

IL CARCINOMA ORALE

Manuale di riferimento

A cura di
LORENZO LO MUZIO - SANDRO PELO

Con la
collaborazione della
Commissione Albo
Odontoiatri
FNOMCeO



Con il patrocinio di



Società Italiana di Patologia e Medicina Orale



*Società Italiana di Odontostomatologia
e Chirurgia Maxillo-Facciale*

 **GRILLI EDITORE**

Impianti e stampa

Grafiche Grilli

Via Manfredonia, km 2,200

71100 Foggia

Tel. 0881.56.80.40 - 56.80.34

Fax 0881.75.55.25

www.grafichegrilli.it

info@grafichegrilli.it

Autori

Bertolusso Giorgio

Clinica Odontostomatologica Facoltà di Medicina e Chirurgia San Luigi Gonzaga Orbassano Torino

Biondi Paolo

Dipartimento Universitario di Patologia della Testa e del Collo, Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Campisi Giuseppina

Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina", Università degli Studi di Palermo

Carrassi Antonio

Università degli Studi di Milano e Azienda Ospedaliera San Paolo Milano

Colella Giuseppe

Dipartimento Universitario di Patologia della Testa e del Collo, Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)

Demarosi Federica

Università degli Studi di Milano e Azienda Ospedaliera San Paolo Milano

Gandolfo Sergio

Clinica Odontostomatologica Facoltà di Medicina e Chirurgia San Luigi Gonzaga Orbassano Torino

Gasparini Giulio

Unità operativa complessa Chirurgia maxillo-facciale (CIC), Policlinico Gemelli, Roma

Gassino Gianfranco

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Torino

Giannone Nicola

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Lo Muzio Lorenzo

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Lo Russo Lucio

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Moro Alessandro

Unità operativa complessa Chirurgia maxillo-facciale (CIC), Policlinico Gemelli, Roma

Panzarella Vera

Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina", Università degli Studi di Palermo

Pastore Luca

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Pelo Sandro

Unità operativa complessa Chirurgia maxillo-facciale (CIC), Policlinico Gemelli, Roma

Pentenero Monica

Clinica Odontostomatologica Facoltà di Medicina e Chirurgia San Luigi Gonzaga Orbassano Torino

Pizzo Giuseppe

Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina", Università degli Studi di Palermo

Rampino Monica

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Torino

Ricardi Ugo

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Torino

Rizzatti Alessio

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Torino

Santarelli Andrea

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche.

Tarozzi Marco

Università degli Studi di Milano e Azienda Ospedaliera San Paolo Milano

Warnakulasuriya Saman

Oral Medicine at King's College Hospital, Guy's and St Thomas' NHS Hospital Trusts, London, UK

Presentazione

Prof.ssa ELETTRA DE STEFANO DORIGO

La presentazione di un testo è, in genere, un momento di condiviso compiacimento per l'impegno che ha portato alla nascita dell'opera. Nel caso del presente testo "Il carcinoma orale - Manuale di riferimento", è più corretto parlare di approvazione e gratificazione perchè il contesto di riferimento riguarda tutti i docenti universitari ed i professionisti impegnati in campo odontoiatrico nella lotta al cancro orale, che, così come auspicato dalla stessa Organizzazione Mondiale della Sanità, prevede tra le principali azioni proprio la prevenzione primaria e la diagnosi precoce.

Dinanzi ad un obiettivo così importante e strategico, questo testo costituisce un esperimento ben riuscito che ha saputo integrare, in un disegno sinergico, le competenze dei vari coautori, efficacemente coordinati dai curatori dell'opera. Rappresenta, inoltre, un momento importante nella moderna bibliografia dell'odontoiatria italiana per la positiva e proficua interazione tra gli autori, tutti Docenti del Collegio Nazionale di Odontoiatria, ed il mondo della professione odontoiatrica, istituzionalmente rappresentata dalla FNOMCeO - Commissione Albo degli Odontoiatri.

Questa felice collaborazione ha reso possibile la stesura di un testo, caratterizzato da chiarezza espositiva, equilibrio e rigore nella trattazione delle conoscenze epidemiologiche, fisiopatologiche e cliniche in tema di oncologia orale, le cui esaurienti ed aggiornate note diagnostiche e terapeutiche possono, a ragione, costituire un valido ausilio per la pratica clinica.

Il volume rappresenta anche una preziosa tessera per il realizzando Progetto Italiano di Prevenzione del Cancro Orale, siglato tra due Società Scientifi-

che, la SIPMO (Società Italiana di Patologia e Medicina Orale) e la SIOCMF (Società Italiana di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale), e la FNOM-CeO - Commissione Albo degli Odontoiatri, che prevede una campagna di informazione relativa al cancro orale per tutti gli odontoiatri attraverso varie strategie, tra cui un programma itinerante di conferenze-aggiornamento su scala nazionale.

Per tali ragioni, in qualità di Presidente del Collegio dei Docenti di Odontoiatria, con orgoglio mi congratulo con i curatori e gli autori dell'opera, auspicando che possa ottenere la diffusione e l'apprezzamento che merita.

Prof.ssa ELETTRA DE STEFANO DORIGO

*Presidente del Collegio
dei Docenti di Odontoiatria*

Presentazione

Dott. GIUSEPPE RENZO

Ho il piacere e l'onore di presentare il volume su: "Il carcinoma del cavo orale" che costituisce il frutto di una collaborazione e di un impegno comune tra l'Accademia, le Società Scientifiche e l'Istituzione Ordinistica.

Questo libro è la dimostrazione evidente di come si possano raggiungere risultati di coerenza, con il solo scopo di sviluppare la prevenzione, tutelare la salute pubblica e promuovere l'aggiornamento e la cultura degli odontoiatri italiani.

Nel ringraziare tutti coloro che hanno collaborato, tengo a sottolineare che il libro che presentiamo non è solo un trattato per gli "addetti ai lavori".

È uno di quei pochi e straordinari testi che spiegano con rigore scientifico, ma con chiarezza e semplicità di linguaggio, ciò che a tutti è utile sapere.

Il carcinoma a cellule squamose è il più frequente tumore maligno del cavo orale. Origina dall'epitelio di rivestimento del cavo orale e, come tale, può insorgere in qualsiasi zona della bocca.

Può manifestarsi come un'ulcera, ovvero una perdita di tessuto, un nodulo, ossia una massa più o meno dura nel contesto dei tessuti, o una vegetazione, ovvero un'escrescenza che si accresce progressivamente.

Secondo dati statistici il carcinoma è uno dei tumori maligni più diffusi. Infatti, per incidenza, è all'ottavo posto per gli uomini e all'undicesimo per le donne.

Negli ultimi anni c'è stato un aumento di tale patologia. Infatti è stato riscontrato un abbassamento dell'età media di insorgenza e la patologia colpisce la popolazione femminile quasi quanto quella maschile.

Considerata la gravità della situazione le Commissioni odontoiatriche di tutta Italia, di concerto con l'Accademia e le Società scientifiche del settore odontoiatrico, hanno ideato e sviluppato un progetto che si realizza sul campo, con il coinvolgimento diretto di "Dentisti Sentinella".

Questi professionisti, dotati di "strumenti formativi" quali questo volume appena pubblicato, allo scopo di supportare una rete di volontari che dovranno sviluppare e divulgare la conoscenza della grave patologia e fungere da interfaccia tra le strutture specialistiche e i cittadini.

Come si è arrivati alla redazione?

Sono state raccolte testimonianze, documentazione di ogni ordine e grado, pareri di professionisti, esperienze degli utenti e quanto basta per educare alla prevenzione e, nei casi conclamati, alla cura.

Sono certo che questa esperienza costituirà un primo momento di collaborazione che troverà altri terreni dove esercitarsi ed altre occasioni per dimostrare l'utilità del contributo tra tutti coloro che hanno a cuore l'odontoiatria italiana.

Dott. GIUSEPPE RENZO

Presidente Commissione Iscritti

Albo Odontoiatri FNOMCeO

Prefazione

Gli AUTORI

Il carcinoma orale rappresenta il più diffuso dei tumori maligni del cavo orale ed è a tutt'oggi un serio problema per la salute umana con un impatto clinico in termini di incidenza, prevalenza e tassi di mortalità che non tende a migliorare. La diagnosi è spesso fatta quando la neoplasia è in stato avanzato e conseguentemente la prognosi si presenta scarsa con alta morbilità e mortalità.

In Italia, l'incidenza media è di 8,44 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti tra gli uomini e di 2,22 tra le donne, con notevoli variazioni d'incidenza tra le varie regioni italiane, che riflettono differenze legate ad usanze locali quali il consumo di tabacco e l'assunzione di bevande alcoliche. Sempre in Italia, nel periodo 1986-1997, l'incidenza dei tumori del cavo orale è risultata sostanzialmente costante per gli uomini ed in aumento per le donne (nel 1986 rapporto M/F= 6/1, attualmente M/F= 3/1).

Il carcinoma orale interessa prevalentemente individui intorno alla V-VI decade di vita, tuttavia, negli ultimi anni l'incidenza del carcinoma orale in età inferiore ai 60 anni sta aumentando drammaticamente, con l'aggravante che non sono stati evidenziati miglioramenti né prognostici né terapeutici per gli stadi avanzati: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è complessivamente del 44%, con una stabilità quasi demoralizzante delle curve di mortalità (periodo 1951-2001) sia per il sesso maschile che per quello femminile. Solo se il carcinoma orale è diagnosticato in fase precoce, la sopravvivenza a 5 anni raggiunge circa l'80-90% ed il costo della spesa sanitaria è significativamente minore, con una migliore qualità di vita residua, altrimenti molto scarsa.

In questo scenario, tutti gli sforzi da parte delle organizzazioni internazionali, dalla World Dental Federation (FDI, Policy Statement on Oral Cancer, adottato dalla General Assembly in Barcelona, Ottobre 1998 e la versione rivista ed adottata dalla General Assembly in Stockholm, Settembre 2008) alla WHO, firmataria insieme ai rappresentanti di 57 Nazioni della Dichiarazione di Creta sulla prevenzione del cancro orale (Creta, 2005), sono finalizzati ad incoraggiare le autorità nazionali ed internazionali, gli istituti di ricerca, le organizzazioni non-governative e la società civile a favorire ed eseguire efficaci campagne di controllo e prevenzione del cancro orale.

Un ruolo capitale è rivestito, tra gli operatori sanitari, dall'odontoiatra che potrà divulgare ai pazienti informazioni esatte sui maggiori fattori di rischio per il cancro orale (come prodotti del tabacco, eccessivo consumo di alcol, lesioni potenzialmente maligne e, in alcuni sottotipi, raggi ultravioletti e HPV ad alto rischio), esercitare tecniche di counseling per diminuire/cessare comportamenti a rischio ed eseguire moderne procedure diagnostiche (utili per il riconoscimento-diagnosi definitiva del paziente e management del post-trattamento).

A tutto questo il moderno odontoiatra andrebbe motivato ed allenato e per tale motivo i curatori ed i co-autori hanno cercato di preparare il presente testo come una guida con notazioni attuali teoriche e pratiche e di facile consultazione per il lettore.

Indice

I	Epidemiologia del carcinoma orale GIANNONE, LO RUSSO, LO MUZIO	pag. 7
II	Fattori di rischio del carcinoma orale PASTORE, LO MUZIO	pag. 33
III	Miceti, Virus e carcinoma orale CAMPISI, PANZARELLA, LO MUZIO	pag. 49
IV	Disordini potenzialmente maligni (Lesioni precancerose) GANDOLFO, PENTENERO	pag. 77
V	Clinica del carcinoma orale (aspetti macroscopici, TNM e staging) COLELLA, BIONDI	pag. 125
VI	Strategie terapeutiche PELO, GASPARINI, MORO, GASSINO, RIZZATTI, RAMPINO, RICARDI	pag. 159
VII	Prevenzione primaria del carcinoma orale e counselling per la cessazione del fumo - PIZZO, DEMAROSI, TAROZZI, CARRASSI	pag. 211
VIII	Prevenzione secondaria del carcinoma orale: Il ruolo dell'odontoiatria DEMAROSI, TAROZZI, CARRASSI	pag. 237
IX	Prospettive future nella diagnosi e nella terapia del carcinoma orale SANTARELLI, WARNAKULASURJA, LO MUZIO	pag. 261



Epidemiologia del carcinoma orale

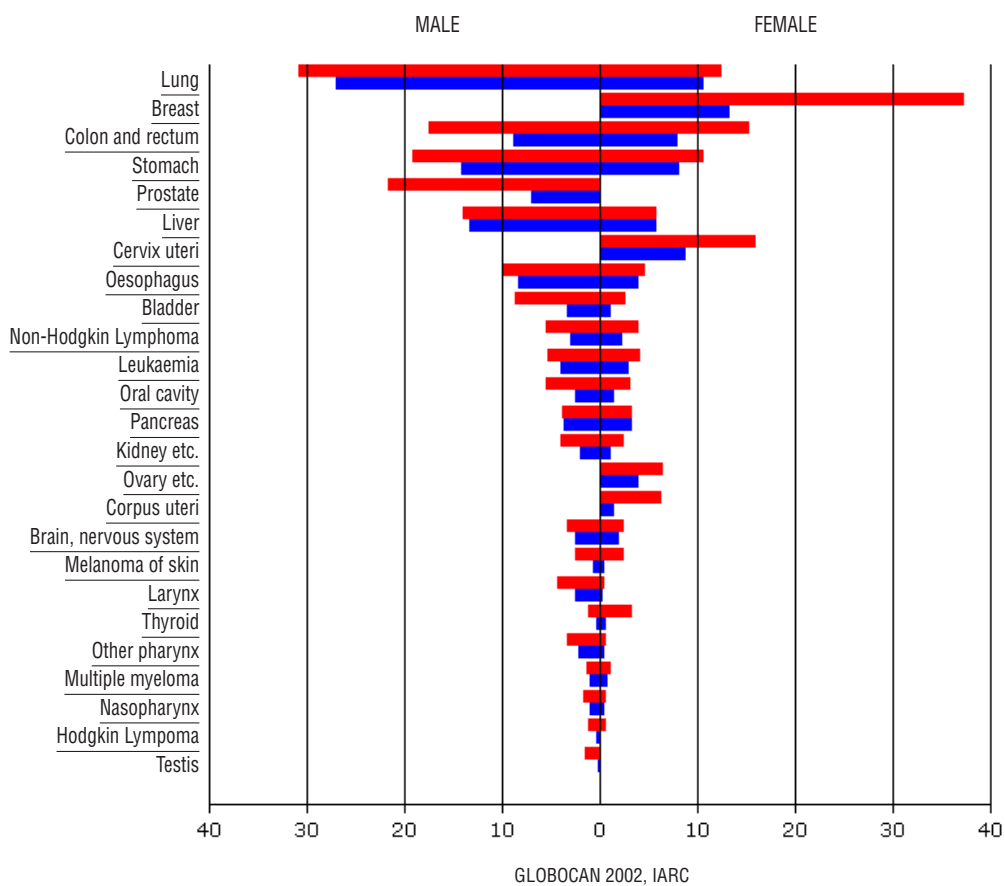
NICOLA GIANNONE,
LUCIO LO RUSSO,
LORENZO LO MUZIO

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi di Foggia*



Il carcinoma a cellule squamose è il più frequente tumore maligno del cavo orale [1, 2]. Origina dall'epitelio di rivestimento del cavo orale e può insorgere in qualsiasi zona della bocca. Può manifestarsi come un'ulcera, ovvero una perdita di tessuto, oppure come un nodulo più o meno duro alla palpazione, oppure come una lesione esofitica, ovvero una escrescenza che si accresce progressivamente. I dati epidemiologici indicano che il carcinoma orale è una patologia tutt'altro che rara. Infatti, tra tutti i tumori maligni è, per incidenza, all'ottavo posto negli uomini e all'undicesimo nelle donne (Figura 1). Per avere un'idea della gravità della patologia basti pensare che negli Stati Uniti muore una persona ogni ora a causa del carcinoma orale. Inoltre, negli ultimi anni è stato registrato un trend in continuo aumento nella sua incidenza, un abbassamento dell'età media di insorgenza ed un maggior interessamento della popolazione femminile, i cui dati epidemiologici vanno progressivamente avvicinandosi a quelli della popolazione maschile.

WORLD CRUDE RATE PER 100,000 (ALL AGES)



■ Incidence
■ Mortality

Incidenza dei tumori maligni stratificati per sede (da Globocan 2002)

■ DATI EPIDEMIOLOGICI

Incidenza

L'incidenza dei tumori maligni del cavo orale è di circa 8,2 casi per 100.000 per anno negli uomini e 2,8 per 100.000 nelle donne. Degno di nota è il dato che, numericamente, i tumori maligni della lingua e del resto della bocca all'incirca si equivalgono.

