



a cura delle sede di Palermo

## **Carcinoma del cavo orale e fattori di rischio**

Tra le neoplasie del cavo orale, la forma più frequente è sicuramente il Carcinoma squamo-cellulare (CSC) -in più del 90% dei casi- rappresentando circa il 3-5 % di tutti i tumori maligni, con un tasso di mortalità, a cinque anni dalla diagnosi, del 56% circa (Sugermann *et al.* 1997, Moore *et al.* 2000, Miller *et al.* 2001).

Il CSC colpisce prevalentemente soggetti con un'età compresa tra la IV e la V decade e di sesso maschile, anche se negli ultimi anni questa differenza si è attenuata, probabilmente per il sempre maggior numero di donne fumatrici (Zavras *et al.* 2001).

In Europa, il Carcinoma delle Vie Aerodigestive Superiori (VADS) è al 6° posto tra i tumori più frequenti, negli uomini, con un tasso d'incidenza pari a 17/100.000 abitanti, mentre non è riportato tra i dieci cancri più frequenti tra le donne (CECC 1995).

In Italia, il Carcinoma delle VADS ha un'incidenza, negli uomini, del 10% nelle donne del 2%, con una mortalità del 8% per gli uomini e del 2% per le donne; i dati di mortalità al 1990 sono riportati come numero assoluto, e tasso standardizzato (AIRT 1990).

Nella Regione Sicilia, i tassi di mortalità per carcinoma orale negli ultimi 20 anni sono in sostanza immutati, con un lieve aumento (+ 7%) negli uomini, ed un valore essenzialmente stabile nelle donne (- 3%) ma con un complessivo allineamento alle medie nazionali (ISTAT-OER).

Le localizzazioni più frequenti del CSC orale sono rappresentate dal bordo vermiglio del labbro inferiore, dal trigono retromolare, dal dorso e dai margini della lingua, dal ventre, dal pavimento orale e, più raramente, dalle mucose alveolare e gengivale, dal palato ed infine dal labbro superiore.

La patologia neoplastica, in generale, viene ormai unanimemente considerata a dinamica **multifasica e multifattoriale**.

**Multifasica:** infatti, il processo che porta una cellula a diventare neoplastica è detto Carcinogenesi e consiste nella capacità, superando diverse fasi, di acquisire peculiarità oncologiche; la prima tappa è quella della Moltiplicazione (a) cellulare cui segue la trasmissione delle caratteristiche di Malignità (b) alle cellule figlie che possono acquisire il carattere d'Invasività (c), quindi, la capacità di dare Metastasi (d) ed anche Resistenza ai chemioterapici (e) (Snijders *et al.* 1996).

La Carcinogenesi può essere attivata in una cellula qualora un qualsiasi fattore interferisca con il sistema d'autocontrollo normalmente presente. Il normale ciclo vitale di una cellula, infatti, è vigilato dall'azione opposta e crociata dei Proto-oncogenes (Pog) e dei Tumor-suppressor genes (Tsg); essi, studiati grazie all'applicazione di tecniche molecolari, costituiscono un particolare sistema di controllo del processo evolutivo nella cellula, processo che consta di tre fasi [Differenziazione, Moltiplicazione ed infine Apoptosi (morte controllata)] e che può essere bloccato, al fine di consentire la riparazione di alcuni frammenti di DNA, impedendo così la trasmissione, alle cellule figlie, d'eventuali aberrazioni geniche.

In alcuni tumori è stata evidenziata la scomparsa di una regione più o meno ampia di DNA in uno dei due membri di una coppia di cromosomi omologhi, denominata perdita d'eterozigosi (Loss of heterozygosity, LOH); ed, in particolare per il CSC, è stata rilevata un'alta percentuale di perdita d'eterozigosi nel braccio corto (P) dei cromosomi 3 e 9, che contengono i Tumor-suppressor genes p53 e DCC (Deleted in Colonrectal Cancer) (Shin *et al.* 1994, Patridge *et al.* 1999, Wennerberg *et al.* 2000).

