

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara

# Il percorso diagnostico terapeutico del carcinoma del distretto testa-collo

Arcispedale S. Anna – Cona

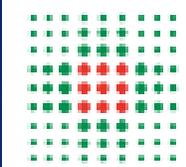
13/05/2023

## LA DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA

**Dott. ssa Elena Montinari**

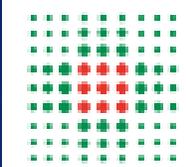
U.O. Anatomia Patologica

Az. Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

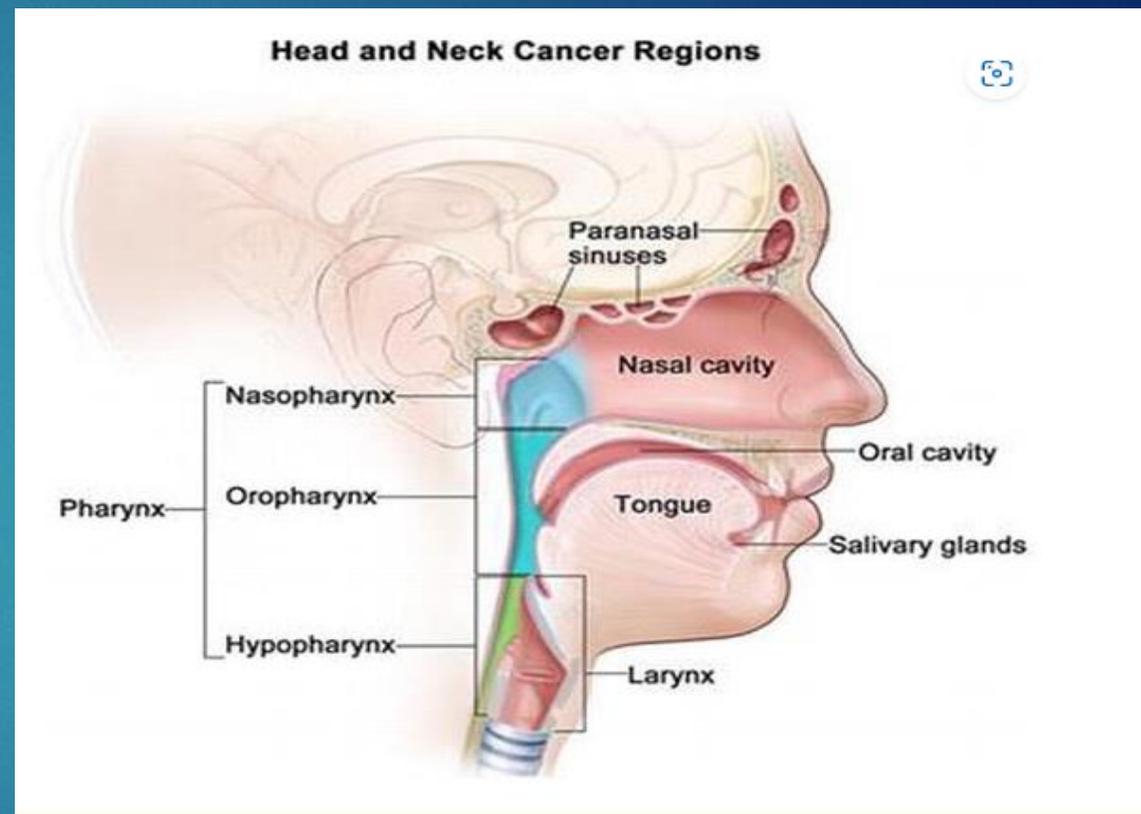


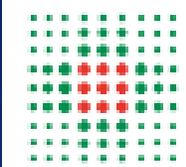
# CARCINOMI DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

- I tumori maligni del distretto testa-collo rappresentano in Italia circa il 3% di tutti i tumori maligni.
- La malattia è tre volte più frequente nel nord del Paese.
- L'incidenza aumenta con l'età per tutte le sedi con eccezione della rinofaringe.
- Nei bambini prevalgono i tumori epiteliali delle ghiandole salivari.
- Per tutte le sedi gli uomini hanno rischio maggiore rispetto alle donne.



- Gruppo molto eterogeneo di tumori che coinvolgono:
  - ❑ cavità orale
  - ❑ faringe
  - ❑ laringe
  - ❑ cavità nasale
  - ❑ seni paranasali
  - ❑ le ghiandole salivari
  - ❑ i linfonodi latero-cervicali
  
- Il 93% dei tumori di testa e collo sono tumori epiteliali.
  
- Il 90% dei tumori maligni in questa sede sono carcinomi squamo cellulari (SCC).





# EZIOLOGIA

## ABITUDINI DI VITA:

- Fumo
- Alcool

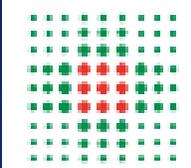
Il 75% delle neoplasie del distretto testa collo è causato da fumo ed alcool (azione sinergica)

## ESPOSIZIONE A SOSTANZE CHIMICHE:

- Asbesto
- Cromio
- Nichel
- Formaldeide

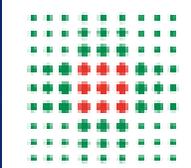
## ALTRI FATTORI:

- Radiazioni
- Virus di Epstein-Barr (EBV) ( nei tumori rinofaringei)
- Papilloma-virus (HPV) (nei carcinomi orofaringei)



# E PER LA DIAGNOSI?





## DIAGNOSI STRUMENTALE

RMN con mdc

TAC con mdc



VALUTAZIONE DI T ED N

PET-TC



VALUTAZIONE DI M  
o ricerca di primitivo occulto

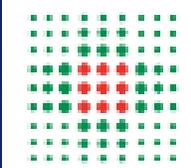
Eco +FNA



conferma cito-istologica  
in casi sospetti tramite  
ago aspirato o biopsia su eco guida

### FINALITA':

valutazione estensione loco-regionale e a distanza della neoplasia pre-post operatoria e durante follow-up



