'espressione di particolari citocheratine (AK1, AK3, LP34) e l'antigene epiteliale di membrana EMA<sup>9</sup>. Alcuni autori suggeriscono come pattern immunohistochimico caratteristico la compresenza di diverse cheratine quali CAM 5.2, pancheratina AE/AE3 e CK7, mentre altri propongono come marker maggiormente espresso nel BSCC la cheratina ad alto peso molecolare 34βE12.

Non esiste un pattern immunohistochimico specifico per distinguere questo tumore dagli altri. Coletta et al. hanno dimostrato l'importanza della citocheratina 1,7 e 14 nella diagnosi del BSCC ed Emanuel et al. hanno evidenziato il valore di p63 nella distinzione tra BSCC e il carcinoma adenoido-cistico della testa e del collo, sottolineando come il p63 risulti diffusamente positivo nel BSCC e solo parzialmente nel carcinoma adenoido-cistico<sup>20,21</sup>. La diagnosi differenziale del BSCC più importante, viene fatta con il carcinoma adenoido-cistico e il carcinoma neuroendocrino a piccole cellule. Il primo è positivo per l'actina del muscolo liscio, mentre BSCC risulta negativo. Il carcinoma adenoido-cistico mostra, inoltre, una reattività per la vimentina molto marcata in confronto con quella del BSCC (28), mentre nel tumore neuroendocrino a piccole cellule si riscontra positività per sinaptofisina e cromogranina che sono sempre assenti nel BSCC. Inoltre, l'adenoido-cistico non presenta alcun carattere squamoso, cellule atipiche pleomorfe, mitosi e comedonecrosi, mentre contiene cellule mioepiteliali<sup>22</sup>. Il tumore neuroendocrino a piccole cellule, soprattutto nelle biopsie endoscopiche di piccola entità, può condividere alcune caratteristiche morfologiche del BSCC, ma presenta un pattern di citocheratine e marker neuroendocrini caratteristici. Nei casi dubbi, il riconoscimento della presenza di mucina e la differenziazione duttulo-acinare indirizzano verso il carcinoma adenosquamoso<sup>9</sup>.

Kleist et al.<sup>8</sup> e El-Mofty et al.<sup>9</sup> hanno rilevato un'alta incidenza di positività per HPV e HSV rispetto al tumore squamocellulare della testa

*is diffuse in BSCC and partial in adenoid cystic carcinoma<sup>20,21</sup>. The most important differential diagnosis for BSCC is the solid variant of adenoid cystic carcinoma and small cell neuroendocrine carcinoma. Adenoid cystic carcinoma is positive for smooth muscle actin, whereas BSCC is negative. Adenoid cystic carcinoma also has greater reactivity for vimentin compared with BSCC (28). Synaptophysin and chromogranin are positive in small cell neuroendocrine carcinoma, but are consistently negative in BSCC. Moreover, adenoid cystic carcinoma does not show any tendency towards squamous differentiation, does contain myoepithelial cells and is essentially devoid of pleomorphic atypical cells, mitosis and comedonecrosis<sup>22</sup>. The small cell neuroendocrine carcinoma may share some morphological features, mainly in small endoscopic biopsies, but neuroendocrine markers and the "dot-like" immunostaining with keratins identifies it with reliability under the microscope. In these cases the recognition of mucin positivity and true ductulo-acinar differentiation in adenosquamous carcinoma should resolve the dilemma<sup>9</sup>. Kleist et al.<sup>8</sup> and El-Mofty et al.<sup>9</sup> have detected a higher frequency of HPV and HSV in basaloid tumours than in conventional squamous cell carcinomas of head and neck especially in some locations like nasopharynx<sup>9</sup>, but others<sup>9</sup> have not found any difference especially in larynx, such as in our experience about larynx cancer.*

*The supposed higher clinical aggressiveness of BSCC compared with the conventional squamous cell carcinoma is still controversial. Some Authors<sup>11,23</sup> did not find significant differences in behavior between these two neoplasms, while others<sup>4</sup> did. Winzenburg et al.<sup>14</sup> were the first to correlate some histological variables of BSCC with prognosis, reporting that cases with pure basaloid histology and comedonecrosis showed distant metastases in 46% of the patients and, consequently, fared worse. A predominantly basaloid histology was associated with distant metastases in 52% of their patients<sup>24</sup>. The patients usually present at an advanced stage: in fact some Authors report 76% in Stages III or IV at diagnosis, while others admitted that 36% of cases are at Stage III and 41% at Stage IV (24,26). In our case series 37% were in stage II, 26.9% in stage III and 33.3% were*



e del collo, soprattutto in quelli localizzati al rinofaringe<sup>9</sup>, mentre altri non hanno riscontrato alcuna differenza nella laringe, come nella nostra esperienza.