I Proto-oncogenes – tra i quali i più studiati: Bcl-2, ras, c-myc – codificano per le proteine che promuovono la crescita e la replicazione cellulare.

I Tumor-suppressor genes – p53, p21, Bax, pRb, APC, DCC – codificano per la sintesi di proteine che bloccano la crescita e la replicazione attivando, eventualmente, il processo di Apoptosi (Sugerman *et al.* 1995).

Oltre che multifasica, la patologia neoplastica è considerata **multifattoriale**, poiché nell'insorgenza della malattia sicuramente concorrono più fattori, divisi in intrinseci ed estrinseci.

L'ipotesi di un fattore intrinseco, in pratica genetico, nell'insorgenza del carcinoma delle VADS ed in particolare del CSC orale, è stata proposta da alcuni Autori che hanno registrato il possibile *onset* della neoplasia in soggetti, anche giovani, che non sono mai stati esposti ai due principali fattori di rischio estrinseci, il fumo e l'alcool (Llewellyn *et al.* 2001). Altri Autori hanno verificato, inoltre, un elevato rischio d'insorgenza di CSC orale in individui che presentano una precedente storia familiare di neoplasia delle VADS, con aumento del rischio se si espongono ai fattori di rischio estrinseci (Brown *et al.* 2001).

Alcuni dei meccanismi imputati nell'incremento alla suscettibilità a sviluppare un carcinoma delle VADS sono: la sensibilità alle mutazioni, il polimorfismo enzimatico, i meccanismi di riparazione del DNA ed i geni per la Cancro-predisposizione (Pog e Tsg) (Jefferies *et al.* 2001).

In particolare, di recente, è stato condotto uno studio sul gene CYP2E1 (citocromo p450), le cui proteine -RsaI e PstI- giocano un ruolo importante nel controllo di vari oncogeni: infatti, esse presentano diversi aplotipi allelici denominati C1 (RsaI [+]/PstI [-]), C2 (RsaI [-]/PstI [+]), C3 (RsaI [+]/PstI [+]), e C4 (RsaI [-]/PstI [-]) -questi ultimi due recentemente identificati- che si manifestano con differente prevalenza tra i diversi gruppi razziali, Afro-Americani e Caucasici. Il maggiore rischio di CSC orale sarebbe associato alla presenza dell'allele C1 (Liu *et al.* 2001).

Altri studi hanno messo in relazione l'aumento del rischio di CSC orale con la presenza, contemporanea, dei genotipi nulli GSTM1 e GSTT1, che codificano per alcuni isoenzimi che fanno parte del gruppo delle Glutatione-S-transferasi (GSTs) (Cheng *et al.* 1999).

Il CSC è stato associato, inoltre, ad alcune Sindromi genetiche come: la **Discheratosi congenita e l'anemia di Fanconi** (generico aumento delle aberrazioni geniche) (Lustig *et al.* 1995, Millen *et al.* 1997) ed è stata, inoltre, osservata da Berkower *et al.* (1988) una maggiore suscettibilità per il CSC anche in pazienti affetti dalla **Sindrome di Bloom** (eritema teleangiectasico con ritardo dello sviluppo).