# E ORA?

TC/RM

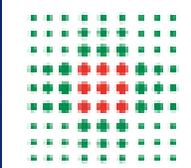
ECO



**ESAME ISTOLOGICO:  
BIOPSIA  
FNAC  
CAMPIONE OPERATORIO**



**DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA**



# DIAGNOSI CITO-ISTOLOGICA



DEFINIZIONE  
ISTOTIPO E SUE  
VARIANTI



WHO

GRADO DI  
DIFFERENZIAZIONE

STADIAZIONE



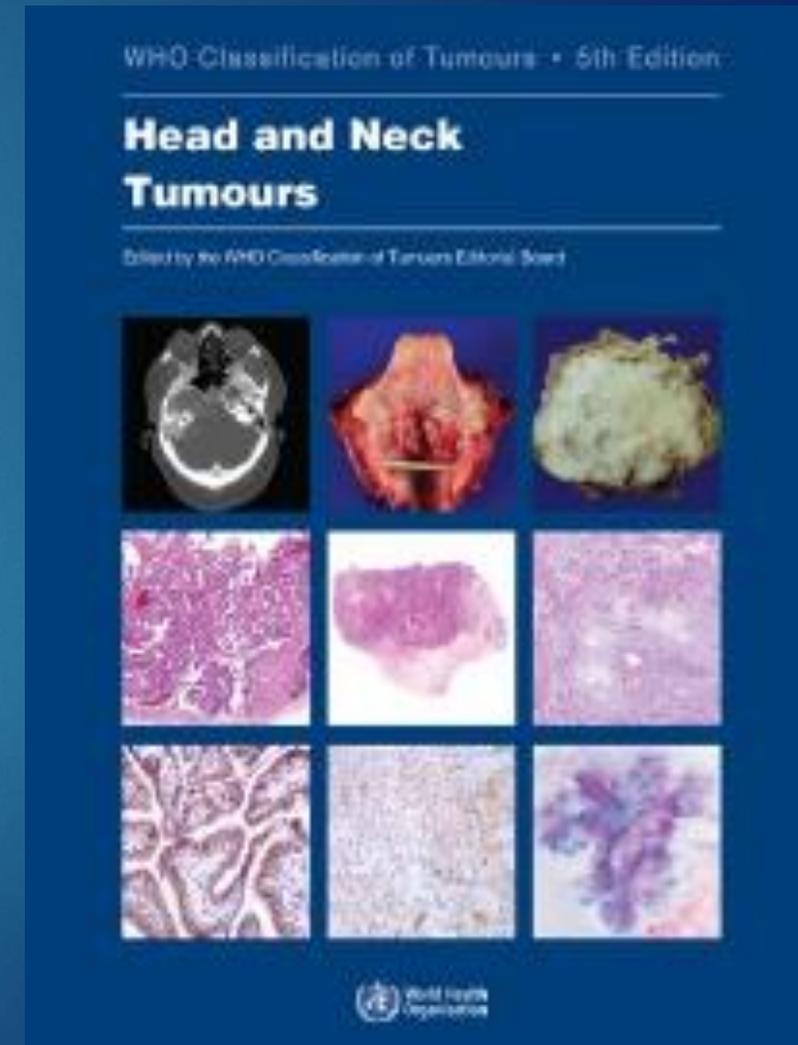
TNM

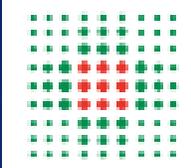
BIOMARCATORI PROGNOSTICO-PREDITTIVI:

- P16
- HPV
- EBV
- PDL1

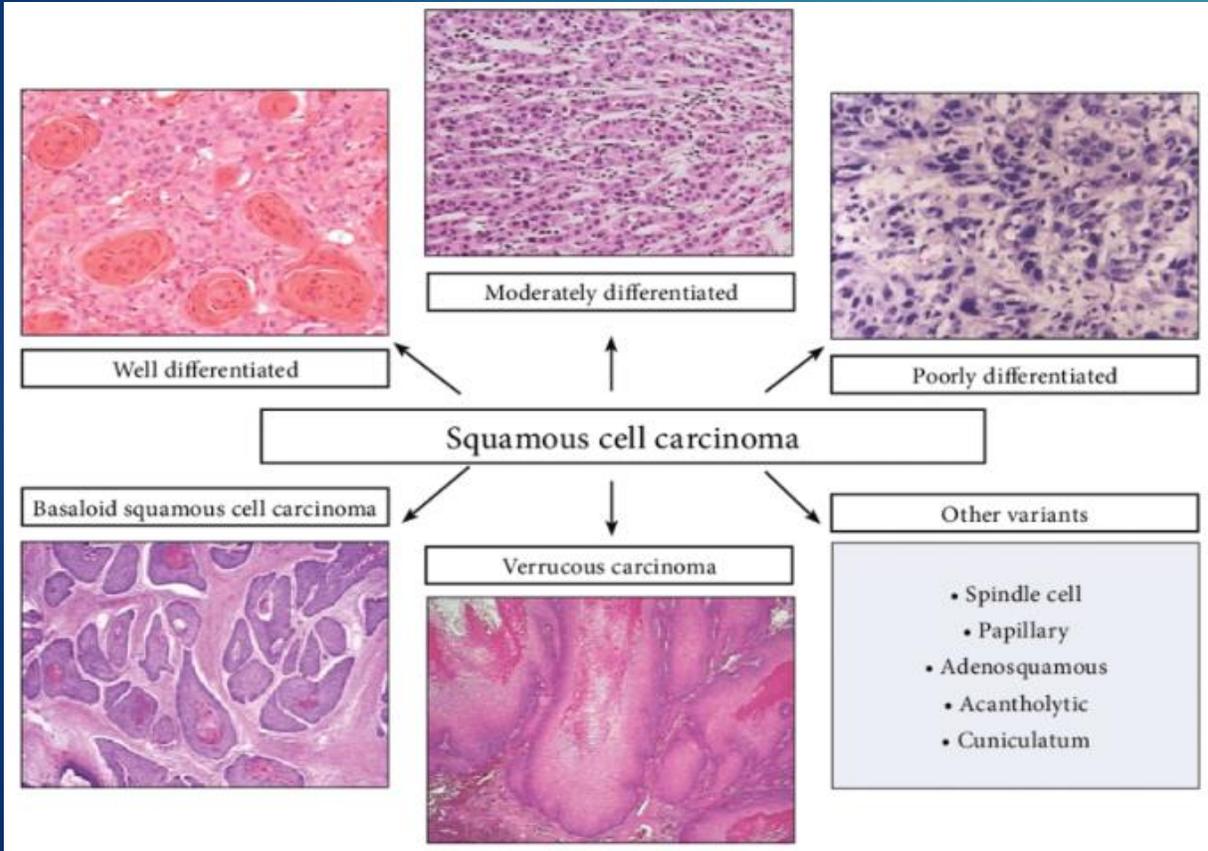
# CLASSIFICAZIONE ISTOPATOLOGICA WHO HEAD and NECK tumours (5th ed.)