Non vi è unanimità nel considerare l'aggressività del BSCC come molto elevata comparata con l'istotiposquamo cellulare. Alcuni Autori<sup>11,12,19</sup> non hanno ritrovato significative differenze di comportamento tra le due neoplasie, a differenza di altri<sup>14</sup>. Infatti Winzenburg et al.<sup>14</sup> furono i primi a mettere in correlazione le varianti istologiche del BSCC con la prognosi, dimostrando come i casi con aspetti istologici puramente basaloidei e con comedonecrosi presentavano metastasi a distanza nel 46% dei casi e, quindi, una prognosi infausta, quelli con caratteristiche istologiche basaloidei predominanti ma non esclusive, metastasi a distanza nel 52%<sup>24</sup>. La diagnosi veniva fatta spesso ad uno stadio avanzato: infatti il tumore è stato diagnosticato allo stadio III o IV nel 76% da alcuni autori, secondo altri nel 36% allo stadio III e nel 41% allo stadio IV<sup>24,26</sup>.

Nella nostra casistica il 37% si presentava al momento della diagnosi al II stadio, il 26,9% allo stadio III ed il 33,3% allo stadio IVa. Thankappan riporta metastasi linfonodali nel 45,9% dei casi e nessuna metastasi a distanza<sup>24</sup>. In letteratura, i pazienti che non presentano invasioni perineurale, vascolare o linfatica hanno una sopravvivenza del 100% con assenza di metastasi a distanza<sup>14</sup>. Nel nostro studio abbiamo riscontrato invasione vascolare nel 22,2% dei casi e perineurale nel 29,6% dei nostri pazienti. La presenza o meno di metastasi linfonodali rimane un fattore chiave nella determinazione della sopravvivenza<sup>4,11,12</sup>. Molti Autori affermano che metastasi linfonodali sono molto frequenti nei tumori BSCC di pertinenza laringea, ipofaringea e tracheale (metastasi linfonodali regionali nel 64-75% e a distanza nel 35-50% dei casi)<sup>8</sup>. Nel nostro studio il 29,6% dei pazienti presenta metastasi regionali laringee e nessuna metastasi a distanza. Winzenburg et al.<sup>14</sup> hanno dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza nei casi di BSCC con o meno metastasi linfonodali, riportando media sopravvivenza di 18,6 mesi e di 47,6 mesi

*in stage IVa at time of diagnosis. Thankappan reports 45.9% of nodal metastasis at presentation and no distant metastasis<sup>24</sup>. In literature patients with vascular-lymphatic and/or perineural invasion don't present with distant metastases and survival is 100%<sup>14</sup>. Instead we have found vascular invasion in 22.2% and perineural invasion in 29.6% of our patients. Lymph node status is a key factor in survival<sup>4,11,12</sup>. Many Authors reports that node metastases are quite common in laryngeal, hypopharyngeal and tracheal BSCCs (regional and distant nodes metastasis in 64-75% and in 35-50% of cases respectively)<sup>8</sup>. In Our cases 29.6% of patients present regional nodes metastases in larynx and there aren't distant nodes ones. Winzenburg et al.<sup>14</sup> show significant differences in survival of BSCC with and without lymph node metastases, with survivals of 18.6 and 47.6 months respectively. Generally distant metastases also occur in 10-75% of BSCCs<sup>45</sup> and lung is the main target for distant metastases in BSCC. In our experience we didn't found them. After the diagnosis and staging, in literature the suggested treatment is a combination of radical surgery followed by radiation and chemotherapy, especially in presence of metastases, considering that most of reports agree that BSCC is a biologically high grade malignancy with a tendency for locally aggressive behaviour and early regional and distant metastases, with a poor prognosis. In patients with supraglottic T2 disease and undergoing partial laryngectomy, there is a statistically significant difference for local recurrences with the consequence that conservative laryngeal surgery should be employed only with great caution<sup>22</sup>. The postoperative irradiation should be encouraged as an appropriate therapy against local tumour aggressiveness; in addition to local control, adjuvant chemotherapy should also be considered for prevention of distant metastases<sup>23</sup>. Early stage cases with no evidence of nodes metastases (N0) had a good prognosis, but in advanced stages cancer with N+ had poor prognosis despite aggressive combined treatment. Because most cases of BSCC present with advanced stage tumour it is generally believed that histological features were reflective of the neoplasia aggressive clinical behaviour and poor prognosis<sup>9</sup>. However with the introduction of new treatment modalities*