Il carcinoma orale a cellule squamose si presenta, prevalentemente, nella quinta, sesta e settima decade di vita, ma la proporzione dei pazienti sotto i 45 anni è in aumento [3-5].

A livello mondiale, i dati epidemiologici riportano che nel 1998 ci sono stati 352.000 morti per questa malattia, mentre nel 2002 i nuovi casi sono stati 274.300 e circa 127.500 decessi sono stati attribuiti al carcinoma del cavo orale, dei quali i 2/3 nei paesi in via di sviluppo (Tabelle 1 e 2). Un'elevata percentuale di pazienti affetti da carcinoma orale a cellule squamose è stata registrata nel subcontinente Indiano (a causa all'abitudine di masticare foglie di betel e tabacco), in Europa, in America Meridionale ed in Oceania [6, 7]. Attualmente, a Taiwan il carcinoma orale a cellule squamose rappresenta la prima causa di morte nei giovani maschi fra i 25 e 44 anni, probabilmente per il progressivo aumento del consumo di betel in questo gruppo di persone [8-11].

L'incidenza del carcinoma orale presenta cospicue oscillazioni nei vari paesi: 3-6% di incidenza in occidente, 30% nei paesi indio-orientali; tale dato è strettamente correlato ad usi e costumi riscontrabili nelle varie popolazioni ed in particolare alle abitudini voluttuarie quali fumo ed alcool [7, 12-16].

Negli USA, in Thailandia ed India, si è registrato un andamento crescente della mortalità per tumori del cavo orale sino agli inizi degli anni '90 [4]. Negli USA la riduzione dell'incidenza del carcinoma orale a cellule squamose che si è avuta dal 1975 al 2004 è valutabile in 1.21% per i maschi e 0.66 per le femmine di origine caucasica, in 1.53% per i maschi e 1.38% per le femmine di origine afro-americana [17].

In Europa

Nella maggioranza dei paesi Europei, la mortalità per tumore del cavo orale negli uomini ha avuto un sensibile aumento fra gli anni '50 e la fine degli anni '80. L'aumento del tasso di mortalità è stato di 4 volte in Germania ed in Ungheria e più di 2 volte in Cecoslovacchia, Polonia, Romania e Spagna [18]. In Ungheria, il carcinoma orale e faringeo può essere considerato la quarta più comune neoplasia maligna negli uomini e la sesta nelle donne [19]. Tra il 1984 e 1994, la percentuale di mortalità per carcinoma del cavo orale tra gli ungheresi si aggirava tra l'83.5% ed il 72.3% rispettivamente nei maschi e nelle femmine [18, 20].

Men	Incidence			Mortality			Prevalence	
	Cases	Crude Rate	ASR(W)	Deaths	Crude Rate	ASR(W)	1-year	5-year
World	175916	5.06	6.03	80736	2.06	2.09	133993	466683
More developed regions	64830	11.02	7.09	22422	3.09	2.07	53071	185830
Less developed regions	111011	4.04	5.07	58282	2.03	3.00	80922	280853
Eastern Africa	4041	3.01	5.09	2330	1.08	3.05	2956	10551
Middle Africa	1083	2.02	4.04	646	1.03	2.07	786	2730
Northern Africa	1714	1.09	3.01	1035	1.01	1.09	1235	4174
Southern Africa	1652	6.07	11.01	946	3.08	6.03	1213	4178
Western Africa	1772	1.05	2.05	1012	0.09	1.05	1298	4687
Caribbean	960	5.00	5.06	458	2.04	2.07	692	2334
Central America	1233	1.08	2.05	456	0.07	1.00	909	3216
South America	8641	4.09	6.01	3136	1.08	2.03	6346	22038
Northern America	15848	10.01	7.08	2843	1.08	1.04	14536	56890
Eastern Asia	11585	1.05	1.05	5523	0.07	0.07	9205	37035
South-Eastern Asia	6916	2.06	3.06	3710	1.04	1.09	5069	17541
South-Central Asia	71394	9.01	12.07	39329	5.00	7.00	51834	176434
Western Asia	2567	2.06	3.07	1230	1.02	1.08	1854	6327
Central and East Europe	15414	10.09	8.06	9179	6.05	5.01	10205	29860
Northern Europe	3757	8.00	5.03	1346	2.09	1.09	3155	11178
Southern Europe	9998	14.01	9.02	2987	4.02	2.07	8343	28432
Western Europe	15189	16.09	11.03	3973	4.04	2.09	12531	42237
Australia/New Zealand	1551	13.04	10.02	272	2.04	1.07	1386	5340
Melanesia	586	16.07	31.05.00	325	9.03	17.03	423	1450
Micronesia	9	3.02	4.04	5	1.08	2.04	9	24
Polynesia	13	4.00	5.02	6	1.09	2.08	8	27

Dati epidemiologici del carcinoma orale nel sesso maschile nel 2002 (Globocan, 2002, IARC)



Women	Incidence			Mortality			Prevalence	
	Cases	Crude Rate	ASR(W)	Deaths	Crude Rate	ASR(W)	1-year	5-year
World	98373	3.02	3.02	46723	1.05	1.05	75769	273356
More developed regions	26311	4.03	2.04	8259	1.04	0.07	23092	89453
Less developed regions	72022	2.09	3.05	38438	1.06	1.09	52677	183903
Eastern Africa	3621	2.07	4.08	2113	1.06	2.09	2652	9510
Middle Africa	701	1.04	2.02	405	0.08	1.03	505	1856
Northern Africa	967	1.01	1.05	580	0.07	0.09	707	2422
Southern Africa	582	2.03	3.01	322	1.03	1.07	430	1487
Western Africa	892	0.08	1.03	518	0.04	0.08	651	2331
Caribbean	452	2.03	2.03	195	1.00	1.00	324	1091
Central America	822	1.02	1.04	286	0.04	0.05	603	2190
South America	2945	1.06	1.08	1258	0.07	0.08	2152	7430
Northern America	8236	5.01	3.03	1759	1.01	0.06	7621	30282
Eastern Asia	8134	1.01	1.00	3424	0.05	0.04	6243	25590
South-Eastern Asia	5417	2.00	2.05	2864	1.01	1.03	3944	13609
South-Central Asia	48160	6.05	8.04	26579	3.06	4.06	35199	120840
Western Asia	1651	1.07	2.03	830	0.09	1.01	1198	4125
Central and East Europe	4530	2.09	1.06	2033	1.03	0.07	3851	13058
Northern Europe	2265	4.07	2.06	765	1.06	0.08	1924	7410
Southern Europe	2983	4.00	2.00	966	1.03	0.06	2542	9679
Western Europe	4807	5.01	2.07	1402	1.05	0.08	4254	16839
Australia/New Zealand	788	6.07	4.05	183	1.06	0.09	666	2561
Melanesia	414	12.07	20.02	240	7.04	11.07	300	1030
Micronesia	6	2.03	2.07	2	0.08	1.05	3	12
Polynesia	2	0.07	0.07	1	0.03	0.03	0	4

Dati epidemiologici del carcinoma orale nel sesso femminile nel 2002 (Globocan, 2002, IARC)

Dalla fine degli anni '80, la riduzione del tasso di mortalità è stata minima nella maggior parte dei paesi occidentali, tra cui, in particolare, Francia ed Italia. I tassi di mortalità degli uomini nell'Unione Europea (UE) hanno raggiunto il livello massimo alla fine degli anni '80, con 6,3 casi ogni 100.000 individui nel 1989, per poi ridursi a 5,8 casi ogni 100.000 nel 1999. Persistenti aumenti nella mortalità per

cancro orale sono stati osservati in alcuni paesi dell'EU (tra cui Belgio, Danimarca, Grecia, Portogallo, Scozia) e nella maggioranza dei paesi dell'Europa centrale ed orientale sino alle metà degli anni '90, raggiungendo tassi molto elevati in Ungheria, Slovacchia, Slovenia e Federazione Russa (Figura 2, Figura 3).

Per quanto riguarda le donne, i tassi di mortalità sono più bassi ma moderatamente crescenti in Europa, principalmente nell'Europa centrale ed orientale [18, 21].

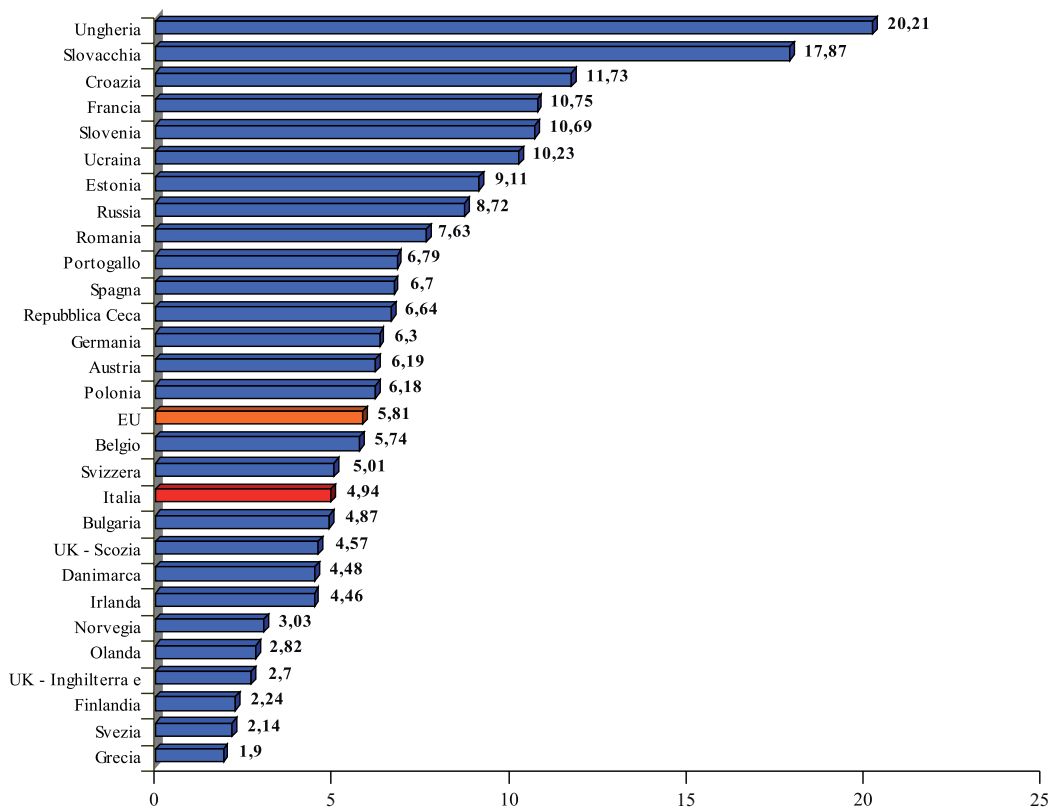


Figura 2: Pazienti di sesso maschile deceduti per carcinoma oro-faringeo ogni 100.000 individui nel periodo 1995-99 (standardizzati per età) (da: La Vecchia C et al., Trends in oral cancer mortality in Europe, *Oral Oncology* 2004; 40 433-439).

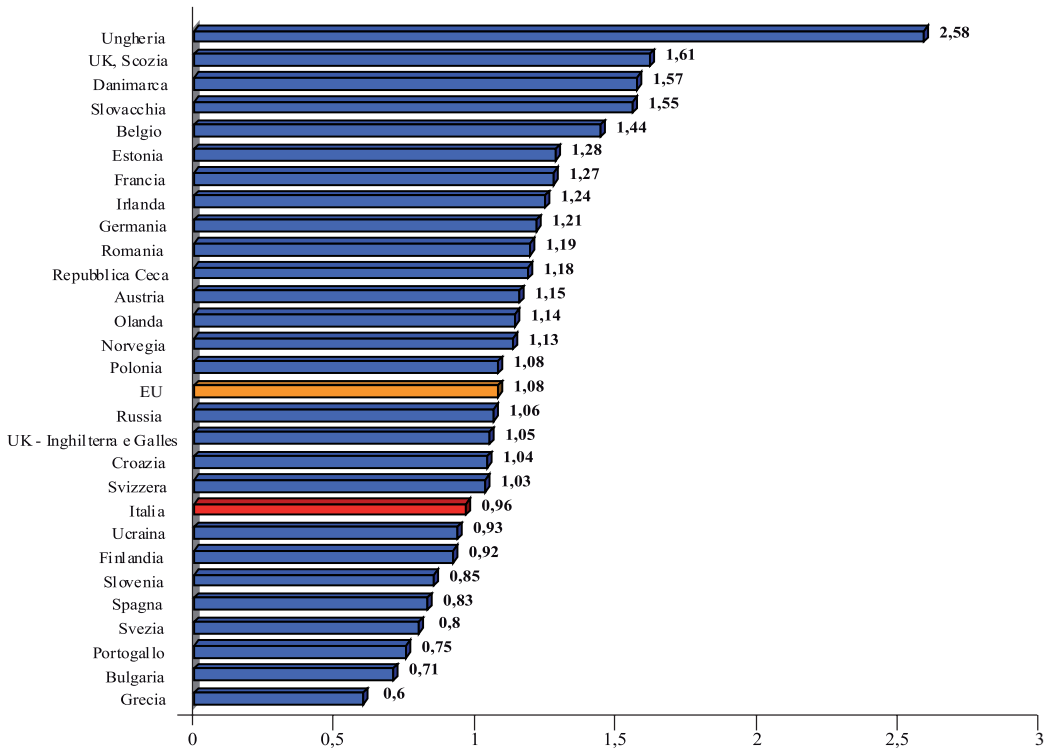


Figura 3: Pazienti di sesso femminile deceduti per carcinoma oro-faringeo ogni 100.000 individui nel periodo 1995-99 (standardizzati per età) (da: La Vecchia C et al., Trends in oral cancer mortality in Europe, Oral Oncology 2004; 40 433-439).

In Italia

In Italia l'incidenza media è di 8,44 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti tra gli uomini e di 2,22 tra le donne. I tassi di incidenza per il carcinoma del cavo orale sono più elevati nelle regioni settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali e insulari (Figura 4, Figura 5). Nelle aree industrializzate, nelle valli alpine e soprattutto nelle regioni del Nord-Est il cancro orale è molto più diffuso: a Torino, per esempio, i valori sono di 10.7/100.000 per i maschi e 3.1/100.000 per le femmine, nelle regioni del nord-est si arriva a 14.0/100.000 per i maschi. Le notevoli variazioni d'incidenza regionale del cancro

orale riflettono differenze legate ad usanze locali quali il consumo di tabacco e l'assunzione di bevande alcoliche. È importante ricordare, tuttavia, che i dati relativi al sud Italia sono spesso incompleti nei registri di riferimento con una conseguente sottostima delle percentuali di incidenza. Nel periodo 1986-1997 l'incidenza dei tumori del cavo orale è risultata sostanzialmente costante per gli uomini ed in aumento per le donne: le tendenze sono simili per le varie fasce di età [22]. Il rapporto tra i due sessi è stato 6:1 (M:F) fino al 1986 per poi divenire, attualmente, di circa 3:1 [5].