- Nasal, paranasal and skull base tumours
- Nasopharyngeal tumours
- Hypopharyngeal, laryngeal, tracheal, and parapharyngeal tumours
- Salivary gland tumours
- Oral cavity and mobile tongue tumours
- Oropharyngeal tumours (base of tongue, tonsils, adenoids)
- Odontogenic and maxillofacial bone tumours
- Ear tumours
- Soft tissue tumours
- Haematolymphoid proliferations and neoplasia
- Melanocytic tumours
- Tumours and tumour-like lesions of the neck and lymph nodes
- Germ cell tumours
- Metastasis
- Neuroendocrine neoplasms and paraganglioma
- Genetic tumour syndromes involving the head and neck

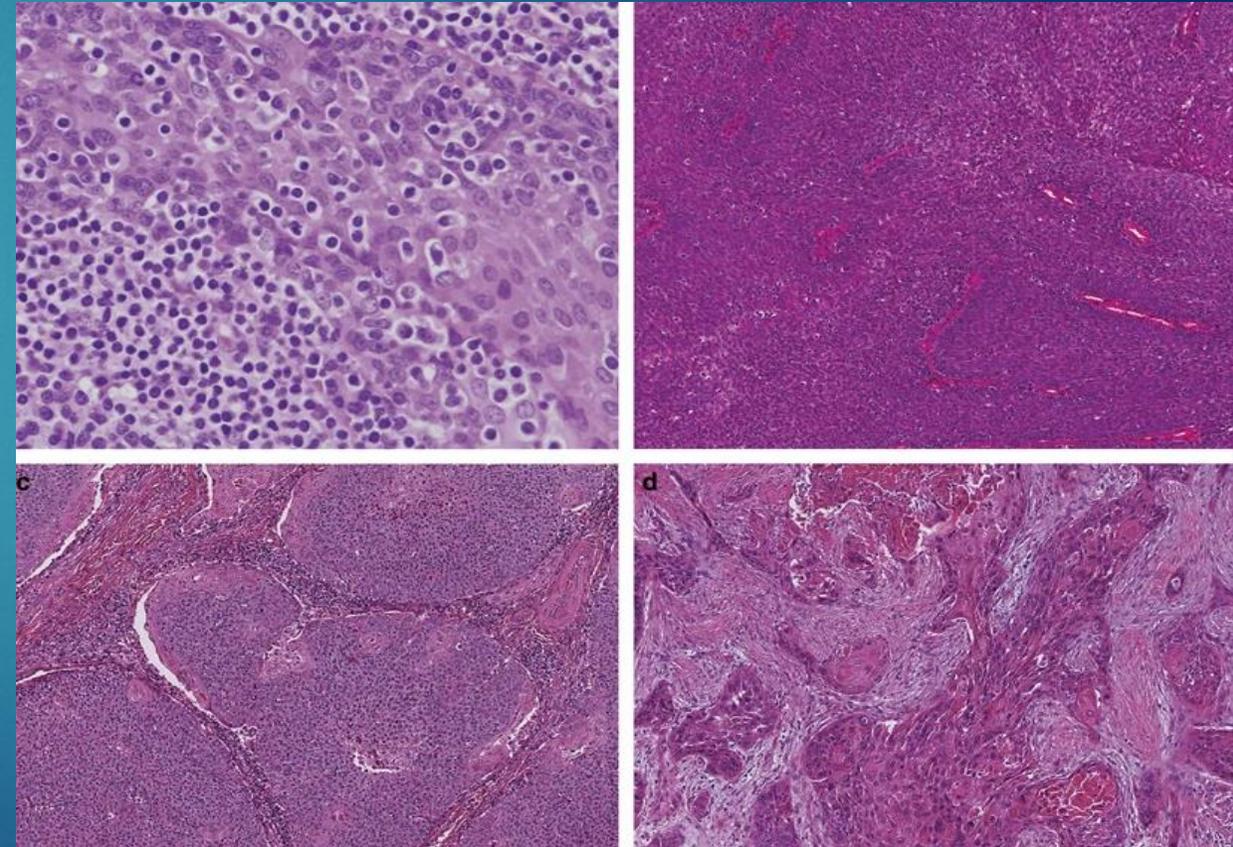




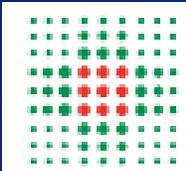
# CLASSIFICAZIONE ANATOMICA e ISTOPATOLOGICA WHO HEAD and NECK tumours (5th ed.)