rispettivamente. Metastasi a distanza possono presentarsi nel 10-75% dei casi di BSCC<sup>15</sup> e il polmone rimane la principale sede metastatica. Nella nostra esperienza non è stata evidenziata nessuna metastasi a distanza. Considerando che la maggior parte degli studi concorda sul fatto che il BSCC sia un tumore biologicamente ad alto grado di malignità con tendenza ad avere un comportamento localmente aggressivo e precoci metastasi regionali e a distanza, con scarsa prognosi, il trattamento consigliato in letteratura, dopo la diagnosi e la stadiazione del tumore, è rappresentato dall'associazione di una chirurgia radicale seguita da radio e chemioterapia, in particolar modo se presenti metastasi. Tra i pazienti con tumore T2 sovraglottico sottoposti a laringectomia parziale esiste una differenza statisticamente significativa per le ricorrenze locali, di conseguenza la chirurgia laringea conservativa dovrebbe essere eseguita con grande prudenza<sup>20</sup>. La radioterapia adiuvante dovrebbe essere praticata per contrastare l'aggressività locale del tumore mentre la chemioterapia adiuvante è utile per la prevenzione delle metastasi a distanza<sup>20</sup>. I tumori in stadio precoce con nessuna evidenza di metastasi linfonodali (N0) hanno una prognosi buona, a differenza dei tumori in stadio avanzato con metastasi linfonodali (N+) che hanno una scarsa prognosi nonostante un trattamento combinato aggressivo. Poiché molti casi di tumore BSCC vengono diagnosticati in uno stadio avanzato, si ritiene che le caratteristiche istologiche siano il riflesso del comportamento clinico aggressivo del tumore e della scarsa prognosi<sup>2</sup>.

Grazie all'introduzione di nuove modalità di trattamento per i tumori della testa e del collo, il periodo libero da malattia è aumentato in considerazione della scoperta precoce di metastasi a distanza. Tuttavia l'incidenza di metastasi a distanza in pazienti con cancro della laringe rimane basso, con un valore di circa 5%<sup>6</sup>. Frequente è invece la presenza di un secondo tumore primitivo nei pazienti affetti da BSCC del distretto testa-collo. Nel 1989 McKay e Bilous<sup>16</sup> riportarono un caso di un paziente affetto da BSCC dell'ipofaringe e

*for head and neck tumours, the disease-free period has increased, resulting in a higher detection incidence of distant metastases. Still the incidence of distant metastases in patients with laryngeal cancers remains low, with a rate of only 5% reported<sup>6</sup>. Finding a second primary tumour is common in head and neck BSCC. McKay and Bilous<sup>16</sup> in 1989 report a case of BSCC of the hypopharynx with microinvasive squamous cell carcinoma in the arytenoid region. In 1991 Seidman et al.<sup>17</sup> present a series of 11 BSCCs, two of which (tumours arising in the piriform sinus and vallecula) with synchronic squamous cell carcinomas in the oesophagus and palate, respectively. Instead we have observed second primary tumors in 6 of our 27 patients (22.2%). In view of the grave prognosis associated with basaloid carcinoma of the larynx, late reports advocate the combination of radical surgery, chemotherapy and radiation. Cisplatinium and 5FU is the commonly advocated combination. Also in our experience we consider as therapy of choice surgery followed by radiotherapy and/or chemotherapy<sup>2</sup>. In literature some authors perform surgery alone in 28.5% of patients with BSCC of larynx<sup>24</sup>. However combined modality treatment is administered in 67% of cases. Total laryngectomy is the commonest surgery performed<sup>24</sup>, such as in our case series. In fact 15/27 patients (55.5%) received total laryngectomy (with neck dissection and all patients received also radiation); 5/27 patients (18.5%) supraglottic laryngectomy (all patients received also radiation); 7/27 patients (26%) reconstructive laryngectomy (whose 4/7 had also radiation). In total 24/27 had surgery+ radiation and/or chemotherapy. BSCC has a poor prognosis and its invasive growth pattern as small solid foci may be misdiagnosed in small biopsies<sup>2</sup>. These characteristics justifies, in our view, radical treatment measures.*