Per il Cancro delle VADS, i fattori di rischio estrinseci, possono essere divisi in sostanze *iniziatrici* e sostanze *promuoventi*, a seconda se il loro effetto si esplica nella fase d'induzione della trasformazione o nel corso dell'evoluzione neoplastica; i fattori considerati tali sono: raggi UV, e secondo alcuni Autori, condizioni traumatiche (Johnson *et al.* 1993, Lockhart *et al.* 1998), cattiva igiene orale (Zheng *et al.* 1990, Talamini *et al.* 2000), deficit di Vitamine A, B e C (Boyle *et al.* 1995, La Vecchia *et al.* 1997), agenti infettivi sia virali sia fungini (Reichart 2001); ma, soprattutto per il CSC orale, i due più importanti fattori di rischio continuano ad essere rappresentati dal consumo di tabacco e alcool (Boyle *et al.* 1990, Moreno-Lopez *et al.* 2000, Zavras *et al.* 2001). In particolare, la combinazione di questi due fattori è considerata decisiva, mediante il sinergismo tra detersione ed assottigliamento dello strato superficiale mucoso, dovuto all'alcool e quindi maggiore assorbimento dei prodotti della combustione del tabacco (Idrocarburi Policiclici Aromatici) (Scully *et al.* 2000) da parte degli strati cellulari più profondi, ciò determinerebbe delle mutazioni, con perdita d'eterozigosi (LOH) e conseguente malfunzionamento dei P53 e dei Tsg. I Tsg più studiati, a riguardo, sono stati: il gene per la proteina del Retinoblastoma (pRb) ed il gene per la p53 (Xu *et al.* 1998).

Il tabacco masticato, inoltre, ha un ruolo preponderante nell'evoluzione del CSC orale, come si evidenzia dall'elevatissima incidenza (circa il 50% di tutte le neoplasie) nei paesi

del sud-est Asiatico e dell'India, dove vi è l'abitudine di masticare una mistura di foglie di Betel e tabacco (Surgerman *et al.* 1997).

Tra i fattori estrinseci primariamente coinvolti nell'insorgenza del CSC del labbro inferiore, invece, vi sono il fumo da pipa (Boyle *et al.* 1990), come irritante locale (calore) ed i raggi UV (Johnson *et al.* 1993, Moore *et al.* 2000).

L'UICC (Unione Internazionale Contro il Cancro) ha realizzato una classificazione TNM (T= Tumore, N= Linfonodi, M= Metastasi) per i tumori del cavo orale, permettendone così una stadiazione clinica, a fini terapeutici e prognostici, correntemente in uso anche in Italia (Sobin *et al.* 1997). La stadiazione conseguente, in particolare, è considerata il miglior fattore prognostico (Kantola *et al.* 2000), sebbene altri Autori considerino validi anche altri fattori come, ad esempio, il processo neoangiogenetico in quanto marker precoce della progressione dei tumori del cavo orale (Artese *et al.* 2001).

Inoltre, poiché una parte dei pazienti con CSC orale non sempre riferivano una storia d'esposizione ai fattori di rischio più comuni, tra le possibili cause estrinseche di neoplasia è stata formulata l'ipotesi che alcune infezioni virali, proprio per la loro capacità di inserire frammenti di DNA all'interno del genoma cellulare, potrebbero interferire con gli oncogeni determinando mutazioni neoplastiche (Bouda *et al.* 2000, Miller *et al.* 2001).

Tra tutti i virus, gli Human Papillomavirus (HPV) (vedi paragrafo 2.1) sono quelli che hanno attirato maggiormente l'attenzione degli oncologi; è stata così avanzata l'ipotesi di un ruolo eziologico degli HPV nell'insorgenza del CSC del cavo orale (Syrjanen *et al.* 1983). Ipotesi mutuata dall'associazione precedentemente dimostrata per tali virus con le neoplasie della cervice uterina e del distretto anogenitale che nel 80-90% dei casi presentano infezione da HPV (Ostwald *et al.* 1994, Mc Kaig *et al.* 1997, Miller *et al.* 2001). Tale ipotesi sarebbe anche confortata dalla notevole similitudine istologica tra la mucosa buccale e la mucosa vaginale, sia a livello strutturale della membrana che al livello ultrastrutturale (Thompson *et al.* 2001), oltre alla già verificata capacità del virus

d'immortalizzare i cheratinociti umani in vitro (Kim *et al.* 1993, Shin *et al.* 1994, Al-Bakkal *et al.* 1999).