Varianti di carcinoma squamoso orale

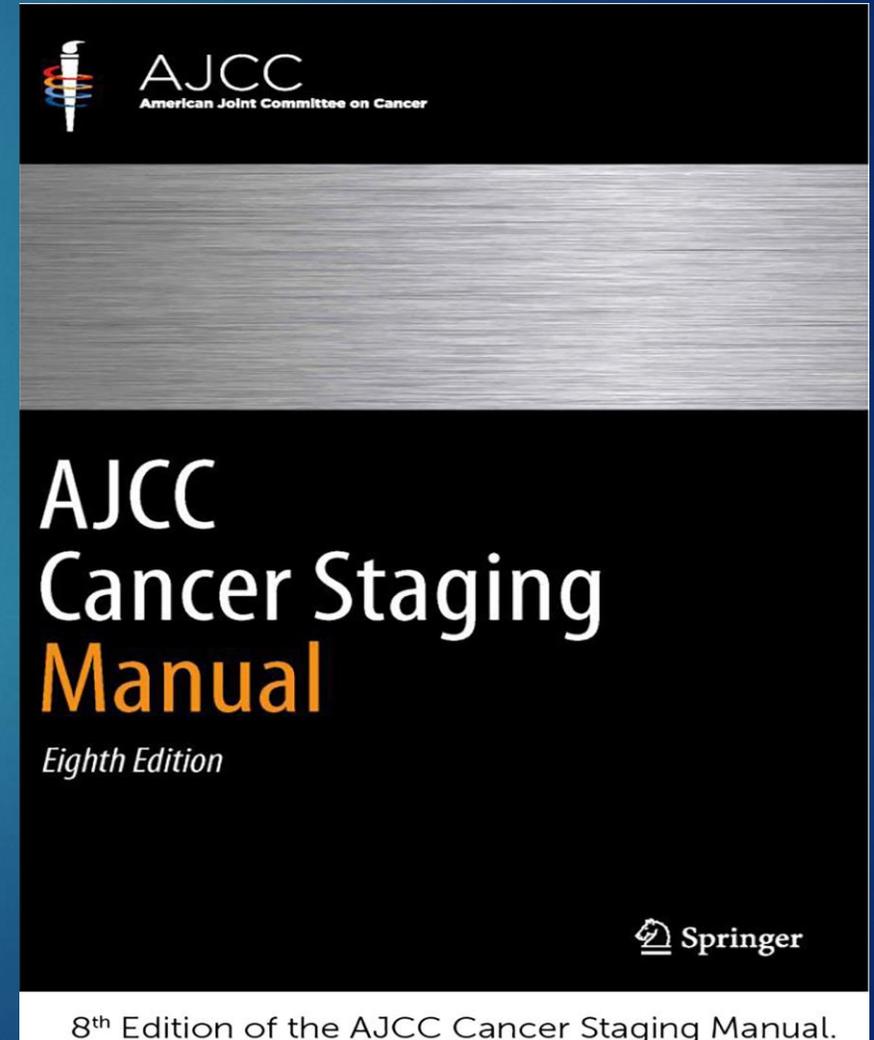


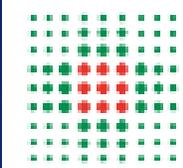
Varianti di carcinoma squamoso orofaringeo



# TNM / AJCC STAGING SYSTEM

- Tumour Node Metastasis (TNM) staging system of American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition è correntemente usato per la stadiazione:
  - ❑ T indica l' estensione del tumore primitivo ed è sito-specifico
  - ❑ N indica i linfonodi regionali
  - ❑ M indica le metastasi a distanza
- L'AJCC staging system descrive l'estensione della malattia:
  - ❑ alla presentazione (clinical staging, cTNM)
  - ❑ dopo trattamento chirurgico (pathological staging, pTNM)
  - ❑ e in caso di ricorrenza di malattia (rTNM)





# TNM / AJCC STAGING SYSTEM

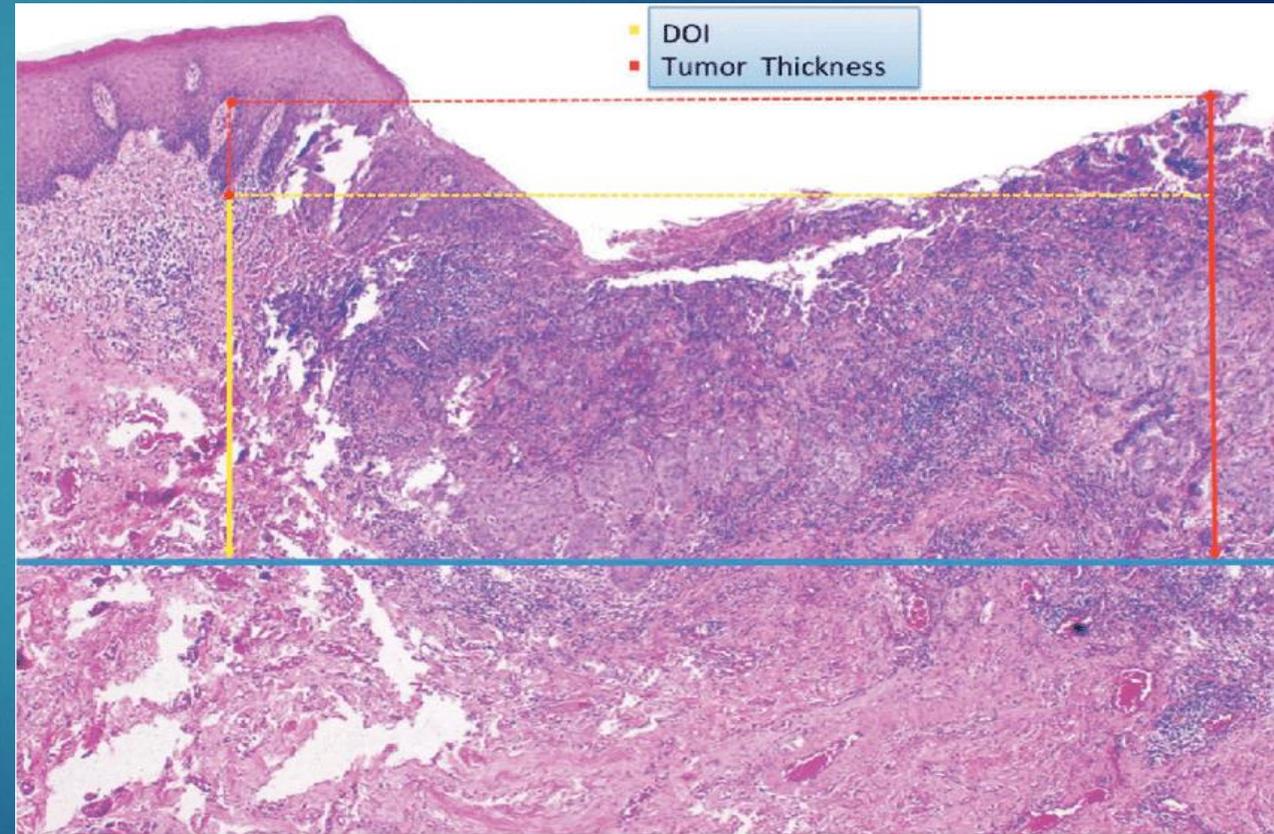
- Due significative modifiche sono state apportate nell'ottava edizione:
  - ❑ Profondità di invasione (DOI) per la cavità orale (T)
  - ❑ Estensione extranodale (ENE) per l'N.
- Il DOI aumenta la categoria T di 1 ogni 5 mm di profondità del tumore (fino a  $\geq 10$  mm)
- Allo stesso modo, l'ENE+ patologico aumenterà la categoria nodale di 1