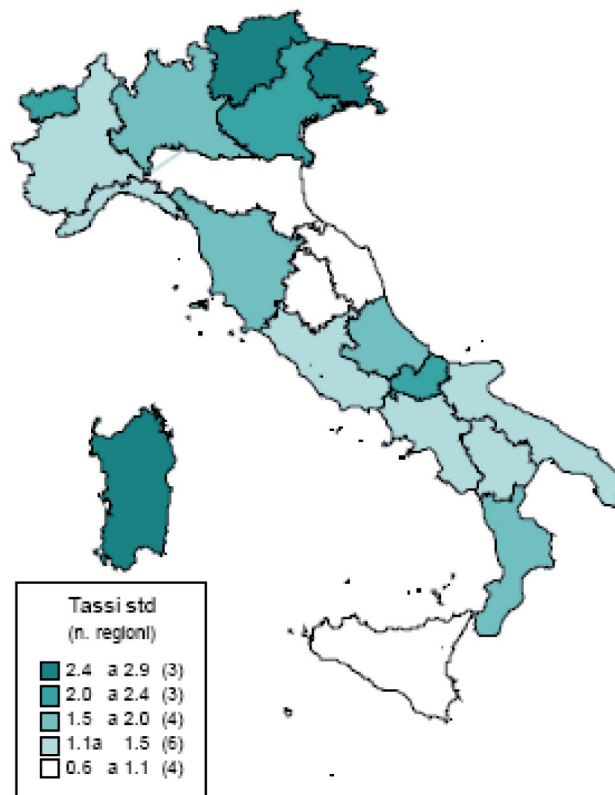


Figura 4: Mortalità per Tumori maligni del cavo orale negli uomini - Tassi standardizzati - Anni 2000-2001. Istituto Superiore di Sanità. Mortalità per Tumori in Italia (Biennio 2000-2001). Rapporti ISTISAN 06/21

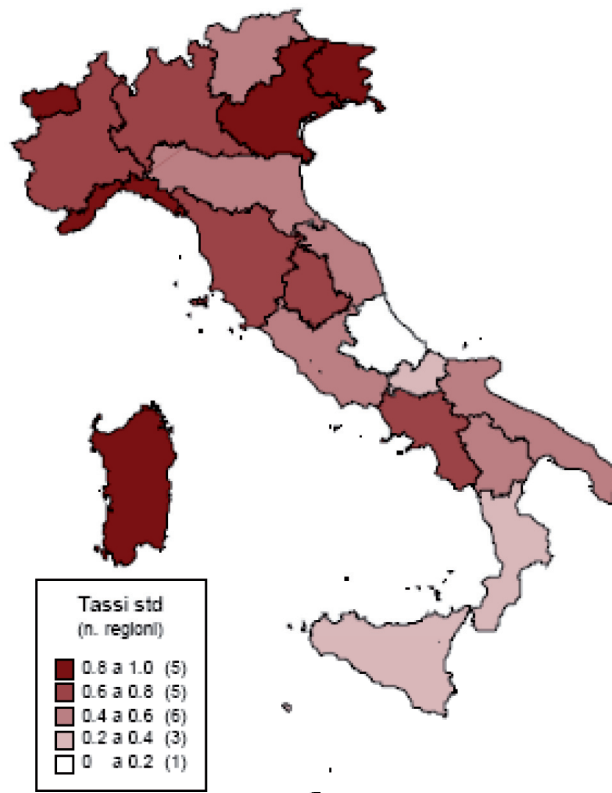


Figura 5: Mortalità per Tumori maligni del cavo orale nelle donne - Tassi standardizzati - Anni 2000-2001. Istituto Superiore di Sanità. Mortalità per Tumori in Italia (Biennio 2000-2001). Rapporti ISTISAN 06/21

Età e carcinoma orale

Il carcinoma orale interessa prevalentemente i soggetti intorno alla quinta-sesta decade di vita (Figura 6) [23]. Tuttavia, negli ultimi anni l'incidenza del carcinoma orale nei soggetti di età inferiore ai 60 anni è aumentata drammaticamente negli USA ed in Europa [23].

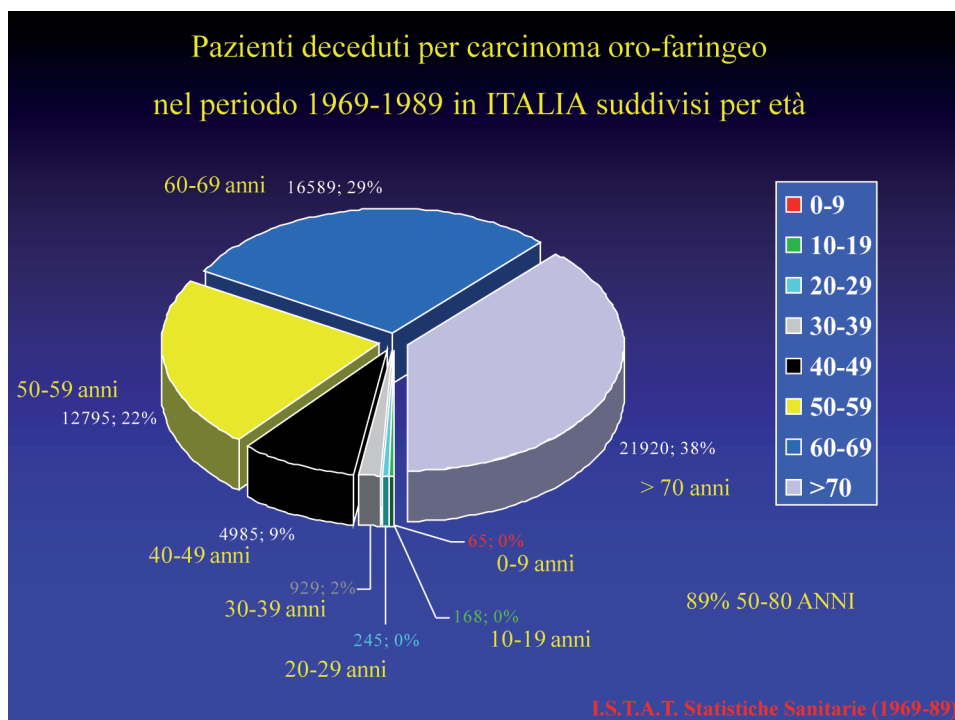


Figura 6: stratificazione per età dei pazienti deceduti in Italia per carcinoma oro-faringeo nel periodo 1969-89 (dati ISTAT).

Prognosi e stabilità delle curve di mortalità

Il carcinoma orale è una neoplasia caratterizzata da una prognosi infausta. Il carcinoma del cavo orale si diffonde formando metastasi prevalentemente per via linfatica nei linfonodi del collo. La diffusione metastatica può, tuttavia, realizzarsi anche per via ematica, specie nei polmoni.

Negli ultimi decenni, non è stato evidenziato alcun miglioramento né nella prognosi né nella terapia, per cui le differenze del tasso di mortalità fra aree geografiche e periodi temporali potrebbero essere attribuite essenzialmente a variazioni nell'esposizione a fattori di rischio.



Per il cancro orale la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è complessivamente del 44% ed è maggiore per le donne (54%) rispetto agli uomini (41%) [24].

L'analisi delle curve di mortalità per il carcinoma oro-faringeo nel periodo compreso tra il 1951 ed il 2001 ha mostrato una stabilità in quasi tutti paesi europei ed extraeuropei sia per il sesso maschile che per quello femminile (Figura 7, Figura 8).

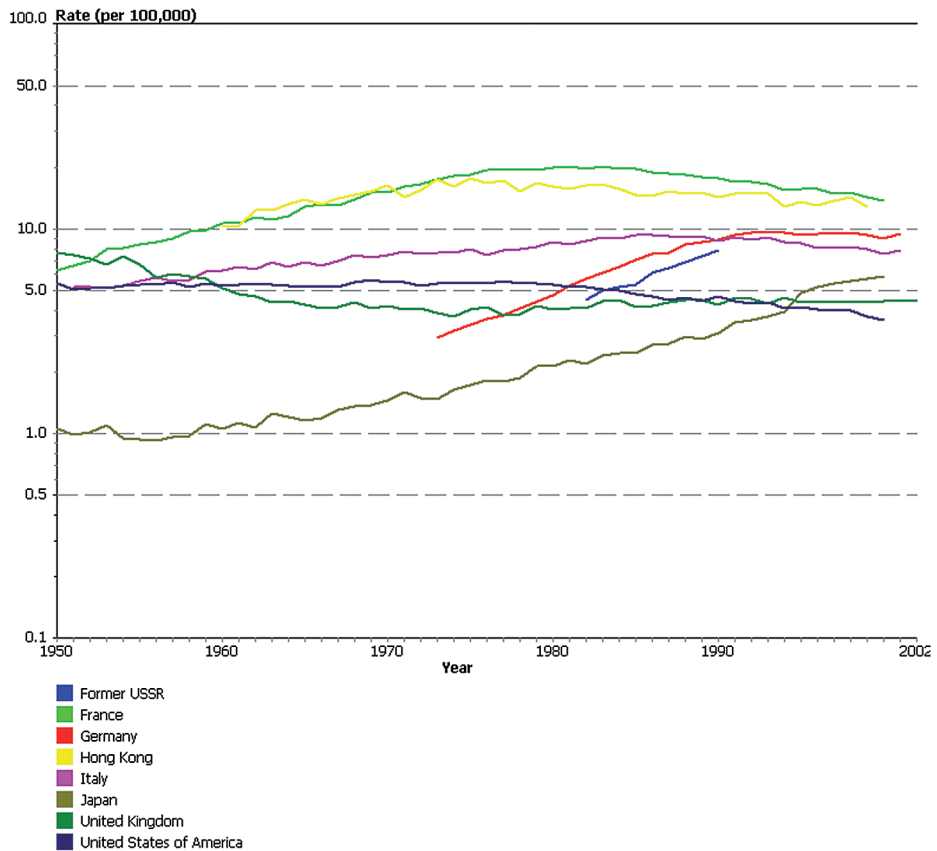


Figura 7: Stabilità delle curve di mortalità per carcinoma oro-faringeo ogni 100.000 individui di sesso maschile nel periodo 1951-2001 (WHO-AIRC).

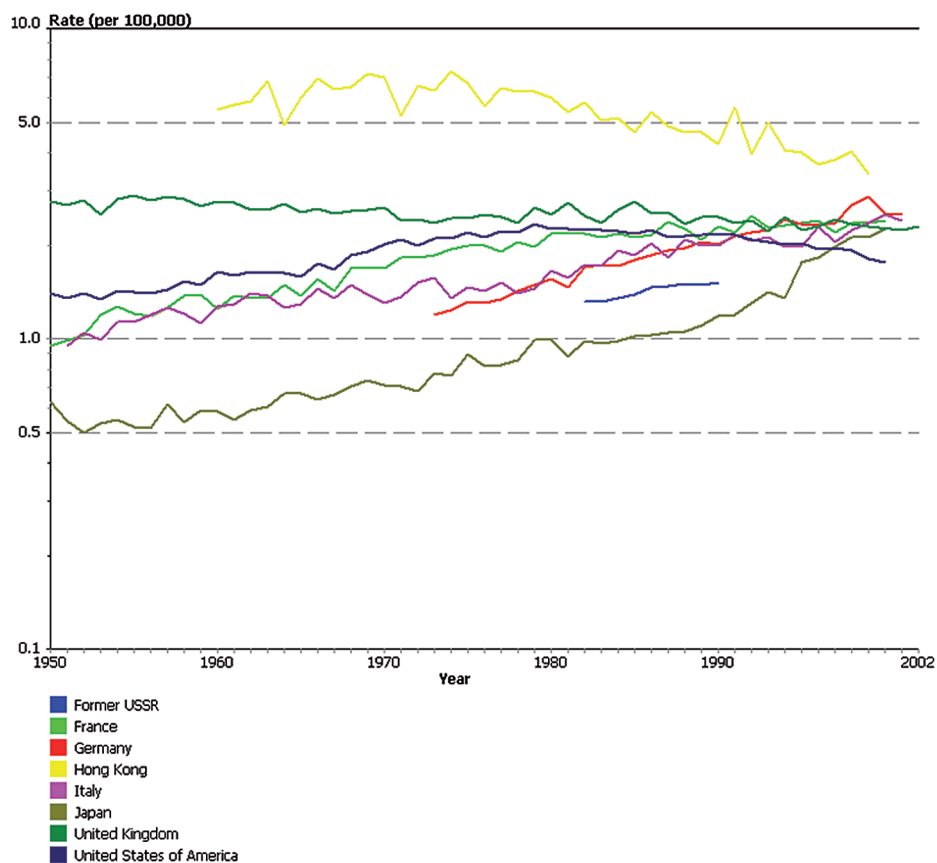


Figura 8: Stabilità delle curve di mortalità per carcinoma oro-faringeo ogni 100.000 individui di sesso femminile nel periodo 1951-2001 (WHO-AIRC).

Per quanto riguarda l'Italia, la mortalità per questa patologia è di circa 3000 individui all'anno. I dati a disposizione dimostrano che nel nostro paese il cancro orale è tutt'altro che raro: infatti, nei quattro anni dal 1990 al 1994 questa neoplasia maligna ha provocato oltre 12,000 morti [24]. La mortalità dei pazienti affetti da cancro orale, è in assoluto tra le più alte ed è inspiegabilmente stabile da oltre 20 anni, contrariamente a quanto è avvenuto per molti altri tumori maligni (quali il cancro del colon, della mammella e il melanoma), per i quali si è recentemente osservato un incremento

delle percentuali di sopravvivenza. Attualmente, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da carcinoma orale è inferiore al 50%, e le terapie chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche necessarie sono così invasive, complesse, debilitanti e sfiguranti che la qualità di vita residua risulta talmente compromessa e spesso condiziona pesantemente lo status psicofisico dei pazienti risultando, a volte, inaccettabile [24].

Se si considera la mortalità, a partire dal 1983, si è osservato un cambiamento di tendenza, con lieve decremento per gli uomini; al contrario, nelle donne la mortalità risulta in aumento (Figura 9). Negli ultimi anni, la riduzione della mortalità negli uomini è stata maggiore per l'area del nord-est (-4,3% per anno) e per gli anziani

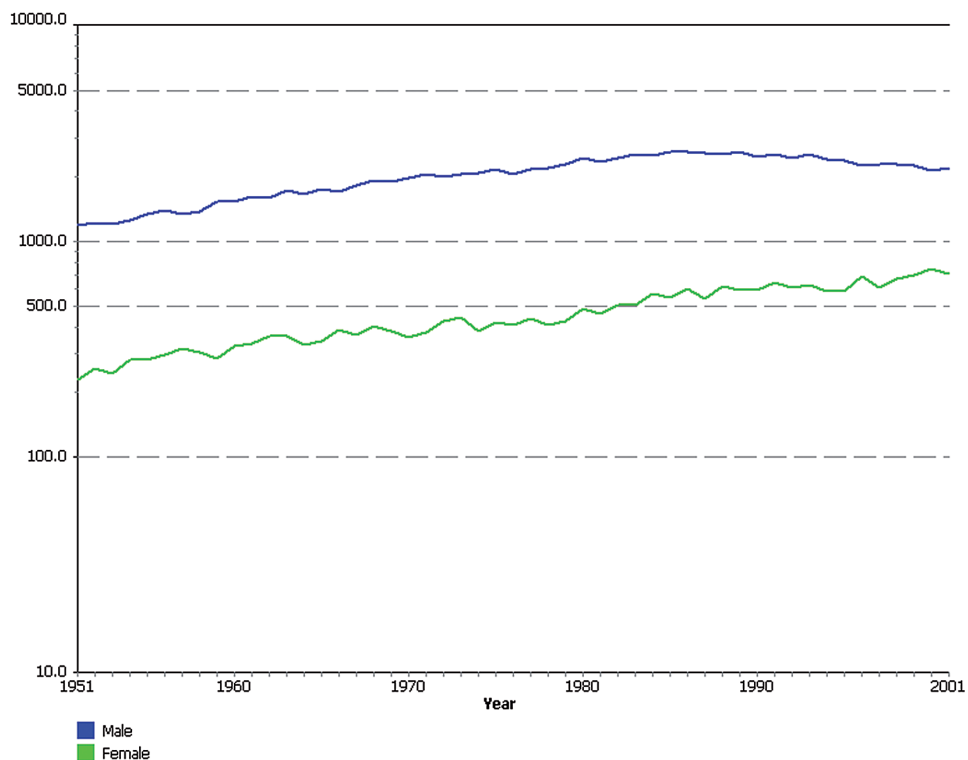


Figura 9: Stabilità delle curve di mortalità per carcinoma orale nel periodo 1951- 2001 in Italia (WHO-AIRC).

(-4,5 % per anno). Per le donne, invece, dal 1970 al 1999, la mortalità risulta raddoppiata. In termini relativi il rapporto di mortalità uomini/donne era circa 10 nel 1970 ed è divenuto circa 5 nel 1999. La tendenza all'aumento per le donne è stata più importante nell'area del centro e del nord-ovest ed è stata più moderata nell'età anziana [5].

Ritardo diagnostico e mancato aumento curva di sopravvivenza

Sebbene estremamente costosa e caratterizzata da un grande dispendio di energie, la terapia generalmente non è molto efficace nel medio-lungo termine dato che circa l'80% dei pazienti in stadio III e IV muore nei primi 5 anni (Tabella 3); dopo il trattamento primario con chirurgia e/o radioterapia, le recidive o le metastasi si presentano in più del 50% dei pazienti (80% dei casi entro i primi 2 anni) e correntemente la sopravvivenza a 5 anni è inferiore al 50%. Solo se il carcinoma orale è diagnosticato in fase precoce, la sopravvivenza a 5 anni raggiunge circa l'80-90% ed il costo della terapia è significativamente minore.

Sopravvivenza	I Stadio	II Stadio	III Stadio	IV Stadio
6 mesi	100	100	98	75
12 mesi	100	96	86	33
24 mesi	100	88	56	8
36 mesi	100	77	42	5
48 mesi	94	72	33	5
60 mesi	94	65	27	5

Purtroppo, a tutt'oggi nella maggioranza dei casi la diagnosi di carcinoma orale è effettuata in fase avanzata (Tabella 4)[25].