*3 and 5 years survival is respectively 50% and 17,5%<sup>24</sup>, such as in our experience.*

*Finally the currently practiced treatment measurements apparently have no effects on the grave outcome, and more specific antibasaloid chemotherapeutic medication should be sought.*



da carcinoma squamo cellulare microinvasivo nella regione aritenoidea. Nel 1991 Seidman et al.<sup>17</sup> presentarono una casistica di 11 BSCC due dei quali, originatisi in corrispondenza del seno piriforme e della vallecchia, con carcinomi squamocellulari sincroni nell'esofago e nel palato, rispettivamente. Nel nostro studio, invece, abbiamo osservato la presenza di secondi tumori primitivi in 6 su 27 pazienti (22,2%).

In considerazione della scarsa prognosi del tumore basosquamoso della laringe, le linee guida suggeriscono un trattamento aggressivo basato sulla combinazione della chirurgia radicale, di terapia radiante e chemioterapia. Per la chemioterapia si utilizza la combinazione di cisplatino e di 5FU. Anche secondo la nostra esperienza consideriamo terapia di scelta la chirurgia seguita da radioterapia e/o chemioterapia<sup>12</sup>. Alcuni Autori, in letteratura, hanno riportato di praticare la sola chirurgia nel 28,5% dei pazienti con BSCC laringeo<sup>24</sup>. Ad ogni modo, si può affermare che la modalità di terapia combinata è praticata nel 67% dei casi. La laringectomia totale risulta essere, dunque, l'intervento chirurgico maggiormente praticato<sup>24</sup>, come nel nostro studio. Infatti in 15/27 pazienti (55,5%) abbiamo praticato la laringectomia totale con svuotamento linfonodale laterocervicale e tutti sono stati sottoposti anche a radioterapia, la laringectomia sovra-glottica in 5/27 (18,5%) seguita da radioterapia adiuvante, la laringectomia ricostruttiva in 7/27 (26%) seguita da radioterapia in 4 casi. In totale 24/27 pazienti sono stati sottoposti alla combinazione chirurgia e radioterapia e/o chemioterapia. Il modello di crescita aggressivo del BSCC giustifica, dal nostro punto di vista, misure terapeutiche aggressive.

La sopravvivenza a 3 e 5 anni è del 50% e

## Conclusions

*BSCC is a tumour characterized by a biphasic pattern of growth and has an aggressive clinical behaviour. Immunohistochemistry may be of help in the diagnosis because of these biopsies may be superficial or may not sample both basaloid and squamous components of the tumour. The entire upper aerodigestive tract is frequently affected and, as for larynx, supraglottis and piriform sinuses are the most common locations. Second primary tumours are frequent. Because of the poor prognosis, a strict follow-up is necessary and they often require multimodality treatment.*

17,5% rispettivamente<sup>2,18</sup>, come nella nostra esperienza. Infine, le misure terapeutiche attualmente praticate non sembrano avere effetti sulla mortalità e dovrebbero quindi essere introdotti schemi chemioterapici specifici per l'istotipobasaloide.

## Conclusioni

BSCC è un tumore clinicamente aggressivo caratterizzato da un modello bifasico di crescita. L'immunoistochimica può essere cruciale nella diagnosi dato che le biopsie possono non essere identificative della componente sia basaloide che squamosa del tumore. Le vie aereo-digestive superiori sono le sedi maggiormente interessate da questo tipo di tumore, nella laringe, nel dettaglio, i seni piriformi e la regione sovra-glottica sono le più colpite. Tumori primitivi in altre sedi sono frequenti. Data la scarsa prognosi, suggeriamo uno stretto follow-up e uno schema terapeutico multimodale.

## Bibliografia - References

- Morales-Pueda JM, Toro-Rojas M, Segura-Saint-Gerons R, Fanego-Fernandez J, Lopez-Villarejo P. Basaloid squamous cell carcinoma. Report of five cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 May 1, 15 (3):e451-5.
- Alkan S, UstaCoskun B, Ugar S, Basak t, Dadas B. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *AurisNasus Larynx* 2008; 33:71-74.
- Ereno C, Gaafar A, Garmendia M, Etxezarraga C, Bilbao FJ, Lopez JI. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathological and follow-up study of 40 cases and review of the literature. *Head and Neck Pathol* 2008;2:83-91.
- Wain SL, Kier L, Wollmer RT et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx and larynx: report of 10 cases. *Hum Pathol*. 1986;17:1168-66.