Change	7th Ed. (2010)	8th Ed. (2017)		
		Oral Cavity	HPV- Oropharynx	HPV+ Oropharynx
T-stage	<p><b>T0:</b> no primary</p> <p><b>T1:</b> size <math>\leq 2</math>cm</p> <p><b>T2:</b> size 2-4cm</p> <p><b>T3:</b> size <math>&gt; 4</math>cm</p> <p><b>T4:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>T4a:</b> moderately advanced (extrinsic tongue muscle involvement constituted T4a)</li> <li>○ <b>T4b:</b> very advanced</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T0</b> deleted</li> <li>• <b>T1:</b> size <math>\leq 2</math>cm and DOI <math>\leq 5</math>mm</li> <li>• <b>T2:</b> size <math>\leq 2</math>cm and DOI 5-10mm or size 2-4cm and DOI <math>\leq 10</math>mm</li> <li>• <b>T3:</b> size <math>&gt; 4</math>cm or <math>&gt; 10</math>mm DOI</li> <li>• <b>T4a</b> extrinsic tongue muscle infiltration now deleted</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T0</b> deleted</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>T0</b> if proven p16+ disease without evidence of primary tumor</li> <li>• All locally advanced combined to <b>T4</b></li> </ul>
	<p><b>N0:</b> no LN involved</p> <p><b>N1:</b> single ipsi LN <math>\leq 3</math>cm in size</p> <p><b>N2:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N2a:</b> single ipsi LN, 3-6cm in size</li> <li>○ <b>N2b:</b> multiple ipsi LNs, all <math>\leq 6</math>cm in size</li> <li>○ <b>N2c:</b> any bi or ctr LNs, all <math>\leq 6</math>cm in size</li> </ul> <p><b>N3:</b> any LN <math>&gt; 6</math>cm in size</p>	<b>Clinical N-stage</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N1-N2</b> is same as previous and ENE(-)</li> <li>• <b>N3</b> now with subcategories:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>N3a</b> is previous N3 (size <math>&gt; 6</math>cm) and ENE(-)</li> <li>○ <b>N3b</b> is any ENE(+), either clinical or radiographic</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous N1, N2a combined to <b>N1</b> (<math>\leq 6</math>cm with or without ENE)</li> <li>• Previous N2b, N2c combined to <b>N2</b></li> </ul>	
		<b>Pathological N-stage</b>		
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Microscopically evident ENE(+) LNs results in upstaging</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>N1:</b> <math>\leq 4</math> LNs involved</li> <li>• <b>N2:</b> <math>&gt; 4</math> LNs involved</li> <li>• <b>N3</b> deleted</li> </ul>	
Stage grouping	Clinical or pathological TNM used for same grouping system	Same as previous		Separate clinical and pathological TNM groupings

# TNM / AJCC STAGING SYSTEM

## DOI

- DOI viene misurato dalla membrana basale di una mucosa normale adiacente al tumore fino al punto più profondo di invasione del tumore stesso.
- Il DOI valuta l'invasività di un carcinoma, indipendentemente dalla componente esofitica.
- Viene misurato trovando prima il cosiddetto "orizzonte" della membrana basale della mucosa squamosa adiacente normale e poi una linea perpendicolare cosiddetta "plumb line" fino al punto più profondo di invasione tumorale.
- DOI è misurato in millimetri