IV STADIO	32%
III STADIO	36%
II STADIO	28%
I STADIO	4%



Per tali motivi nel caso del carcinoma orale la diagnosi precoce assume un ruolo cruciale nel migliorare la prognosi del paziente, visto che la sopravvivenza a cinque anni è superiore al 90% se la diagnosi è effettuata precocemente, mentre scende al 5-20% in caso di diagnosi in fase avanzata.

Qualità della vita residua

Il ritardo diagnostico obbliga al ricorso a terapie estremamente invasive che determinano anche una scarsa qualità della vita residua [26]. Infatti, il management dei carcinomi orali in fase avanzata può determinare alterazioni morfologiche e funzionali anche gravi che incidono pesantemente sulla elaborazione ed accettazione psicologica del paziente.

Ovviamente una simile situazione può essere migliorata attraverso un'adeguata prevenzione primaria ed un'efficace diagnosi precoce; tutto questo trova, però, grossi ostacoli nella carenza di informazioni riguardo al cancro orale sia nei pazienti, per l'assenza di programmi di sensibilizzazione e prevenzione, sia negli operatori sanitari, particolarmente tra gli odontoiatri che rappresentano gli specialisti della prevenzione e della cura delle patologie dell'intero cavo orale.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Lingen M, Sturgis EM, Kies MS: **Squamous cell carcinoma of the head and neck in non-smokers: clinical and biologic characteristics and implications for management.** *Curr Opin Oncol* 2001, **13**:176-182.
2. Petersen PE: **Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective.** *Community Dent Oral Epidemiol* 2005, **33**:397-399.
3. Annertz K, Anderson H, Bjorklund A, Moller T, Kantola S, Mork J, Olsen JH, Wennerberg J: **Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults.** *Int J Cancer* 2002, **101**:95-99.
4. Schantz SP, Yu GP: **Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, **128**:268-274.
5. Verdecchia A CM, Frova L, Crialesi R, Berrino F.: **Nuove evidenze nell'evoluzione della mortalità per tumori in Italia Anni 1970-1999Indicatori statistici: n. 5.** 2005.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P: **Global cancer statistics, 2002.** *CA Cancer J Clin* 2005, **55**:74-108.
7. Morse DE, Psoter WJ, Cleveland D, Cohen D, Mohit-Tabatabai M, Kosis DL, Eisenberg E: **Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia.** *Cancer Causes Control* 2007, **18**:919-929.
8. Liao CT, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Chen IH, Huang SF, Cheng AJ, Yen TC: **Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer.** *Ann Surg Oncol* 2008, **15**:915-922.
9. Liao CT, Kang CJ, Chang JT, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, Lin CH, Cheng AJ, Chen IH, et al: **Survival of second and multiple primary tumors in patients with oral cavity squamous cell carcinoma in the betel quid chewing area.** *Oral Oncol* 2007, **43**:811-819.
10. Yen AM, Chen SC, Chang SH, Chen TH: **The effect of betel quid and cigarette on multi-state progression of oral premalignancy.** *J Oral Pathol Med* 2008.
11. Yen TT, Lin WD, Wang CP, Wang CC, Liu SA: **The association of smoking, alcoholic consumption, betel quid chewing and oral cavity cancer: a cohort study.** *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008.
12. Spitz MR, Fueger JJ, Goepfert H, Hong WK, Newell GR: **Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. A case comparison analysis.** *Cancer* 1988, **61**:203-208.



13. Brugere J, Guenel P, Leclerc A, Rodriguez J: **Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth.** *Cancer* 1986, 57:391-395.
14. Jayant K, Balakrishnan V, Sanghvi LD, Jussawalla DJ: **Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal, and oesophageal cancers.** *Br J Cancer* 1977, 35:232-235.
15. Graham S, Dayal H, Rohrer T, Swanson M, Sultz H, Shedd D, Fischman S: **Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer.** *J Natl Cancer Inst* 1977, 59:1611-1618.
16. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL, Jr., Douglas WG, Tan D, Loree TR: **Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and non-drinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes.** *Ann Surg Oncol* 2003, 10:551-557.
17. Kingsley K, O'Malley S, Dittmyer M, Chino M: **Analysis of oral cancer epidemiology in the US reveals state-specific trends: implications for oral cancer prevention.** *BMC Public Health* 2008, 8:87.
18. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F: **Trends in oral cancer mortality in Europe.** *Oral Oncol* 2004, 40:433-439.
19. Szabolcs O: **Cancer epidemiology in Hungary and the Bela Johan National Program for the decade of health.** *Pathol Oncol Res* 2003, 9:126-130.
20. Nemes JA, Redl P, Boda R, Kiss C, Marton IJ: **Oral cancer report from northeastern Hungary.** *Pathol Oncol Res* 2008, 14:85-92.
21. Mork J, Glatte E: **Squamous cell carcinomas of the head and neck in Norway, 1953-92: an epidemiologic study of a low-risk population.** *Cancer Causes Control* 1998, 9:37-48.
22. Tumino R, Vicario G: **Head and neck cancers: oral cavity, pharynx, and larynx.** *Epidemiol Prev* 2004, 28:28-33.
23. Gillison ML: **Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers.** *Head Neck* 2007, 29:779-792.
24. Berrino F: **The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies.** *Ann Oncol* 2003, 14 Suppl 5:v9-13.
25. McDowell JD: **An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma.** *Otolaryngol Clin North Am* 2006, 39:277-294.
26. Chandu A, Smith AC, Rogers SN: **Health-related quality of life in oral cancer: a review.** *J Oral Maxillofac Surg* 2006, 64:495-502.





Fattori di rischio del carcinoma squamoso del cavo orale

LUCA PASTORE,
LORENZO LO MUZIO

*Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi di Foggia*





Il *fumo di tabacco* e l'abuso di *bevande alcoliche* sono i principali fattori di rischio per l'insorgenza del carcinoma squamoso del cavo orale: si stima che circa l'80% dei carcinoma orale a cellule squamose siano dovuti a tali agenti [1, 2], e che l'eliminazione di tabacco ed alcol comporterebbe, in Europa e negli Stati Uniti, una riduzione del 60-80% dell'incidenza del carcinoma orale a cellule squamose [3]. A riprova del ruolo determinante svolto da questi fattori nella cancerogenesi orale, negli Stati Uniti lo stato a più bassa incidenza di carcinoma orale a cellule squamose è lo Utah, dove il 75% della popolazione è seguace della dottrina Mormone, che vieta il consumo di alcol e tabacco [4].

Evidenze scientifiche, tuttavia, suggeriscono l'importanza anche di altri fattori nei meccanismi di cancerogenesi (o co-cancerogenesi) orale. Tra questi ricordiamo: taluni *agenti infettivi*, *fattori nutrizionali e dietetici*, condizioni di *scarsa igiene orale*, *traumatismi orali cronici*, *radiazioni ultraviolette*, stati di *immunodepressione*, *fattori genetici*.

Tabacco

La stretta associazione tra abitudine al fumo di tabacco ed insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose è testimoniata, in maniera ormai inequivocabile, da numerosi studi epidemiologici. È stato stimato che più dell'80% dei soggetti affetti da tale neoplasia sono od erano fumatori, percentuale almeno 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale [5]. In generale, il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose è da 5 a 9 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori [3, 6-9]; analogamente, il rischio relativo di sviluppare lesioni displasiche orali nei fumatori rispetto ai non fumatori è stato stimato pari a 7 [10]. Tale rischio appare dose-dipendente, risultando nei fumatori di più di 20 sigarette al giorno doppio rispetto a consumatori di meno di 20 sigarette giornaliere [11]. In fortissimi fumatori (80 o più sigarette consumate in un giorno) il rischio di avere un carcinoma orale a cellule squamose è addirittura 17 volte aumentato rispetto ai non fumatori [5]. Inoltre, pazienti con carcinoma orale a cellule squamose e che continuano a fumare anche dopo la diagnosi e l'eventuale trattamento della neoplasia hanno un rischio fino a 6 volte maggiore rispetto a chi smette di fumare di sviluppare ulteriori neoplasie primarie delle vie aeree-digestive superiori [12-15].

L'azione cancerogena del tabacco è dovuta alla presenza di composti e prodotti della combustione (ad oggi se ne conoscono circa trecento) a dimostrato effetto mutageno: *idrocarburi aromatici policiclici* (benzopirene, benzoantracene, etc.), *nitrosamine tabacco-specifiche* (N-nitroso-nor-nicotina, N-nitroso-dimetilamine, N-nitroso-pirrolidina, etc.), *amine aromatiche* (2-toluidina, 2-6-dimetilalanina, 2-naftilamina, etc.), *aldeidi* (formaldeide, acetaldeide, etc.), *composti fenolici* (catecolo, acido caffeico, etc.), *idrocarburi volatili* (benzene, nitrobenzene, etc.), *composti organici* (ossido di etilene, ossido di propilene, cloruro di vinile, etc.), *metalli* (arsenico, nichel, cadmio, etc.), *radioisotopi* (polonio 210, etc.) [2]. L'irritazione termica diretta sulle mucose orali è un probabile cofattore, come dimostrato dal fatto che l'abitudine di fumare sigarette con l'estremità accesa posta



all'interno del cavo orale (*reverse smoking*), diffusa in alcune zone dell'India e del Sud America (in Italia, anche in alcune aree rurali sarde e nota col nome di *fogu a intru*), è correlata ad un rischio ancora maggiore di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose, soprattutto a carico del palato [16].

Anche il consumo di tabacco non fumato (tabacco masticato e *snuff*, che consiste nel mantenere quantità di tabacco triturato nel fornice labiale, tra gengiva e labbro) è stato correlato all'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose. In tal caso l'azione cancerogena sarebbe limitata all'area di mucosa orale in diretto contatto col tabacco [5]. Sebbene diversi studi riportino valori di rischio relativo sensibilmente inferiori rispetto al consumo di tabacco fumato [17], l'estrema eterogeneità delle varietà di tabacco e delle modalità di trattamento utilizzate nelle diverse aree geografiche (cui corrispondono diverse concentrazioni di nitrosamine specifiche ed altri cancerogeni) non consentono di trarre conclusioni definitive a riguardo [1, 18]. In talune regioni, inoltre, è diffusa l'usanza di masticare tabacco frammisto ad altre sostanze, che potrebbero aumentarne l'effetto cancerogeno. È il caso del *quid* (o *paan*), ottenuto avvolgendo in una foglia di betel una mistura di tabacco, noci di areca, lime ed altre spezie. L'usanza di masticare *quid*, diffusa in India e nel Sud-Est Asiatico, può indurre una degenerazione della mucosa orale nota come *fibrosi sottomucosa orale* [19], riconosciuta come lesione precancerosa ad elevato tasso di trasformazione maligna [20]; il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose nei consumatori abituali di *quid* è pari a circa l'8% [4].

Alcuni studi hanno suggerito una possibile correlazione tra fumo di marijuana e carcinoma orale a cellule squamose [21, 22], ed il consumo di marijuana è stato considerato come una possibile causa dell'aumento di casi di carcinoma orale a cellule squamose in soggetti giovani adulti [5]. Studi successivi hanno comunque smentito tali ipotesi [23, 24]; ulteriori e più estese indagini sono necessarie per chiarire l'effettivo ruolo della marijuana nei meccanismi di cancerogenesi orale.

Alcol

Negli Stati Uniti, circa un terzo dei soggetti affetti da carcinoma orale a cellule squamose sono forti consumatori di bevande alcoliche, laddove nella popolazione generale la percentuale di forti bevitori è “solo” del 10% [4].

Il ruolo svolto dall'alcol nella cancerogenesi orale appare sinergico a quello del tabacco, con un effetto moltiplicativo e non additivo del rischio. Il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose in soggetti forti fumatori (più di 20 sigarette al giorno) e forti bevitori (più di 5 dosi di bevande alcoliche al giorno) è risultato 13 volte maggiore di quello atteso in base all'effetto indipendente delle stesse quantità di tabacco ed alcol assunti da soli [25]. Il rischio relativo di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose nei forti fumatori e bevitori è risultato da 50 a 100 volte maggiore rispetto a soggetti non fumatori e non bevitori [3, 9, 25].

I pochi studi condotti su soggetti non fumatori (data la bassa percentuale di non fumatori tra i pazienti affetti da carcinoma orale a cellule squamose) hanno permesso di valutare il ruolo del solo alcol nella cancerogenesi orale; è emerso un rischio relativo di sviluppare la neoplasia da 2 a 6 volte più elevato nei forti bevitori rispetto ai non o modesti bevitori [26-28]. In generale, in soggetti forti bevitori (più di 100 grammi di alcol assunti al giorno) si stima un rischio fino a 30 volte maggiore di sviluppare un carcinoma orale a cellule squamose [8].

Analogamente a quanto osservato per il fumo di tabacco, il rischio relativo attribuito al consumo di alcol risulta dose-dipendente, aumentando con l'aumentare dell'entità [27] e della durata [28] dell'esposizione.

Studi sperimentali hanno dimostrato che l'etanolo non ha di per sé azione mutagena [29]; pertanto, l'azione cancerogena delle bevande alcoliche (a carico del cavo orale così come in altri distretti: esofago, stomaco, colon-retto, fegato, pancreas, etc.) sarebbe dovuta a meccanismi indiretti. L'alcol potrebbe fungere da solvente per altri carcinogeni [30], ovvero potrebbe indurre un aumento della perme-



abilità della mucosa orale ad altri carcinogeni a seguito di un'azione irritativa e di disidratazione della mucosa [31]. Questi meccanismi giustificano l'effetto oncogeno sinergico svolto da alcol e tabacco, ma non spiegano l'azione cancerogena indipendente delle bevande alcoliche, che pure è dimostrata da evidenze epidemiologiche. Tale effetto oncogeno indipendente potrebbe essere connesso al potere cancerogeno dell'*acetaldeide*, metabolita primario dell'etanolo [29, 32]. Additivi e contaminanti di bevande alcoliche potrebbero, inoltre, aumentarne il potere oncogeno: idrocarburi policiclici aromatici sono stati rinvenuti in alcuni liquori, così come nitrosamine in alcune qualità di birra [29]. Deficit nutrizionali e deficit funzionali epatici indotti dall'abuso di alcol potrebbero essere ulteriori cofattori [33]. Risultati contrastanti sono emersi da studi che hanno cercato di valutare il rischio attribuibile alle diverse bevande alcoliche. È emerso che tale rischio risultava maggiore per quelle bevande maggiormente consumate nelle aree geografiche dove lo studio era condotto: liquori e birra in paesi anglosassoni [34], vino in Italia [35]. Tale aspetto potrebbe essere correlato a *bias* metodologici dei diversi studi ed alla inadeguata valutazione del rischio per bevande a più basso consumo nelle aree di indagine [29]. In attesa di evidenze più consistenti a riguardo, è lecito supporre che tutti i tipi di bevande alcoliche contribuiscano al rischio di insorgenza di carcinoma orale a cellule squamose in proporzione al loro contenuto di etanolo.

Agenti infettivi

Il presunto ruolo svolto da alcuni agenti infettivi (principalmente Human Papilloma Virus e Candida) nei meccanismi di cancerogenesi orale è argomento di trattazione dettagliata del capitolo III, cui si rimanda.

Fattori nutrizionali e dietetici

Da diverse indagini epidemiologiche è emersa una riduzione del rischio di insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose correlata all'aumento del consumo di frutta e verdura [36-39]. Tale

correlazione è probabilmente dovuta all'elevato contenuto in questi alimenti di micronutrienti ad azione antiossidante (vitamina C, vitamina E, carotenoidi), per i quali è stata notata una associazione inversa con il rischio di carcinoma orale a cellule squamose [40, 41]. Al contrario, diete ipercaloriche e ricche in grassi e carni sono state associate ad un aumento del rischio [42, 43].

Stati carenziali di ferro, soprattutto nelle forme severe e croniche che inducono alla comparsa della sindrome di Plummer-Vinson (caratterizzata da anemia sideropenica, disfagia, membrane fibrose esofagee, glossite atrofica, ecc.), sono stati associati ad un aumentato rischio di carcinomi squamosi orali, faringei ed esofagei [5, 44]. Analogamente, un deficit di vitamina A sembrerebbe correlato con un aumento del rischio di insorgenza di carcinoma orale a cellule squamose [45].

Igiene orale

Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra indici di igiene orale (entità e diffusione della patologia cariosa, presenza di accumuli di tartaro, numero di denti mancanti, ecc.) e rischio di neoplasie orali, suggerendo che condizioni di scarsa igiene orale potrebbero essere un fattore di rischio per l'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose [11, 46-49]. In effetti, stati di scarsa igiene orale sono frequentemente associati ad altri fattori di rischio per il carcinoma orale a cellule squamose, quali fumo di tabacco ed abuso di bevande alcoliche; risulta, pertanto, difficile valutare il ruolo indipendente svolto da condizioni di igiene orale precaria nella cancerogenesi orale [1]. Si potrebbe supporre che una condizione di irritazione cronica delle mucose orali, indotta da una inadeguata igiene orale, possa fungere da modificatore, piuttosto che iniziatore, dei meccanismi di cancerogenesi orale, favorendo l'azione oncogena di altri carcinogeni [50].