6. Cardesa A, Zidar N, Eren' o C. Basaloid squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. *Pathology and genetics of head and neck tumours*. Kleihues P, Sobin LH, series editors. World Health Organization classification of tumours. Lyon, France: IARC Press; 2005. p. 124–5.
6. Bahar G, Feinmesser R, Popovtzer A, Ulanovsky D, Nageris B, Marshak G, et al. Basaloid squamous carcinoma of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 2003; 24:204–8.
7. Chernock RD, Lewis Jr JS, Zhang Q, El-Mofsy SK. Human papillomavirus-positive basaloid squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: a distinct clinicopathologic and molecular subtype of basaloid squamous cell carcinoma. *Human Pathology*. 2010; 41:1016–1023.
8. Kleist B, Bankau A, Lorenz G, et al. Different risk factors in basaloid and common squamous head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2004;114:1063–68.
9. El-Mofsy SK, Patel S. Human papillomavirus (HPV)-related oropharyngeal or keratinizing squamous cell carcinoma: characterization of a distinct phenotype. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;101:339–45.
10. Cabanillas R, Rodrigo JP, Ferlito A, et al. Is there an epidemiological link between human papillomavirus DNA and basaloid squamous cell carcinoma of the pharynx? *Oral Oncol*. 2007;43:327–32.
11. 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;16:939–46.
12. Luna MA, ElNaggar A, Parizhatekanond P, et al. Basaloid squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract. Clinicopathologic and DNA flow cytometric analysis. *Cancer*. 1990;66:637–42.
13. De Sampaio G, Grizzio FC, Oliveira DT, et al. Prognosis of oral basaloid squamous cell carcinoma and squamous cell carcinoma: a comparison. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:83–6.
14. Wintzenberg SM, Niehaus GA, George E, et al. Basaloid squamous carcinoma: a clinical comparison of two histologic types with poorly differentiated squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119:471–6.
15. Bahar G, Feinmesser R, Popovtzer A, et al. Basaloid squamous carcinoma of the larynx. *Am J Otolaryngol*. 2003;24:204–8.
16. McKay MJ, Bilous AM. Basaloid squamous carcinoma of the hypopharynx. *Cancer*. 1989;63:2528–31.
17. Seidman JD, Berman JJ, Yost BA, et al. Basaloid squamous carcinoma of the hypopharynx and larynx associated with second primary tumors. *Cancer*. 1991;68:1545–49.
18. Ferlito A, Altavilla G, Rinaldo A, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1997;106(12):1024–35.
19. Zamecnik M, Skalova A, Pelikan K, et al. Basaloid squamous carcinoma with collagenous spherules and crystalloids. *Am Diagn Pathol*. 2001;5:233–9.
20. Coletta RD, Almeida OP, Vargas PA. Cytokeratins 17 and 14 immunorepression are helpful in the diagnosis of basaloid squamous cell carcinoma. *Histopathology*. 2006;48:773–4.
21. Emanuel P, Wang B, Wu M, et al. p63 immunohistochemistry in the distinction of adenoid cystic carcinoma from basaloid squamous cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2005;18:645–50.
22. Thompson LDR. Basaloid squamous cell carcinoma (BSCC). In: Thompson LDR, Goldblum JR, editors. *Head and neck pathology*. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006. p. 70–3.
23. Erdamar B, Souglu Y, Strin M, Karatay C, Katercioglu S, Kiyak E. Basaloid squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:154–157.
24. Thankappan K. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx – A systematic review. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39:397–401.
25. Salerno G, Di Visio D, Staibano S, Mottola G, Quarenba G, Mascolo M, et al. Prognostic value of p27Kip1 expression in basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. *BMC Cancer*. 2006; 6:146.
26. Shan JP, Karnell LH, Hoffmann HT, Ariyan S, Brown GS, Fee WE, et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surgery*. 1997;123:476–83.
27. Zbaren P, Nuyens M, Stauffer E. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;12:116–121.
28. Paulino AFG, Singh B, Shah JP, Huvoos AG. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2000;110:1479–1482.
29. Erisen LM, Coskun H, Ozayisal S, Basut O, Onurt S, Hisalan I, Tezel I. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: a report of four new cases. *Laryngoscope*. 2004;114:1179–83.