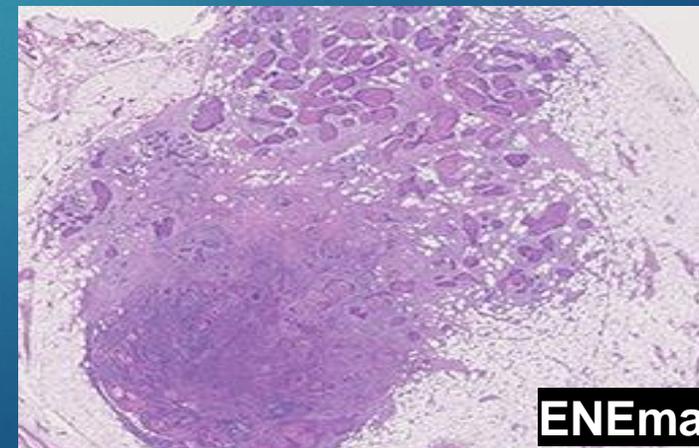
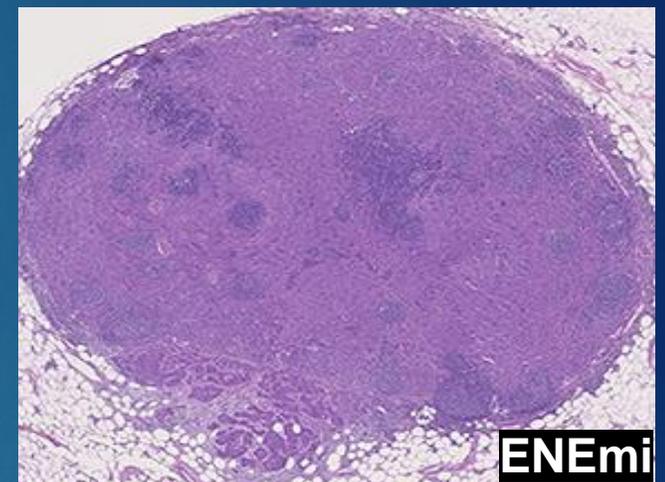
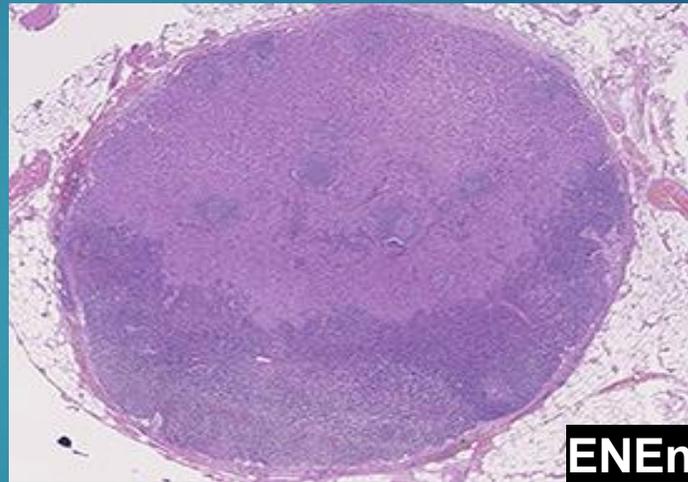


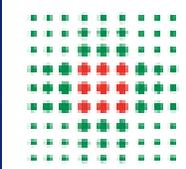
Depth of invasion (DOI) versus tumor thickness.

# TNM / AJCC STAGING SYSTEM

## ENE

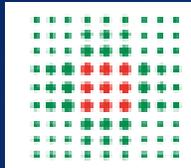
- ENE+ è definita come l'estensione del carcinoma metastatico linfonodale, attraverso la capsula, nel tessuto connettivo circostante, indipendentemente dalla reazione stromale associata.
- Tre categorie:
  - ❑ ENEn: assenza di ENE
  - ❑ ENEmi: ENE  $\leq 2$  mm
  - ❑ ENema: ENE  $\geq 2$  mm
- L'influenza dell'estensione extra nodale (ENE) ha rilevanza prognostica soprattutto nei OSCC HPV negativi.
- Solo ENema influenza la stadiazione linfonodale.
- Cionostante sia ENEn che ENEmi dovrebbero essere segnalati.





# FATTORI PROGNOSTICI

- **Grado istologico:**
  - ❑ **G1:** bene differenziato
  - ❑ **G2:** moderatamente differenziato
  - ❑ **G3:** scarsamente differenziato
- **Tipo istologico**
  - ❑ **Carcinoma cavità orale:** carcinoma squamoso convenzionale; carcinoma squamoso verrucoso; carcinoma linfoepiteliale
  - ❑ **Oropharynx:** carcinoma squamoso HPV positivo; carcinoma squamoso HPV negativo
  - ❑ **Ghiandole salivari:** adenoma pleomorfo; carcinoma adenoidocistico; adenomacarcinoma polimorfo
- **Stato dei margini:** es. i margini positivi o “close” (1–4 mm) si associano a un alto rischio di ricorrenza locale
- **Infiltrazione perineurale:** fattore predittivo di ricorrenza locoregionale e di metastasi linfonodale
- **Invasione vascolare**

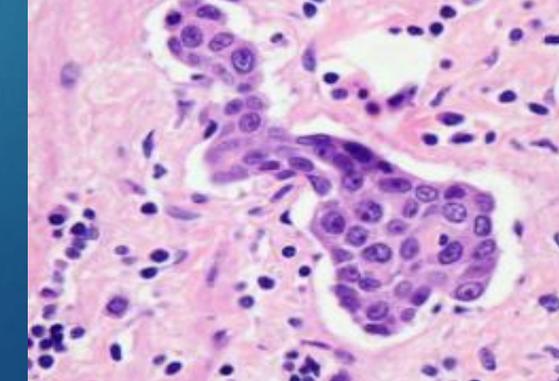
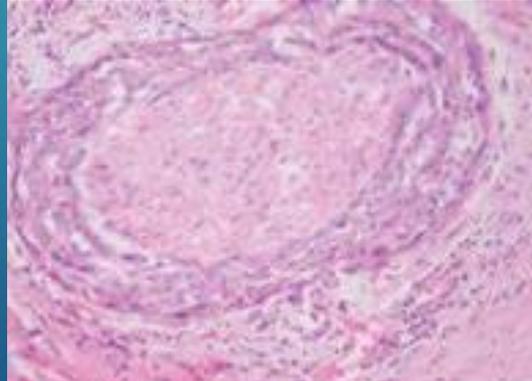
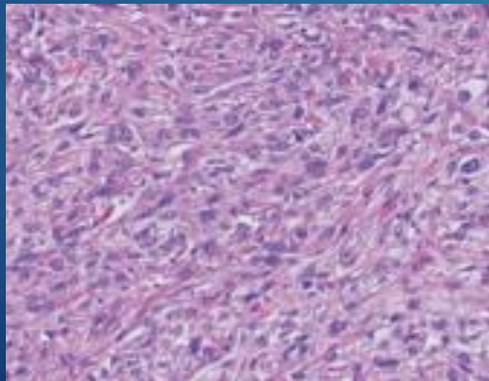
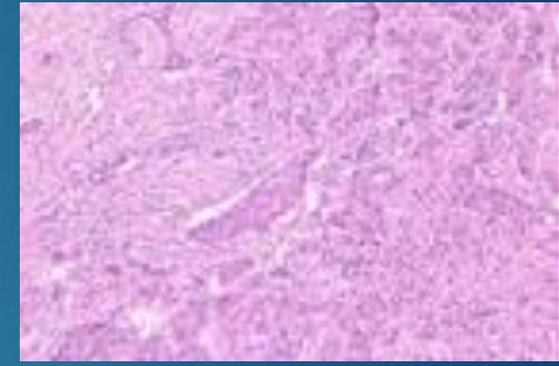
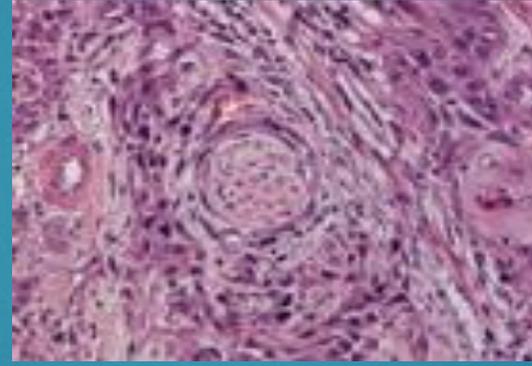
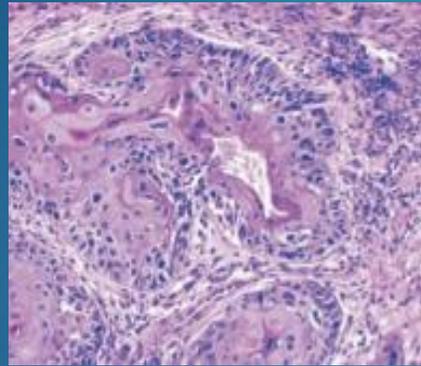
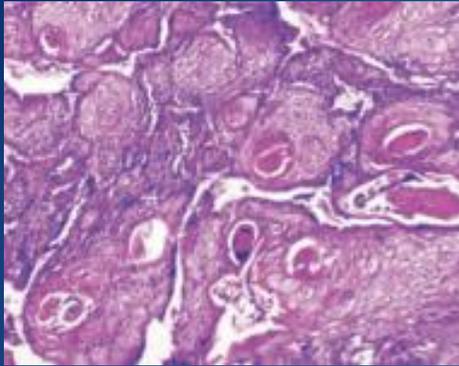