Traumatismi orali cronici

Sebbene traumatismi orali cronici (*morsicatio buccarum*, decubiti di



manufatti protesici mobili, restauri dentali incongrui, margini dentali taglienti) siano stati più volte correlati all'insorgenza di neoplasie orali, non esistono ad oggi evidenze attendibili che ne dimostrino un loro ruolo quali fattori di rischio per il carcinoma orale a cellule squamose [45]. Comunque, analogamente a quanto ipotizzato per le condizioni di scarsa igiene orale, è possibile che traumatismi orali cronici, inducendo stati di irritazione cronica delle mucose orali, possano agire, in presenza di altri carcinogeni, da fattori modificatori (facilitatori) dei meccanismi di cancerogenesi [45, 50].

Radiazioni ultraviolette

La prolungata esposizione a radiazioni solari è un ben noto fattore di rischio per l'insorgenza di neoplasie cutanee. Analogamente, l'esposizione solare è riconosciuta come fattore di rischio per l'insorgenza di carcinomi squamosi del labbro inferiore [45]. La riduzione di incidenza di carcinoma orale a cellule squamose in tale distretto è stata correlata all'efficacia di campagne di educazione sanitaria sui pericoli connessi alle radiazioni solari, ed alla conseguente adozione nella popolazione di adeguate misure preventive [45].

Stati di immunodepressione

Condizioni di deficit immunitari possono predisporre all'insorgenza di carcinoma orale a cellule squamose, specialmente in soggetti esposti a riconosciuti fattori di rischio (fumo di tabacco, abuso di bevande alcoliche).

In soggetti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo, il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose è risultato fino a 11 volte aumentato [51-53]. Casi di carcinoma orale a cellule squamose, soprattutto a carico del labbro inferiore, sono stati descritti in soggetti sottoposti a trapianto di rene e successiva terapia immunosoppressiva [54, 55]. Undici casi di carcinomi orali, faringei e laringei (tutti in soggetti fumatori) sono stati descritti in 1515 pazienti che avevano subito trapianto di fegato ed immunosoppressione iatrogena [56].

Sebbene non vi siano evidenze definitive a riguardo, soggetti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) sono considerati ad aumentato rischio di neoplasie orali, soprattutto se forti fumatori e/o bevitori [4, 50].

Fattori genetici

In soggetti con anamnesi familiare positiva per carcinoma orale a cellule squamose è stato dimostrato un rischio aumentato da 2 a 4 volte di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose [57-61]; il rischio di sviluppare carcinomi orali multipli è risultato addirittura da 4 a 8 volte maggiore in soggetti con parenti precedentemente affetti da carcinoma orale a cellule squamose [62, 63]. Questi dati potrebbero essere spiegati considerando la forte influenza esercitata dai comportamenti dei familiari sull'abitudine individuale al fumo ed al consumo di bevande alcoliche [64, 65], ovvero considerando la dimostrata influenza esercitata da fattori genetici sull'abitudine al fumo e sulla dipendenza alla nicotina [66, 67].

Comunque, un'indagine condotta a Porto Rico ha dimostrato che soggetti con anamnesi familiare positiva per carcinoma orale a cellule squamose ma non esposti a fumo di tabacco ed alcol non presentavano un aumento del rischio; tra i soggetti forti fumatori e bevitori, invece, il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose era aumentato di 60 volte in individui con parenti precedentemente affetti da carcinoma orale a cellule squamose, e "solo" di 12 volte in individui che non avevano anamnesi familiare positiva [68]. Questi risultati suggeriscono che la presunta predisposizione genetica a sviluppare carcinoma orale a cellule squamose potrebbe essere dovuta ad una aumentata suscettibilità, geneticamente determinata, all'azione mutagena di cancerogeni contenuti nel fumo di tabacco e nella bevande alcoliche.



■ BIBLIOGRAFIA

1. Gillison ML: **Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers.** *Head Neck* 2007, **29**:779-792.
2. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C: **Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence.** *Oral Oncol* 2005, **41**:244-260.
3. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, Bernstein L, Schoenberg JB, Stemhagen A, Fraumeni JF, Jr.: **Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer.** *Cancer Res* 1988, **48**:3282-3287.
4. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE: **Oral and maxillofacial pathology.** 2nd edn. Philadelphia: Saunders; 2002.
5. Neville BW, Day TA: **Oral cancer and precancerous lesions.** *CA Cancer J Clin* 2002, **52**:195-215.
6. Mashberg A, Boffetta P, Winkelman R, Garfinkel L: **Tobacco smoking, alcohol drinking, and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans.** *Cancer* 1993, **72**:1369-1375.
7. Jovanovic A, Schulten EA, Kostense PJ, Snow GB, van der Waal I: **Tobacco and alcohol related to the anatomical site of oral squamous cell carcinoma.** *J Oral Pathol Med* 1993, **22**:459-462.
8. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P: **Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, **31B**:301-309.
9. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorcklund A, Rutqvist LE: **Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden.** *Cancer* 1998, **82**:1367-1375.
10. Kulasegaram R, Downer MC, Jullien JA, Zakrzewska JM, Speight PM: **Case-control study of oral dysplasia and risk habits among patients of a dental hospital.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, **31B**:227-231.
11. Moreno-Lopez LA, Esparza-Gomez GC, Gonzalez-Navarro A, Cerero-Lapiedra R, Gonzalez-Hernandez MJ, Dominguez-Rojas V: **Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain.** *Oral Oncol* 2000, **36**:170-174.
12. Silverman S, Jr., Griffith M: **Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma.** *J Am Dent Assoc* 1972, **85**:637-640.
13. Silverman S, Jr., Gorsky M, Greenspan D: **Tobacco usage**

- in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J Am Dent Assoc* 1983, **106**:33-35.
14. Tepperman BS, Fitzpatrick PJ: **Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer.** *Lancet* 1981, **2**:547-549.
 15. Wynder EL, Mushinski MH, Spivak JC: **Tobacco and alcohol consumption in relation to the development of multiple primary cancers.** *Cancer* 1977, **40**:1872-1878.
 16. Stich HF, Parida BB, Brunne-mann KD: **Localized formation of micronuclei in the oral mucosa and tobacco-specific nitrosamines in the saliva of "reverse" smokers, Khaini-to-bacco chewers and gudakhu users.** *Int J Cancer* 1992, **50**:172-176.
 17. Rodu B, Jansson C: **Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, **15**:252-263.
 18. Warnakulasuriya S: **Smokeless tobacco and oral cancer.** *Oral Dis* 2004, **10**:1-4.
 19. Murti PR, Bhonsle RB, Gupta PC, Daftary DK, Pindborg JJ, Mehta FS: **Etiology of oral sub-mucous fibrosis with special reference to the role of areca nut chewing.** *J Oral Pathol Med* 1995, **24**:145-152.
 20. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS: **Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period.** *Community Dent Oral Epidemiol* 1985, **13**:340-341.
 21. Hashibe M, Ford DE, Zhang ZF: **Marijuana smoking and head and neck cancer.** *J Clin Pharmacol* 2002, **42**:103S-107S.
 22. Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR, Tashkin DP, Yu GP, Marshall JR, Hsu TC, Schantz SP: **Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8**:1071-1078.
 23. Llewellyn CD, Johnson NW, Warnakulasuriya KA: **Risk factors for oral cancer in newly diagnosed patients aged 45 years and younger: a case-control study in Southern England.** *J Oral Pathol Med* 2004, **33**:525-532.
 24. Llewellyn CD, Linklater K, Bell J, Johnson NW, Warnakulasuriya S: **An analysis of risk factors for oral cancer in young people: a case-control study.** *Oral Oncol* 2004, **40**:304-313.
 25. Castellsague X, Quintana MJ, Martinez MC, Nieto A, Sanchez MJ, Juan A, Monner A, Carrera M, Agudo A, Quer M, et al: **The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis.** *Int J Cancer* 2004, **108**:741-749.



26. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, Van Kirk MA, Lavertu P: **Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers.** *Am J Clin Oncol* 1997, **20**:146-150.
27. Ng SK, Kabat GC, Wynder EL: **Oral cavity cancer in non-users of tobacco.** *J Natl Cancer Inst* 1993, **85**:743-745.
28. Fioretti F, Bosetti C, Tavani A, Franceschi S, La Vecchia C: **Risk factors for oral and pharyngeal cancer in never smokers.** *Oral Oncol* 1999, **35**:375-378.
29. Boffetta P, Hashibe M: **Alcohol and cancer.** *Lancet Oncol* 2006, **7**:149-156.
30. Wight AJ, Ogden GR: **Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer--a review.** *Oral Oncol* 1998, **34**:441-447.
31. Ogden GR: **Alcohol and oral cancer.** *Alcohol* 2005, **35**:169-173.
32. Vaca CE, Nilsson JA, Fang JL, Grafstrom RC: **Formation of DNA adducts in human buccal epithelial cells exposed to acetaldehyde and methylglyoxal in vitro.** *Chem Biol Interact* 1998, **108**:197-208.
33. Leo MA, Lieber CS: **Alcohol, vitamin A, and beta-carotene: adverse interactions, including hepatotoxicity and carcinogenicity.** *Am J Clin Nutr* 1999, **69**:1071-1085.
34. Kabat GC, Wynder EL: **Type of alcoholic beverage and oral cancer.** *Int J Cancer* 1989, **43**:190-194.
35. Altieri A, Bosetti C, Gallus S, Franceschi S, Dal Maso L, Talamini R, Levi F, Negri E, Rodriguez T, La Vecchia C: **Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study from Italy and Switzerland.** *Oral Oncol* 2004, **40**:904-909.
36. Tavani A, Gallus S, La Vecchia C, Talamini R, Barbone F, Herrero R, Franceschi S: **Diet and risk of oral and pharyngeal cancer. An Italian case-control study.** *Eur J Cancer Prev* 2001, **10**:191-195.
37. Lissowska J, Pilarska A, Pilarski P, Samolczyk-Wanyura D, Piekarczyk J, Bardin-Mikollajczak A, Zatonski W, Herrero R, Munoz N, Franceschi S: **Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices in the epidemiology of oral cancer in Poland.** *Eur J Cancer Prev* 2003, **12**:25-33.
38. Kreimer AR, Randi G, Herrero R, Castellsague X, La Vecchia C, Franceschi S: **Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study.** *Int J Cancer* 2006, **118**:2293-2297.
39. De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Correa P, Oreggia F, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Leiva J: **Dietary patterns and risk of cancer of the oral cavity**

- and pharynx in Uruguay. *Nutr Cancer* 2005, **51**:132-139.
40. Negri E, Franceschi S, Bosetti C, Levi F, Conti E, Parpinel M, La Vecchia C: **Selected micronutrients and oral and pharyngeal cancer.** *Int J Cancer* 2000, **86**:122-127.
 41. De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H: **Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract--II. Nutrients.** *Oral Oncol* 1999, **35**:22-26.
 42. Franceschi S, Levi F, Conti E, Talamini R, Negri E, Dal Maso L, Boyle P, Decarli A, La Vecchia C: **Energy intake and dietary pattern in cancer of the oral cavity and pharynx.** *Cancer Causes Control* 1999, **10**:439-444.
 43. Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, Barzan L, La Vecchia C: **Food groups, oils and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx.** *Br J Cancer* 1999, **80**:614-620.
 44. Jessner W, Vogelsang H, Puspok A, Ferenci P, Gangl A, Novacek G, Bodisch A, Wenzl E: **Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue.** *Am J Gastroenterol* 2003, **98**:1208-1209.
 45. Greenberg MS, Glick M, Ship JA: *Burket's Oral medicine.* 11th edn. Hamilton: BC Decker; 2008.
 46. Talamini R, Vaccarella S, Barbone F, Tavani A, La Vecchia C, Herrero R, Munoz N, Franceschi S: **Oral hygiene, dentition, sexual habits and risk of oral cancer.** *Br J Cancer* 2000, **83**:1238-1242.
 47. Velly AM, Franco EL, Schlecht N, Pintos J, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP: **Relationship between dental factors and risk of upper aerodigestive tract cancer.** *Oral Oncol* 1998, **34**:284-291.
 48. Balaram P, Sridhar H, Rajkumar T, Vaccarella S, Herrero R, Nandakumar A, Ravichandran K, Ramdas K, Sankaranarayanan R, Gajalakshmi V, et al: **Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and oral hygiene.** *Int J Cancer* 2002, **98**:440-445.
 49. Zheng TZ, Boyle P, Hu HF, Duan J, Jian PJ, Ma DQ, Shui LP, Niu SR, Scully C, MacMahon B: **Dentition, oral hygiene, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China.** *Cancer Causes Control* 1990, **1**:235-241.
 50. Regezi JA, Sciubba JJ, Jordan RCK: *Oral pathology - clinical pathological correlations.* 4th edn. St. Louis: Saunders; 2003.
 51. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, et al: **Solid cancers after bone marrow transplantation.** *N Engl J Med* 1997, **336**:897-904.



52. Demarosi F, Lodi G, Carrassi A, Soligo D, Sardella A: **Oral malignancies following HSCT: graft versus host disease and other risk factors.** *Oral Oncol* 2005, **41**:865-877.
53. Hasegawa W, Pond GR, Rifkind JT, Messner HA, Lau A, Daly AS, Kiss TL, Kotchetkova N, Galal A, Lipton JH: **Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation.** *Bone Marrow Transplant* 2005, **35**:51-55.
54. de Visscher JG, Bouwes Bavinck JN, van der Waal I: **Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 1997, **26**:120-123.
55. van Zuuren EJ, de Visscher JG, Bouwes Bavinck JN: **Carcinoma of the lip in kidney transplant recipients.** *J Am Acad Dermatol* 1998, **38**:497-499.
56. Scheifele C, Reichart PA, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus P, Neuhaus R: **Incidence of oral, pharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinomas among 1515 patients after liver transplantation.** *Oral Oncol* 2005, **41**:670-676.
57. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL: **Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study.** *Int J Cancer* 1995, **63**:769-773.
58. Mork J, Moller B, Glattre E: **Familial risk in head and neck squamous cell carcinoma diagnosed before the age of 45: a population-based study.** *Oral Oncol* 1999, **35**:360-367.
59. Goldstein AM, Blot WJ, Greenberg RS, Schoenberg JB, Austin DF, Preston-Martin S, Winn DM, Bernstein L, McLaughlin JK, Fraumeni JF, Jr.: **Familial risk in oral and pharyngeal cancer.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1994, **30B**:319-322.
60. Jefferies S, Eeles R, Goldgar D, A'Hern R, Henk JM, Gore M: **The role of genetic factors in predisposition to squamous cell cancer of the head and neck.** *Br J Cancer* 1999, **79**:865-867.
61. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ, Braakhuis BJ, de Vries N, van der Waal I, Snow GB: **Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, **121**:157-160.
62. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA: **Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study.** *Bmj* 1996, **313**:716-721.
63. Bongers V, Braakhuis BJ, Tobi H, Lubsen H, Snow GB: **The relation between cancer incidence among relatives and**

- the occurrence of multiple primary carcinomas following head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5:595-598.
64. Leatherdale ST, McDonald PW, Cameron R, Brown KS: **A multilevel analysis examining the relationship between social influences for smoking and smoking onset.** *Am J Health Behav* 2005, 29:520-530.
 65. Agrawal A, Madden PA, Heath AC, Lynskey MT, Bucholz KK, Martin NG: **Correlates of regular cigarette smoking in a population-based sample of Australian twins.** *Addiction* 2005, 100:1709-1719.
 66. Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT: **The genetic determinants of smoking.** *Chest* 2003, 123:1730-1739.
 67. Sullivan PF, Kendler KS: **The genetic epidemiology of smoking.** *Nicotine Tob Res* 1999, 1 Suppl 2:S51-57; discussion S69-70.
 68. Brown LM, Gridley G, Diehl SR, Winn DM, Harty LC, Otero EB, Fraumeni JF, Jr., Hayes RB: **Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico.** *Cancer* 2001, 92:2102-2108.