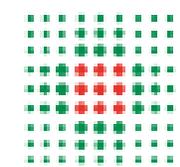
# FATTORI PROGNOSTICI

GRADING

PNI

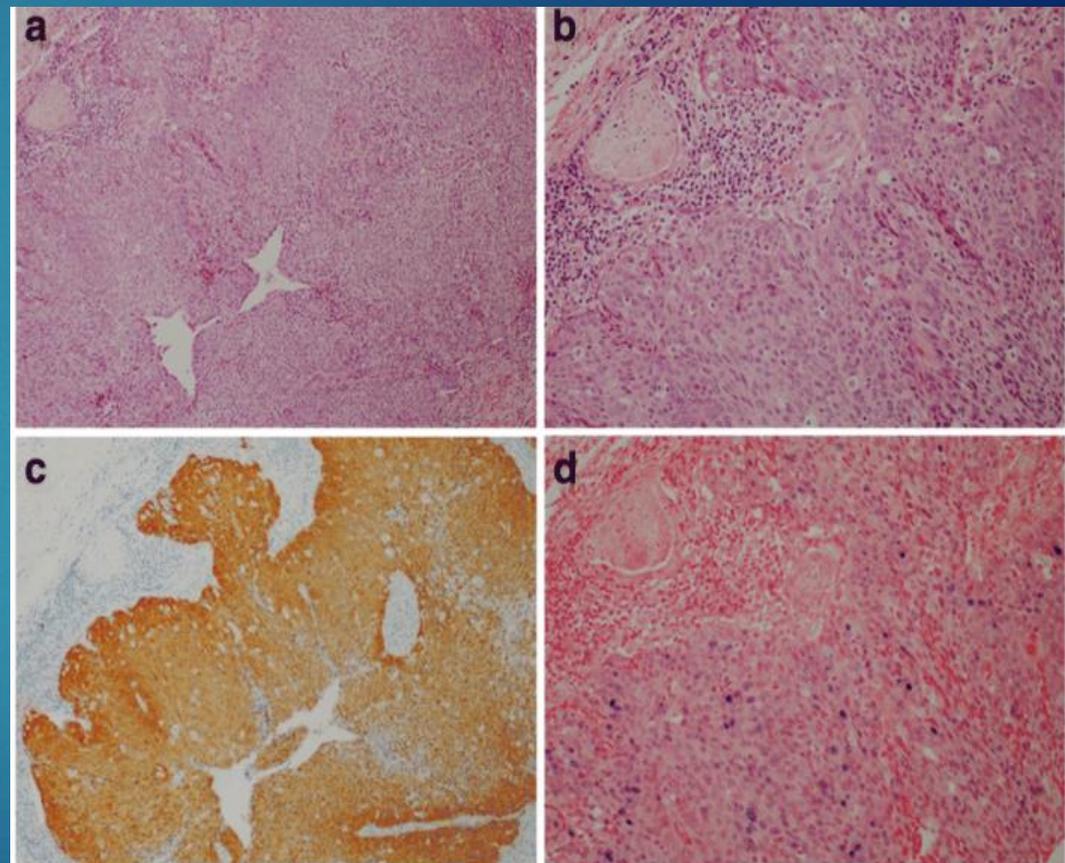
LVI



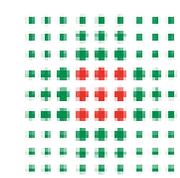


# FATTORI PROGNOSTICI: MARCATORI BIOMOLECOLARI

- La ricerca di marcatori biomolecolari di risposta alla terapia per i carcinomi squamocellulari delle mucose deve essere eseguita su richiesta del team multidisciplinare/oncologo.
- La determinazione dello stato di HPV ed EBV è indicata per carcinomi di orofaringe, rinofaringe, i relativi secondarismi e per le metastasi linfonodali a primitività occulta.
- La presenza di espressione di PD-L1 valutata in termini di combined positive score (CPS) definisce l'eleggibilità al trattamento di prima linea con pembrolizumab per i pazienti con malattia ricorrente o metastatica; imprescindibile nei casi candidati alla prima linea di terapia.



HPV-related oropharyngeal squamous cell carcinoma (a & b; H&E stain) showing high levels of p16 expression by immunohistochemistry (c) and evidence of high risk HPV DNA by in situ hybridisation (d)



# FATTORI PROGNOSTICI: MARCATORI BIOMOLECOLARI

## Combined Positive Score

### Definition of Combined Positive Score (CPS)

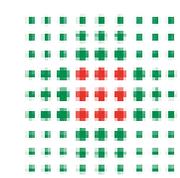
PD-L1 expression in HNSCC is determined by using Combined Positive Score (CPS), which is the number of PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages\*) divided by the total number of viable tumor cells, multiplied by 100. Although the result of the calculation can exceed 100, the maximum score is defined as CPS 100.

CPS is defined accordingly:

$$\text{CPS} = \frac{\text{\# PD-L1 staining cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total \# viable tumor cells}} \times 100$$

\* Macrophages and histiocytes are considered the same cells

- HNSCC tissue specimens that are tested for PD-L1 expression are scored and divided into PD-L1 expression levels based on a Combined Positive Score (CPS):
  - ❑  $\text{CPS} < 1$
  - ❑  $\text{CPS} \geq 1$
  - ❑  $\text{CPS} \geq 20$
- Note: PD-L1 expression level  $\text{CPS} \geq 20$  may be of interest to treating physician but does not determine eligibility for first-line treatment with pembrolizumab as a single agent.
- PD-L1 expression ( $\text{CPS} \geq 1$ ) is used to inform patient eligibility for first-line treatment with pembrolizumab



# FATTORI PROGNOSTICI: MARCATORI BIOMOLECOLARI

The Combined Positive Score (CPS) determines the PD-L1 expression levels of the specimen. See the table below for scoring interpretation examples.

Table 3: CPS and Corresponding PD-L1 Expression Levels

CPS	PD-L1 Expression Level	Image (20× magnification)
< 1	CPS is less than 1	
≥ 1	CPS is greater than or equal to 1	
≥ 20	CPS is greater than or equal to 20	

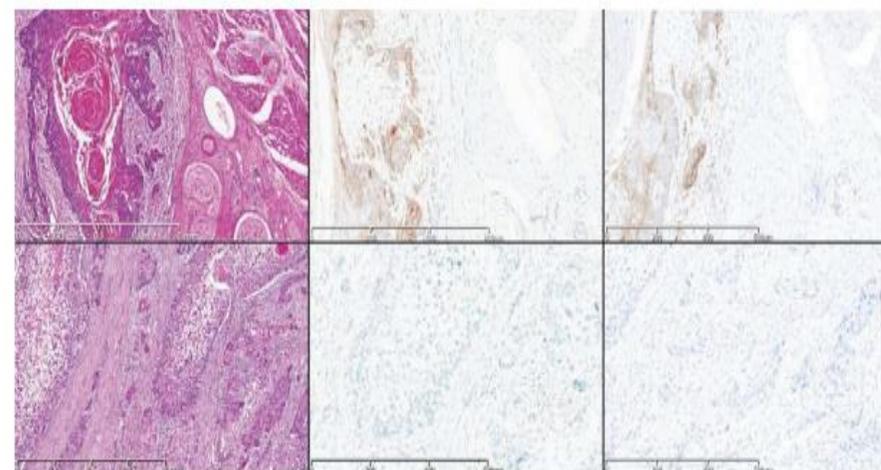


## Evaluating programmed death-ligand 1 (PD-L1) in head and neck squamous cell carcinoma: concordance between the 22C3 PharmDx assay and the SP263 assay on whole sections from a multicentre study

Bruna Cerbelli,<sup>1</sup> Ilaria Girolami,<sup>2</sup> Albino Echer,<sup>3</sup> Leopoldo Costarelli,<sup>4</sup> Silvia Taccogna,<sup>5</sup> Renzo Scialpi,<sup>6</sup> Maria Benevolo,<sup>7</sup> Teresa Lucante,<sup>8</sup> Piero Luigi Alo,<sup>9</sup> Francesca Stella,<sup>10</sup> Maria Gemma Pignataro,<sup>11</sup> Guido Fadda,<sup>12</sup> Giuseppe Perrone,<sup>13</sup> Giulia D'Amati<sup>11</sup> & Maurizio Martini<sup>14</sup>

22C3

SP263



# CONCLUSIONI

- La diagnosi istologica di tutte le neoplasie testa-collo è cruciale per l'inquadramento prognostico del paziente e per l'impostazione del piano terapeutico.
- In fase diagnostica (biopsia/agobiopsia) il referto istopatologico dovrà fornire informazioni riguardo:
  - ❑ adeguatezza o inadeguatezza del prelievo: criterio di adeguatezza è la possibilità di definire la presenza e l'istotipo di una lesione maligna sul materiale inviato
  - ❑ presenza o assenza di neoplasia
  - ❑ definizione dell'istotipo e grado di differenziazione (WHO Classification of Head and Neck Tumors, 5th edition, 2022)
- Su campione chirurgico per esame definitivo il referto istopatologico dovrà fornire informazioni riguardo:
  - ❑ tutti i parametri necessari alla stadiazione TNM della neoplasia in funzione della sottosede anatomica (AJCC Cancer Staging Manual, 8th edition, 2017)
  - ❑ presenza o assenza di displasia della mucosa adiacente poichè influenza i margini di resezione
  - ❑ valutazione dei margini chirurgici
- L'esame intraoperatorio è indicato per la valutazione dello stato dei margini o per eventuale conferma di istotipo
- Tutte le eventuali situazioni di incertezza diagnostica devono essere dettagliate nel referto e discusse con il gruppo multidisciplinare.



**Grazie per  
l'attenzione**