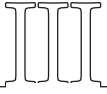


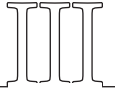
Miceti, Virus e carcinoma orale

GIUSEPPINA CAMPISI¹,
VERA PANZARELLA¹,
LORENZO LO MUZIO²

*¹Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina",
Università degli Studi di Palermo*

*²Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi di Foggia*

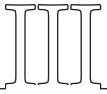




Numerosi studi epidemiologici hanno rivelato che l'insorgenza di circa 1/3 dei carcinomi orali si caratterizza per l'accumulo di alterazioni genetiche che, a partire dalla mucosa sana, passando attraverso i vari stadi di displasia epiteliale (lieve, moderata e severa), portano alla cancerizzazione tissutale [1, 2]. Tra i fattori esogeni responsabili di tale processo, il ruolo di miceti e virus a DNA è stato ampiamente investigato rimanendo tutt'oggi ampiamente dibattuto. Gli agenti infettivi maggiormente studiati sono: miceti del genere *Candida*, il virus del papilloma umano (*Human Papilloma Virus, HPV*), il virus di Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus, EBV*), il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus, HCV*).

Candida e carcinoma orale

Il genere *Candida*, appartenente alla famiglia delle *Criptococcaceae*, comprende approssimativamente 200 *species* di miceti mono-poli-morfici lieviti-formi, fortemente positivi (GRAM+). Nel cavo orale di soggetti sani essi sono solitamente presenti come commensali con una percentuale variabile dal 10% al 60% [3]. La candidosi orale è secondaria all'estrinsecazione, favorita da numerosi fattori pre-

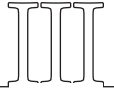


disponenti sia locali che sistemici (Tabella 1), di caratteristiche patogene da parte dei microrganismi coinvolti [in ordine decrescente di virulenza: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*, *C. krusei*, *C. guilliermondi* [4, 5] e, prevalentemente in soggetti con patologie sistemiche fortemente debilitanti, *C. dubliniensis* [6-8]]: capacità di formare strutture ifali e pseudoifali; potenzialità di variare il proprio assetto fenotipico (*switch*) al fine di incrementare le capacità adesive ed invasive della superficie orale (i.e. produzione di enzimi proteolitici, acquisizione di nuove caratteristiche antigeniche delle membrana cellulare, aumentata resistenza ai farmaci antifungini) [9].

FATTORI SISTEMICI	FATTORI LOCALI
1 Disordini immunologici <ul style="list-style-type: none">- Immaturità immunitaria neonatale ed infantile- Disfunzioni del sistema fagocitario (neutropenie)- Disfunzioni del sistema immunitario cellulo-mediato (infezioni, linfomi, farmaci immunosoppressivi)- Disfunzioni del sistema immunitario umorale	1 Protesi
2 Disordini endocrini	2 Fumo
3 Stati di malassorbimento e malnutrizione	3 Iposcialia/xerostomia
4 Terapia antibiotica	4 Dieta ricca di carboidrati
5 Neoplasie maligne	

Tabella 1. Fattori predisponenti la candidosi orale

La relazione tra candidosi e carcinoma orale a cellule squamose suscita notevole interesse in riferimento sia al possibile ruolo dei



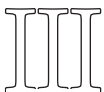
miceti nel processo carcinogenetico distrettuale sia alla comparsa di candidosi oro-faringea in pazienti con problematiche oncologiche in fase di trattamento chirurgico e/o radio-chemioterapico.

Candidosi orale fattore predisponente il carcinoma orale

Ancora controversa rimane la questione relativa all'associazione tra infezione da *Candida spp* ed il rischio di trasformazione maligna di disordini potenzialmente maligni (in particolare, leucoplachie non-omogenee e/o lesioni con displasia epiteliale) ipotizzato per la prima volta al termine degli anni '60 da Cawson et al. [10]. Da allora, sono state condotte numerose indagini epidemiologiche finalizzate al chiarimento del ruolo del micete nel processo di progressione epiteliale carcinomatosa senza, tuttavia, il raggiungimento di risultati soddisfacenti e risolutivi. Tra le forme clinico-istopatologiche di candidosi orale primaria [11], quella maggiormente indagata in tal senso è la **candidosi cronica iperplastica** (o **leucoplachia candidosica**). Essa si presenta sotto forma di lesione cronica, generalmente asintomatica e dall'aspetto variegato: placche biancastre (non rimosibili tramite raschiamento) dai bordi sfumati, appena traslucendenti e palpabili oppure fortemente opache ed indurite, nella variante omogenea o simil-placca (Figura 1); ovvero piccoli noduli ravvicinati, dal colorito bianco-grigiastro e poggianti su uno sfondo eritematoso, nella variante disomogenea o nodulare (definita anche ipertrofia papillifera o nodulare) [12, 13].



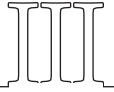
Figura 1.
Candidosi cronica
iperplastica



Microscopicamente, l'epitelio appare ipercheratosico (ma può presentarsi a tratti anche acantotico e/o atrofico) ed interessato da una penetrazione ifale più profonda responsabile della formazione di un infiltrato infiammatorio sub-epiteliale che, molto spesso, assume caratteri di cronicità.

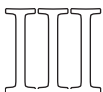
Arduo è tuttavia determinare se *Candida spp* siano direttamente responsabili della lesione o rappresentino piuttosto semplici colonizzatori secondari di una lesione leucoplasica già esistente. Per tale motivo, considerando anche la forte associazione fra tale forma di candidosi orale ed altri fattori eziologici, primo fra tutti il fumo di sigarette [14], diventa davvero difficile stabilire un indice di trasformazione in senso maligno che, relativamente alle lesioni leucoplastiche sovra-infettate da *Candida spp* risulterebbe compreso tra il 5% ed il 10% [4]. Utilizzando un modello di carcinogenesi orale murina, è stato dimostrato che particolari genotipi di *C. albicans* hanno la stessa capacità di un noto promotore chimico di carcinogenesi orale, come il PDD o phorbol-12,13-didecanoate, di promuovere alterazioni mucosali in senso neoplastico [15].

Tra le modalità di trasformazione epiteliale carcinomatosa indotta da differenti *species* appartenenti al genere *Candida*, la capacità di produzione di sostanze potenzialmente cancerogene quali le nitrosamine endogene (N-benziletilamine) a partire dai nitriti presenti nel cavo orale, ed in particolare nella saliva, è da tempo il meccanismo ritenuto più probabile e, quindi, maggiormente indagato [15, 16]. In particolare, i nitrati provenienti dalla dieta (contenuti prevalentemente in pesce, caffè, lattuga e spinaci), continuamente assorbiti dal tratto gastro-intestinale ed eliminati dalle ghiandole salivari (attraverso l'instaurarsi di un circolo oro-gastrico di nitriti) verrebbero metabolizzati dalle *species* fungine dotate di maggiori capacità invasive (come *C. albicans*) e soprattutto di strutture enzimatiche idrolitiche idonee, come le proteine aspartiche (secreted aspartyl-proteinasi o SAP), con conseguente aumento del rischio di trasformazione maligna dell'epitelio colonizzato [3]. Tutto ciò sarebbe favorito da una ridotta igiene orale, dato il rapporto di proporzionalità



diretta tra incremento del processo di nitrosazione ed abbassamento dei valori del pH (intorno a 5) promosso dal metabolismo acidogeno da parte non soltanto dei miceti ma, soprattutto, dei microrganismi acidogeno-acidurici costituenti la placca batterica [17].

Riportando i dati relativi alle indagini *in vivo* più recenti volte al chiarimento del ruolo di *Candida spp.* nel processo di carcinogenesi orale, Zhan et al hanno documentato la comparsa di displasia epiteliale dopo inoculazione di *Candida spp.* in lesioni iperplastiche di animali da esperimento [18]. Nagy et al, analizzando la microflora associata al carcinoma squamo-cellulare orale, hanno rilevato un numero di colonie formanti unità (CFU/ml) di *C. albicans* significativamente più elevato in corrispondenza dei biofilm tumorali rispetto alla mucosa sana [19]. Barrett et al, indagando la frequenza di infezione fungina nei prelievi biotipici di mucosa orale con lesioni di vario tipo (lichen planus, ipercheratosi, ulcere aspecifiche, carcinoma squamo-cellulare, glossite romboide mediana, granuloma piogenico etc.), hanno riscontrato, in 223 reperti istologici PAS-positivi, un'associazione statisticamente significativa tra infezione da *Candida spp.* (in particolare *C. albicans*) e displasia epiteliale moderata e severa. In aggiunta, gli stessi autori hanno documentato un incremento della severità displastica nel 21.9% di tali lesioni contro il 7.6% delle lesioni displastiche PAS-negative [20]. Infine, McCullough et al hanno rilevato una carica fungina significativamente più elevata ($P < 0.001$) in pazienti con lesioni epiteliali displastiche e carcinomatose (istologicamente diagnosticate) rispetto ai pazienti sani [21]. Tuttavia, è opportuno sottolineare che tali risultati non possono definire con chiarezza se la presenza del micete sia espressione di una concomitante super-infezione di lesioni cheratinizzate primarie (leucoplachia orale o lichen planus orale), caratterizzate da indici di cancerizzazione relativamente accertati e favorenti un'alterazione dell'ambiente orale vantaggiosa per la proliferazione e l'invasione dei miceti; ovvero di un'attiva partecipazione di questi ultimi nella loro trasformazione in senso neoplastico [20, 22-24]. Dalla letteratura emerge dunque la necessità di condurre ulteriori indagini, più



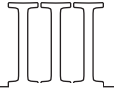
specifiche (i.e. studio degli attributi genotipici di *Candida spp.* isolate da lesioni displastiche), volte al chiarimento della reale natura del rapporto tra infezione candidosica e trasformazione epiteliale carcinomatosa.

Ciononostante, in virtù sia dell'accertato maggiore riscontro di infezione da *Candida spp.* in lesioni leucoplasiche e lichenoidi, con o senza displasia, che della documentata conversione di tali lesioni da forme non-omogenea (cioè a maggior rischio di cancerizzazione) a quelle omogenee [25, 26], è importante considerare queste patologie, così come le lesioni francamente carcinomatose, non soltanto da un punto di vista eziopatogenetico ma anche sovrainfettivo micotico, potendo, quest'ultimo carattere rappresentare un importante marker di trasformazione maligna.

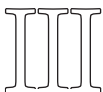
In definitiva, il completamento di un corretto *management* delle lesioni potenzialmente maligne e carcinomatose del cavo orale non dovrebbe prescindere da: i) indagini microbiologiche/istologiche finalizzate ad evidenziare, oltre che le caratteristiche alterazioni epiteliali e subepiteliali, anche la presenza di ife candidali nello spessore lesionale; ii) opportuna quanto precoce terapia antimicotica, previa valutazione *in vitro* della sensibilità dei vari ceppi ai farmaci antimicotici [3].

Carcinoma orale fattore predisponente la candidosi orale

La presenza di carcinoma squamo-cellulare del distretto testa-collo sia in fase di eradicazione chirurgica che, soprattutto, in corso di terapia radio/chemioterapica (complementare e non) è sicuramente fattore di rischio per lo sviluppo di candidosi oro-faringea [7, 27-31]. In particolare, l'aumentata incidenza di quest'ultima, nei pazienti con carcinoma orale a cellule squamose, è da ricondurre, fondamentalmente, alle modificazioni dell'ecosistema orale, in termini di riduzione delle difese immunitarie e della microflora esistente, favorenti la colonizzazione fungina da parte di *species* particolarmente aggressive e resistenti alle terapie antimicrobiche (i.e. *C. glabrata* e *C. dubliniensis*), soprattutto, in corso di trattamenti immu-



nosoppressivi e radioterapici. Tali terapie complementari vengono spesso utilizzate in combinazione alla terapia chirurgica locale, al fine di: 1) promuovere la riduzione del tumore primario (in fase pre-operatoria); 2) trattare il tessuto tumorale rimanente, qualora non completamente asportato per ragioni anatomiche e funzionali (in fase intra e post-operatoria); 3) ridurre il rischio di micrometastasi linfonodali precoci (in fase post-operatoria) [32]. Nonostante si siano raggiunti notevoli miglioramenti nella gestione del paziente oncologico sottoposto a chemio-radioterapia, l'incidenza di stomatomucositi rimane elevata (40% nei pazienti sottoposti a chemioterapia e 80% nei pazienti sottoposti a radioterapia del distretto testa-collo) e, di conseguenza, anche l'insorgenza di complicanze infettive locali come la candidosi orale [33, 34]. L'eziologia di tali mucositi iatrogeni (che possono favorire i processi patogenetici di *Candida spp.*) è da ricondurre sia all'azione citotossica diretta di chemioterapici e radioterapia sulle cellule a rapido *turn over* dello strato basale dell'epitelio e sul parenchima ghiandolare (con conseguente disfunzione delle ghiandole salivari e riduzione del *flow rate* salivare, processi favoriti anche dall'assunzione di farmaci di supporto ai trattamenti anticancro con azione anticolinergica, quali, per esempio, antiemetici ed antistaminici), sia, secondariamente, all'abbassamento delle difese immunitarie locali, nonché alla produzione di metabolici irritanti da parte della flora orale alterata [35]. Gli agenti antineoplastici e le radiazioni incrementano l'adesione alla superficie epiteliale del micete ed, in aggiunta, riducono, interferendo con il *killing* cellulare, l'attività candidacida dei fagociti. Inoltre, la terapia radiante, rivolta alla regione testa-collo, oltre ad inficiare l'integrità mucosale del cavo orale, provocando atrofia epiteliale e stomatomucositi, induce una drammatica riduzione quantitativa della popolazione linfocitaria a livello linfonodale [36]. Per tutte queste ragioni è importante inserire il paziente oncologico, in fase di pre/post-trattamento chirurgico e/o chemio-radioterapico, in un protocollo mirato di prevenzione delle infezioni secondarie basato su: i) stimolazione della secrezione salivare da parte del sistema ghiando-



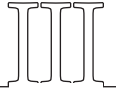
lare residuo (a mezzo di caramelle o chewing-gum senza zucchero o farmaci scialologhi, non interferenti con le terapie complementari, come la pilocarpina [37]; ii) assunzione di antisettici a base di clorexidina e/o di sostituti salivari; iii) modificazioni del regime dietetico al fine di ridurre l'assunzione di saccarosio. Infine, la prevenzione della candidosi può essere effettuata tramite la somministrazione preventiva di antimicotici, topica o sistemica in considerazione della loro tossicità farmacologia e delle resistenze eventualmente sviluppatesi in corso di trattamento [38-41].

Human Papilloma Virus (HPV) e carcinoma orale

Relativamente dissimili sono i risultati delle indagini concernenti il possibile intervento di HPV nel processo carcinogenetico orale. HPV sono piccoli virus a DNA a replicazione intracellulare, epiteliotropici e specie-specifici, recentemente inseriti nella nuova famiglia dei *Papillomaviridae* [42-44]. L'oncogenicità HPV-relata è stata ampiamente documentata in ambito ginecologico ove il virus è considerato il principale agente eziologico del carcinoma della cervice uterina [45-47]. Finora sono stati definitivamente caratterizzati oltre 100 genotipi (gt) virali [48] i quali, in relazione al loro potenziale oncogeno, sono stati ripartiti in due gruppi: gt ad **“alto rischio”** (High Risk o HR HPV, i.e. 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-66-68-70), associati alle lesioni potenzialmente ed effettivamente maligne, e gt a **“basso rischio”** (Low Risk o LR HPV: i.e. 2-4-6-11-13-32-42-43-44), associati più comunemente alle manifestazioni benigne (verruche volgari, condilomi, iperplasia epiteliale focale, papillomi squamocellulari, papillomatosi di Bowen) [49-52].

Trasmissione ed infezione

La trasmissione di HPV avviene principalmente attraverso contatto sessuale con un partner infetto presumibilmente attraverso la formazione di microferite dell'epitelio (Schiffman and Castle 2003). È plausibile che le pratiche sessuali oro-genitali possano comportare la inter-diffusione del virus in tali distretti mucosi; poco investigata



negli adulti, invece, la possibilità della trasmissione per auto-inoculazione, attraverso il contatto digitale, da un sito infetto ad altre sedi epiteliali, piuttosto frequente nei bambini [53]. La diffusione orizzontale può, inoltre, realizzarsi tra i membri della stessa famiglia tramite condivisione di indumenti o biancheria contaminati (eteroinoculazione) [54-58]. Molti autori hanno anche investigato la possibilità di una trasmissione verticale materno-fetale [53, 59, 60]. Dopo il contagio, il ciclo vitale del virus è strettamente dipendente dal processo differenziativo del cheratinocita, cellula bersaglio dell'infezione. Esso ha inizio con l'ingresso del virus nelle cellule dello strato germinativo dell'epitelio, dotate dello specifico recettore $\alpha 6$ integrina e di spiccata attività proliferativa, esposte in presenza di microabrasioni del rivestimento epiteliale (Figura 2).

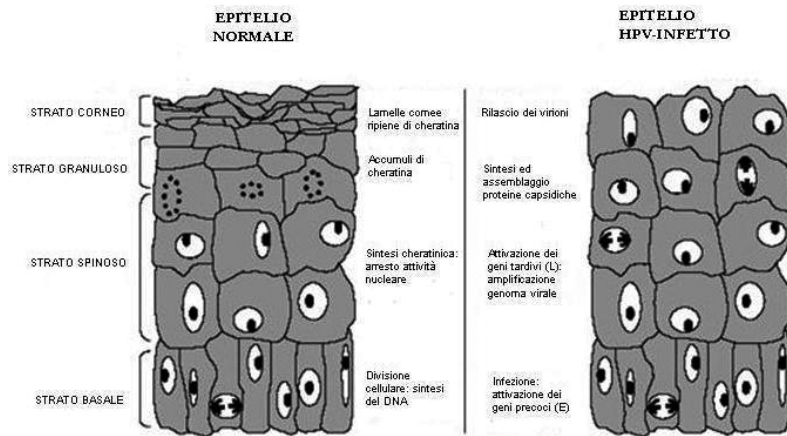
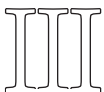


Figura 2. Infezione da HPV in relazione al processo differenziativo del cheratinocita. Tradotta da Longworth e Laimins [61].

Questo aspetto spiega la particolare suscettibilità di alcuni distretti epiteliali in corrispondenza dei quali le cellule basali e parabasali sono costantemente esposte all'ambiente (i.e. giunzione squamocolumnare della cervice uterina, mucosa laringea a livello della glottide, mucosa oro-faringea in corrispondenza delle cripte tonsillari)

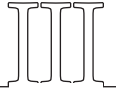


[47, 52, 62, 63]. L'infezione può evolvere, in base al genotipo coinvolto ed al grado di differenziazione cellulare, con diverse modalità:

- i.) *infezione latente*: il genoma virale va incontro ad una replicazione in forma episomale, essendo presente come frammento extracromosomico di DNA circolare duplicato un basso numero di volte nelle cellule basali non permissive (**replicazione episomale** o **precoce**);
- ii.) *infezione produttiva*: il DNA virale viene sequenzialmente espresso, a partire dai geni precoci (E) a quelli tardivi (L), seguendo la differenziazione in senso squamoso dell'epitelio (**replicazione vegetativa**). Negli strati superiori dell'epitelio (intermedio e superficiale) si assiste ad una significativa produzione di proteine capsidiche ed alla formazione del virione completo, particella virale infettante, liberato con la desquamazione dei cheratinociti superficiali;
- iii.) *infezione trasformante-persistente*: sostenuta dagli HPV HR, capaci di inserire proprie sequenze nucleotidiche nei cromosomi cellulari in corrispondenza di siti fragili comuni. L'inserzione avviene attraverso la rottura del DNA episomico virale in corrispondenza di regioni del DNA virale ad azione trascrizionale soppressiva sulle sequenze oncogene virali (E5, E6 ed E7) le quali, espresse in maniera esuberante, sovvertono (alterando l'azione di differenti onco-soppressori) il normale meccanismo di crescita della cellula epiteliale causando proliferazione incontrollata ed instabilità genetica [63, 64].

HPV e carcinogenesi orale

Il ruolo chiave del virus HPV nella patologia neoplastica genitale (80-90% dei casi di carcinoma della cervice uterina ed anogenitale presentano infezione da HPV 16 e 18 [51, 65-67]), unitamente alle osservazioni relative alle similitudini istologiche tra la mucosa buccale e la mucosa vaginale [68], ha permesso di formulare l'ipotesi di un ruolo eziologico di HPV nell'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose [69]. Negli ultimi trent'anni, tale suggestione è stata supportata da una sempre più florida letteratura scientifica documentante tassi di prevalenza crescenti dell'HPV-DNA in lesioni maligne e/o potenzialmente tali. Fra queste ultime, quella mag-

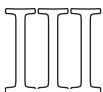


giormente investigata in tal senso è stata la Leucoplachia Verrucosa Proliferativa (**LVP**), entità clinica descritta come forma rara e particolarmente aggressiva di leucoplachia, dall'aspetto esofitico e verrucoso (Figura 3), ad elevato potenziale di trasformazione maligna [70]. Tale lesione, benché a crescita lenta, sarebbe caratterizzata da multifocalità, persistenza, progressività ed irreversibilità; essa risulta estremamente resistente a tutte le modalità di trattamento e mostra una percentuale di evoluzione maligna fino al 90%, con possibilità di coinvolgimento dei linfonodi regionali e metastasi a distanza. L'eziologia non è completamente chiarita: Silverman e Gorsky hanno suggerito che il fumo di sigaretta e l'infezione da *Candida spp* non influenzano l'eziopatogenesi e la progressione della LVP [71].



Figura 3.
Leucoplachia Verrucosa Proliferativa

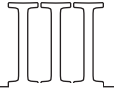
L'associazione diretta tra LVP e HPV (in particolare di tipo 16), è stata ampiamente supportata in passato da diverse indagini epidemiologiche attribuenti al virus un ruolo determinante nell'insorgenza e, soprattutto, nell'evoluzione maligna di tale entità nosologica [72, 73]. Tuttavia, nell'ultimo decennio tale assunto è stato messo in discussione in virtù della riscontrata omogeneità di risultati tra LVP e gli altri disordini potenzialmente maligni del cavo orale, in termini di prevalenza dell'infezione da HPV. Nel 1997, Gopalakrishnan et al [74] sono stati fra i primi ad escludere un ruolo attivo di HPV nell'evoluzione maligna di HPV in base al riscontro di una prevalenza pari a 0% del virus nelle lesioni investigate. In una recente indagine multicentrica, Campisi et al. non hanno evidenziato una



differenza significativa tra i dati di prevalenza di HPV-DNA in leucoplachie orali e quelli riscontrati in LVP (25.5% *vs* 24.1%) [75]. Stesso dato è stato successivamente confermato da Bagan et al [76] e tutt'oggi, diversamente da quanto uniformemente supposto in letteratura nel recente passato, gli studiosi sono concordi nell'escludere una relazione eziologica specifica tra HPV e LPV consigliando l'estensione del rischio oncogeno di tale infezione virale a tutti i disordini potenzialmente maligni in genere nonché alle lesioni francamente carcinomatose.

In merito a tale campo di ricerca tuttavia, una recente revisione della letteratura [77] ha evidenziato *ranges* di prevalenza di HPV-DNA in lesioni potenzialmente maligne estremamente ampi (compresi tra 0% e 100%). Le ragioni di tale divergenza di risultati sono da correlare, oltre che alle variabili demografiche, anche ai diversi criteri di categorizzazione delle lesioni esaminate, spesso prive della conferma diagnostica istologica, e soprattutto alla sensibilità delle diverse tecniche di campionamento (biopsie, oral rinse, brushing) e di rilevamento delle sequenze geniche virali [*Southern Blot Hybridization* (SBH), *Dot Blot Hybridization* (DBH), *In Situ Hybridization* (ISH), *Polymerase Chain Reaction* (PCR) e sua variante *nested* (nPCR)] [64, 73, 78-80].

Miller et al, in accordo con Ha et al, considerano l'infezione da HPV un fattore di rischio per carcinoma orale a cellule squamose significativo ed indipendente [51, 81] e sospettano, sulla base della menzionata variabilità dei tassi di prevalenza riscontrati, una sottostima dell'infezione nei pazienti oncologici correlabile alla tecnica diagnostica adoperata. La prevalenza dell'infezione nei carcinomi del distretto testa-collo sembra variare in funzione della sede, essendo significativamente più elevata nei carcinomi dell'orofaringe rispetto al carcinoma orale a cellule squamose, in virtù della citata maggiore suscettibilità anatomica [82]. Una significativa associazione tra infezione da HPV e carcinomi tonsillari rispetto ai carcinomi orali è confermata anche da altre indagini, che riconoscono nel virus un fattore di rischio importante per una cospicua proporzio-



ne di carcinomi dell'orofaringe e, probabilmente, per una piccola proporzione di carcinomi orali, e suggeriscono un modello carcinogenetico specifico per il distretto oro-faringeo alternativo a quello tabacco- ed alcol-associato [81, 83, 84]. La maggior parte degli autori è comunque concorde nell'ipotizzare l'intervento sinergico di altri fattori di rischio (fumo, alcol, predisposizione genetica) perché si realizzi l'espressione del fenotipo maligno, anche se le modalità con cui si attuerebbe tale sinergismo sono tutt'altro che chiarite [85, 86]. In definitiva, ad oggi non è possibile confermare l'ipotesi del ruolo causale di HPV nella carcinogenesi orale, anche in considerazione del fatto che la presenza del DNA virale nelle lesioni investigate (disordini potenzialmente maligni e/o carcinoma orale a cellule squamose) non necessariamente è espressione di infezione trasformante, che invece potrebbe essere supposta solo in seguito al reperimento dei trascritti virali ad elevato potenziale oncogeno (E5, E6, E7). In attesa che si faccia maggiore chiarezza in tal senso, l'accertamento dell'infezione orale da HPV non dovrebbe essere contemplato nell'ordinario management del paziente a rischio, dovendosi considerare finalizzato esclusivamente a scopo di ricerca ed approfondimento scientifico.

Epstein-Barr Virus (EBV) e carcinoma orale

EBV, noto ai più come agente eziologico della mononucleosi infettiva ed appartenente alla famiglia degli Herpesvirus, è un virus a DNA a doppia elica i cui *targets* cellulari sono rappresentati dai linfociti B e dalle cellule epiteliali localizzate in regioni ricche di tessuto linfoide come la faringe. Come tutti i virus erpetici, dopo l'infezione primaria, il virus si mantiene latente, senza o con scarsa espressione genetica, con ridotta produzione di progenie virale e con minimi effetti citopatici.

Nel cavo orale, EBV è coinvolto nella patogenesi della **Hairy Leukoplakia (HL)** o "leucoplachia capelluta" (Figura 4), lesione benigna frequentemente riscontrata in soggetti fortemente immunocompromessi (i.e. HIV positivi) [87, 88].

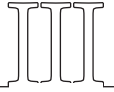


Figura 4. Leucoplachia capelluta orale in paziente immunocompromesso

La prima evidenza sperimentale dell'oncogenicità EBV-relata, risale alla fine degli anni '70 [89] e, da allora, le progressive acquisizioni in campo molecolare, hanno consentito di stabilire definitivamente il coinvolgimento di tale virus nella patogenesi del carcinoma nasofaringeo, del linfoma di Burkitt e di diversi disordini linfoproliferativi, prevalentemente correlati a condizioni di immunodeficit (infezione da HIV, riduzione delle difese immunitarie post-trapianto) quali i linfomi di Hodgkin e non-Hodgkin ed i linfomi a cellule T periferici [90, 91].

L'associazione tra EBV e carcinoma orale a cellule squamose continua a destare interesse, espresso in numerose indagini epidemiologiche e molecolari [92, 93], sebbene prevalga una certa univocità nel ritenere l'infezione un evento meramente casuale o, semmai, causale nell'ambito del complesso processo multifattoriale e multifasico dell'evoluzione orale neoplastica in senso carcinomatoso.

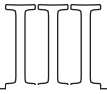
In una recente revisione della letteratura [94] emerge una frequenza di isolamento DNA virale in lesioni carcinomatose compresa tra lo 0% ed il 70%. L'ampiezza di tale range sarebbe riconducibile, secon-



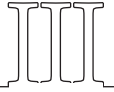
do gli autori, alla variabilità delle metodiche di prelievo utilizzate nei diversi studi e soprattutto, alla possibile origine del virus dal distretto oro-faringeo ed alla sua casuale presenza nella saliva al momento del prelievo. A conferma di ciò, Cruz et al, rilevando la mancata espressione di trascritti EBV-relati (i.e. EBNA-1, BARF0) in 36 carcinomi orali EBV-positivi, concludono che le attuali conoscenze relative al ruolo di EBV come protagonista attivo nel processo carcinogenetico orale necessitano ancora di ulteriori approfondimenti [95]. In altre parole, EBV non sembrerebbe, ad oggi, poter essere considerato un fattore di rischio per il carcinoma orale a cellule squamose, sebbene l'argomento necessiti di ulteriori indagini condotte con tecniche maggiormente standardizzate.

Hepatitis C Virus (HCV) e carcinoma orale

Il coinvolgimento del virus dell'epatite C nella carcinogenesi orale è stato ipotizzato in virtù sia dell'accertata capacità del virus di essere secreto nella saliva e di replicarsi anche nelle cellule epiteliali della mucosa orale che, soprattutto, del suo possibile coinvolgimento nell'eziopatogenesi del Lichen Planus Orale (LPO) [96-98]. Tuttavia, contrariamente all'accertato ruolo di HCV nella carcinogenesi epatica, allo stato delle attuali conoscenze, il suo coinvolgimento nella insorgenza e nell'evoluzione maligna del LPO non risulta definitivamente chiarito. Alcuni autori [99, 100] hanno rilevato che, tra i carcinomi della mucosa delle vie digerenti, il carcinoma orale a cellule squamose presenta le più alte percentuali di prevalenza di infezione da HCV e che tale infezione si riscontra molto più frequentemente nei pazienti affetti da carcinomi squamosi del distretto testa-collo rispetto ai controlli sani. Sulla base di tali osservazioni, alcuni autori considerano l'infezione da HCV un fattore di rischio per l'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose a partenza da una lesione da LPO, in particolare per le forme atrofico-erosive [101, 102]. Tuttavia, la maggioranza degli autori non concorda con tale ipotesi sulla base del mancato riscontro di un'associazione statisticamente significativa tra HCV e displasia epiteliale, principale

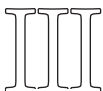


marker istologico della possibile evoluzione cancerosa delle lesioni potenzialmente maligne della mucosa orale [103]. In definitiva, sebbene in letteratura non siano presenti dati univoci, attualmente si tende ad escludere la possibilità di un intervento causale di HCV nel processo di cancerogenesi orale.

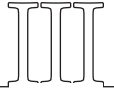


■ BIBLIOGRAFIA

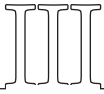
1. Califano J, van der Riet P, Westra W, Nawroz H, Clayman G, Piantadosi S, Corio R, Lee D, Greenberg B, Koch W, Sidransky D: **Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization.** *Cancer Res* 1996, **56**:2488-2492.
2. Rogers SN, Pabla R, McSorley A, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED: **An assessment of deprivation as a factor in the delays in presentation, diagnosis and treatment in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma.** *Oral Oncol* 2007, **43**:648-655.
3. Serpico R, Liguori G: *La candidosi orali: clinica, diagnosi e terapia.* Padova: Piccin Nuova Libreria; 2000.
4. Rindum JL, Stenderup A, Holmstrup P: **Identification of Candida albicans types related to healthy and pathological oral mucosa.** *J Oral Pathol Med* 1994, **23**:406-412.
5. Fidel PL, Jr., Vazquez JA, Sobel JD: **Candida glabrata: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to C. albicans.** *Clin Microbiol Rev* 1999, **12**:80-96.
6. Coleman D, Sullivan D, Harrington B, Haynes K, Henman M, Shanley D, Bennett D, Moran G, McCreary C, O'Neill L: **Molecular and phenotypic analysis of Candida dubliniensis: a recently identified species linked with oral candidosis in HIV-infected and AIDS patients.** *Oral Dis* 1997, **3 Suppl 1**:S96-101.
7. Redding SW, Bailey CW, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Fothergill AW, Rinaldi MG, Patterson TF: **Candida dubliniensis in radiation-induced oropharyngeal candidiasis.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, **91**:659-662.
8. Sullivan D, Coleman D: **Candida dubliniensis: an emerging opportunistic pathogen.** *Curr Top Med Mycol* 1997, **8**:15-25.
9. Vargas K, Messer SA, Pfaller M, Lockhart SR, Stapleton JT, Hellstein J, Soll DR: **Elevated phenotypic switching and drug resistance of Candida albicans from human immunodeficiency virus-positive individuals prior to first thrush episode.** *J Clin Microbiol* 2000, **38**:3595-3607.
10. Cawson RA, Lehner T: **Chronic hyperplastic candidiasis--candidal leukoplakia.** *Br J Dermatol* 1968, **80**:9-16.
11. Axell T, Samaranayake LP, Reichart PA, Olsen I: **A proposal for reclassification of oral candidosis.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **84**:111-112.
12. Ellepola AN, Samaranayake LP: **Oral candidal infections and**



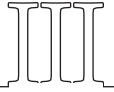
- antimycotics.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2000, **11**:172-198.
13. Coleman DC, Bennett DE, Sullivan DJ, Gallagher PJ, Henman MC, Shanley DB, Russell RJ: **Oral Candida in HIV infection and AIDS: new perspectives/new approaches.** *Crit Rev Microbiol* 1993, **19**:61-82.
 14. Walker DM, Arendorf TM: **Candidal leucoplakia, chronic multifocal candidosis and median rhomboid glossitis.** . In *Oral candidosis*. Edited by Ltd BC. London: Samaranayake LP, Mac Farlane TW; 1990: 184-199
 15. O'Grady JF, Reade PC: **Candida albicans as a promoter of oral mucosal neoplasia.** *Carcinogenesis* 1992, **13**:783-786.
 16. Field EA, Field JK, Martin MV: **Does Candida have a role in oral epithelial neoplasia?** *J Med Vet Mycol* 1989, **27**:277-294.
 17. Spiegelhalter B, Eisenbrand G, Preussmann R: **Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds.** *Food Cosmet Toxicol* 1976, **14**:545-548.
 18. Zhang KH, Wang HJ, Qin JX: **[Effect of candidal infection on the hyperplastic oral epithelium].** *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1994, **29**:339-341, 384.
 19. Nagy KN, Sonkodi I, Szoke I, Nagy E, Newman HN: **The microflora associated with human oral carcinomas.** *Oral Oncol* 1998, **34**:304-308.
 20. Barrett AW, Kingsmill VJ, Speight PM: **The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions.** *Oral Dis* 1998, **4**:26-31.
 21. McCullough M, Jaber M, Barrett AW, Bain L, Speight PM, Porter SR: **Oral yeast carriage correlates with presence of oral epithelial dysplasia.** *Oral Oncol* 2002, **38**:391-393.
 22. Roed-Petersen B, Renstrup G, Pindborg JJ: **Candida in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study.** *Scand J Dent Res* 1970, **78**:323-328.
 23. Bastiaan RJ, Reade PC: **The prevalence of Candida albicans in the mouths of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982, **53**:148-151.
 24. Spolidorio LC, Martins VR, Nogueira RD, Spolidorio DM: **[The frequency of Candida sp. in biopsies of oral mucosal lesions].** *Pesqui Odontol Bras* 2003, **17**:89-93.
 25. Reibel J: **Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2003, **14**:47-62.
 26. Hatchuel DA, Peters E, Lemmer J, Hille JJ, McGaw WT: **Candidal infection in oral lichen planus.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990, **70**:172-175.



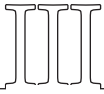
27. Redding SW, Dahiya MC, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Fothergill AW, Rinaldi MG, Thomas CR, Jr.: **Candida glabrata is an emerging cause of oropharyngeal candidiasis in patients receiving radiation for head and neck cancer.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004, **97**:47-52.
28. Redding SW, Zellars RC, Kirkpatrick WR, McAtee RK, Caceres MA, Fothergill AW, Lopez-Ribot JL, Bailey CW, Rinaldi MG, Patterson TF: **Epidemiology of oropharyngeal Candida colonization and infection in patients receiving radiation for head and neck cancer.** *J Clin Microbiol* 1999, **37**:3896-3900.
29. Davies A, Brailsford S, Bradley K, Beighton D: **Resistance amongst yeasts isolated from the oral cavities of patients with advanced cancer.** *Palliat Med* 2002, **16**:527-531.
30. Nicolatou-Galitis O, Sotiropoulou-Lontou A, Velegraki A, Pissakas G, Kolitsi G, Kyprianou K, Kouloulis V, Papanikolaou I, Yiotakis I, Dardoufas K: **Oral candidiasis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy with amifostine cytoprotection.** *Oral Oncol* 2003, **39**:397-401.
31. Belazi M, Velegraki A, Koussidou-Eremondi T, Andreadis D, Hini S, Arsenis G, Eliopoulou C, Destouni E, Antoniadis D: **Oral Candida isolates in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer: prevalence, azole susceptibility profiles and response to antifungal treatment.** *Oral Microbiol Immunol* 2004, **19**:347-351.
32. Vermorken JB: **Chemotherapy and new treatments in squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Curr Opin Oncol* 1990, **2**:578-584.
33. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, Komaroff E, Nalysnyk L, Zilberberg MD: **Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review.** *Radiother Oncol* 2003, **66**:253-262.
34. Vento S, Cainelli F: **Infections in patients with cancer undergoing chemotherapy: aetiology, prevention, and treatment.** *Lancet Oncol* 2003, **4**:595-604.
35. Lalla RV, Peterson DE: **Oral mucositis.** *Dent Clin North Am* 2005, **49**:167-184, ix.
36. Ueta E, Tanida T, Doi S, Osaki T: **Regulation of Candida albicans growth and adhesion by saliva.** *J Lab Clin Med* 2000, **136**:66-73.
37. Coppes RP, Zeilstra LJ, Kampinga HH, Konings AW: **Early to late sparing of radiation damage to the parotid gland by adrenergic and muscarinic receptor agonists.** *Br J Cancer* 2001, **85**:1055-1063.



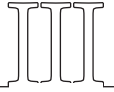
38. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB: **Prevention of oral mucositis or oral candidiasis for patients with cancer receiving chemotherapy (excluding head and neck cancer).** *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000978.
39. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB: **Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment.** *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001972.
40. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB: **Interventions for preventing oral mucositis for patients with cancer receiving treatment.** *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD000978.
41. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB: **Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001972.
42. Pfister H, Krubke J, Dietrich W, Iftner T, Fuchs PG: **Classification of the papillomaviruses - mapping the genome.** *Ciba Found Symp* 1986, **120**:3-22.
43. Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, Syrjanen K: **Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease.** *J Oral Pathol Med* 1991, **20**:305-317.
44. Bernard H-u: **The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of the human papillomaviruses.** *Journal of Clinical Virology* 2005, **32S**:S1-S5.
45. Chang F, Shen Q, Zhou J, Wang C, Wang D, Syrjanen S, Syrjanen K: **Detection of human papillomavirus DNA in cytologic specimens derived from esophageal precancer lesions and cancer.** *Scand J Gastroenterol* 1990, **25**:383-388.
46. Chang F, Syrjanen S, Nuutinen J, Karja J, Syrjanen K: **Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in oral squamous cell carcinomas by in situ hybridization and polymerase chain reaction.** *Arch Dermatol Res* 1990, **282**:493-497.
47. Burd EM: **Human papillomavirus and cervical cancer.** *Clin Microbiol Rev* 2003, **16**:1-17.
48. Seth R, Rippin J, Guo L, Jenkins D: **Detection and quantitation of HPV gene expression using real-time PCR.** *Methods Mol Med* 2005, **119**:61-72.
49. Pillai MR, Phanidhara A, Kesari AL, Nair P, Nair MK: **Cellular manifestations of human papillomavirus infection in the oral mucosa.** *J Surg Oncol* 1999, **71**:10-15.
50. Badaracco G, Venuti A, Morello R, Muller A, Marcante ML: **Human papillomavirus in head and neck carcinomas: prevalence, physical status and relationship with clinical/pathological parameters.** *Anti-cancer Res* 2000, **20**:1301-1305.
51. Miller CS, Johnstone BM: **Hu-**



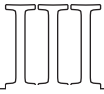
- man papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, **91**:622-635.
52. Scheurer ME, Tortolero-Lunay G, Adler-Storthzz K: **Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention.** *Int J Gynecol Cancer* 2005, **15**:727-746.
 53. Rintala MA, Grenman SE, Puranen MH, Isolauri E, Ekblad U, Kero PO, Syrjanen SM: **Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland.** *J Clin Microbiol* 2005, **43**:376-381.
 54. La Vecchia C, Tavani A, Franceschi S, Levi F, Corrao G, Negri E: **Epidemiology and prevention of oral cancer.** *Oral Oncol* 1997, **33**:302-312.
 55. Sonnex C, Strauss S, Gray J: **Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts.** *Sex Transm Inf* 1999, **75**:317-319.
 56. Forslund O, Nordin P, Hansson BG: **Mucosal human papillomavirus types in squamous cell carcinomas of the uterine cervix and subsequently on fingers.** *British Journal of Dermatology* 2000, **142**:1148-1153.
 57. Powell J, Strauss S, Gray J, Wojnarowska F: **Genital Carriage of Human Papilloma Virus (HPV) DNA in Prepubertal Girls with and without Vulval Disease.** *Pediatric Dermatology* 2003, **20**:191-194.
 58. Rintala MA, Grenman SE, Jarvenkyla ME, Syrjanen KJ, Syrjanen SM: **High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study.** *Clin Infect Dis* 2005, **41**:1728-1733.
 59. Syrjanen S, Puranen M: **Human papillomavirus infections in children: the potential role of maternal transmission.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2000, **11**:259-274.
 60. Arena S, Marconi M, Ubertosi M, Frega A, Arena G, Villani C: **HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution.** *Minerva Ginecol* 2002, **54**:225-237.
 61. Longworth MS, Laimins LA: **Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia.** *Microbiol Mol Biol Rev* 2004, **68**:362-372.
 62. Henley JD, Summerlin D-J, Tomich CE: **Condyloma acuminatum and condyloma-like lesions of the oral cavity: a study of 11 cases with an intraductal component.** *Histopathology* 2004, **44**:216-221.
 63. Nair S, Pillai M: **Human papillomavirus and disease mechanisms: relevance to oral and cervical cancers.** *Oral Diseases* 2005, **11**:350-359.



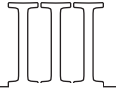
64. Scully C: **Oral squamous cell carcinoma; from an hypothesis about a virus, to concern about possible sexual transmission.** *Oral Oncol* 2002, **38**:227-234.
65. Park NH, Min BM, Li SL, Huang MZ, Cherick HM, Doniger J: **Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus.** *Carcinogenesis* 1991, **12**:1627-1631.
66. Ostwald C, Muller P, Barten M, Rutsatz K, Sonnenburg M, Milde-Langosch K, Loning T: **Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa.** *J Oral Pathol Med* 1994, **23**:220-225.
67. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF: **Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology.** *Head Neck* 1998, **20**:250-265.
68. Thompson IO, van der Bijl P, van Wyk CW, van Eyk AD: **A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium.** *Arch Oral Biol* 2001, **46**:1091-1098.
69. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J: **Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis.** *Int J Oral Surg* 1983, **12**:418-424.
70. Hansen LS, Olson JA, Silverman S, Jr.: **Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985, **60**:285-298.
71. Palefsky JM, Silverman S, Jr., Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS: **Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16.** *J Oral Pathol Med* 1995, **24**:193-197.
72. Silverman S, Jr., Gorsky M: **Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **84**:154-157.
73. Praetorius F: **HPV-associated diseases of oral mucosa.** *Clin Dermatol* 1997, **15**:399-413.
74. Gopalakrishnan R, Weghorst CM, Lehman TA, Calvert RJ, Bijur G, Sabourin CL, Mallery SR, Schuller DE, Stoner GD: **Mutated and wild-type p53 expression and HPV integration in proliferative verrucous leukoplakia and oral squamous cell carcinoma.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **83**:471-477.
75. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, Gandolfo S, Pentenero M, Carrozzo M, Serpico R, D'Angelo M: **Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection.** *Oral Oncol* 2004, **40**:835-840.



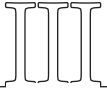
76. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavalda C, Poveda R, Scully C, Alberola TM, Torres-Puente M, Perez-Alonso M: **Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection.** *J Oral Maxillofac Surg* 2007, **65**:46-49.
77. Campisi G, Panzarella V, Giuliani M, Lajolo C, Di Fede O, Falaschini S, Di Liberto C, Scully C, Lo Muzio L: **Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions (review).** *Int J Oncol* 2007, **30**:813-823.
78. Miller CS, White DK: **Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma: a retrospective review of the literature.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996, **82**:57-68.
79. Bouda M, Gorgoulis VG, Kastriakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, Foukas P, Kyroudi A, Laskaris G, Herrington CS, Kittas C: **"High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but not in normal oral mucosa.** *Mod Pathol* 2000, **13**:644-653.
80. Sugiyama M, Bhawal UK, Dohmen T, Ono S, Miyauchi M, Ishikawa T: **Detection of human papillomavirus-16 and HPV-18 DNA in normal, dysplastic, and malignant oral epithelium.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, **95**:594-600.
81. Ha PK, Califano JA: **The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, **15**:188-196.
82. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S: **Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14**:467-475.
83. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, et al: **Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study.** *J Natl Cancer Inst* 2003, **95**:1772-1783.
84. Gillison ML: **Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic, clinical, and molecular entity.** *Semin Oncol* 2004, **31**:744-754.
85. Shin KH, Min BM, Cherrick HM, Park NH: **Combined effects of human papillomavirus-18 and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine on the transformation of normal human oral keratinocytes.** *Mol Carcinog* 1994, **9**:76-86.
86. Sugerman PB, Shillitoe EJ: **The high risk human papilloma-**



- viruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. *Oral Dis* 1997, **3**:130-147.
87. Gulley ML: Molecular diagnosis of Epstein-Barr virus-related diseases. *J Mol Diagn* 2001, **3**:1-10.
88. Fan H, Gulley ML: Epstein-Barr viral load measurement as a marker of EBV-related disease. *Mol Diagn* 2001, **6**:279-289.
89. zur Hausen H, Schulte-Holthausen H, Klein G, Henle W, Henle G, Clifford P, Santesson L: EBV DNA in biopsies of Burkitt tumours and anaplastic carcinomas of the nasopharynx. *Nature* 1970, **228**:1056-1058.
90. Aoki Y, Tosato G: Neoplastic conditions in the context of HIV-1 infection. *Curr HIV Res* 2004, **2**:343-349.
91. Serraino D, Pavia C, Navarra A, Piselli P, Pisani G, Scuderi M, Secchia SB, Capobianchi M, Ippolito G: Knowledge and use of papanicolaou test among HIV-positive women. *Int J Cancer* 2005, **115**:1009-1010.
92. Sand L, Jalouli J, Larsson PA, Hirsch JM: Human papilloma viruses in oral lesions. *Anti-cancer Res* 2000, **20**:1183-1188.
93. Iamaroon A, Khemalelakul U, Pongsiriwet S, Pintong J: Co-expression of p53 and Ki67 and lack of EBV expression in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2004, **33**:30-36.
94. Hermann RM, Fuzesi L, Pradier O, Christiansen H, Schmidberger H: Presence of human papillomavirus-18 and Epstein-Barr virus in a squamous cell carcinoma of the tongue in a 20-year-old patient. Case report and review of the current literature. *Cancer Radiother* 2004, **8**:262-265.
95. Cruz I, Van Den Brule AJ, Brink AA, Snijders PJ, Walboomers JM, Van Der Waal I, Meijer CJ: No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: a study at the DNA, RNA and protein levels. *Int J Cancer* 2000, **86**:356-361.
96. Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E: The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature. *Oral Oncol* 1998, **34**:239-246.
97. Porter SR, Lodi G, Chandler K, Kumar N: Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus. *Oral Oncol* 1997, **33**:58-59.
98. Nagao Y, Sata M, Tanikawa K, Itoh K, Kameyama T: High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med* 1995, **24**:354-360.
99. Nagao Y, Sata M: Hepatitis C virus and lichen planus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004, **19**:1101-1113.



100. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T, Ueno T: **Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues.** *J Oral Pathol Med* 2000, **29**:259-266.
101. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Ruoppo E, Adamo D, Lo Muzio L: **Extrahepatic manifestations of Hepatitis C virus infection: the slowly unraveling picture of oral lichen planus.** *J Hepatol* 2002, **37**:412-413.
102. Nobles J, Wold C, Fazekas-May M, Gilbert J, Friedlander PL: **Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Laryngoscope* 2004, **114**:2119-2122.
103. Jaber MA, Porter SR, Bain L, Scully C: **Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in British patients.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003, **32**:181-183.



IV

Disordini potenzialmente maligni (Lesioni precancerose)

SERGIO GANDOLFO,
MONICA PENTENERO

*Medicina Orale e Oncologia Orale Clinica Odontostomatologica,
Facoltà di Medicina e Chirurgia San Luigi Gonzaga,
Orbassano, Torino*

In un recente workshop dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), tenuto nel 2005 nel Regno Unito, è stata discussa la definizione e la classificazione delle lesioni orali con una predisposizione ad una trasformazione in senso maligno [1].

È stato introdotto il termine "potenzialmente maligna", preferendolo ai precedenti "premaligna" o "precancerosa"; inoltre è stata abbandonata la precedente distinzione tra lesione potenzialmente maligna (alterazioni morfologiche della mucosa a livello delle quali l'insorgenza di un carcinoma risulta statisticamente più frequente rispetto al tessuto sano circostante) e condizione potenzialmente maligna (in cui il paziente è portatore di particolari condizioni sistemiche associate ad un rischio significativamente aumentato di carcinoma orale; essere portatori di una condizione precancerosa è quindi assimilabile ad essere esposti ad un fattore di rischio), introducendo così la definizione di "disordini potenzialmente maligni" (potentially malignant disorders, PMD).

■ INTRODUZIONE

La riduzione di morbilità e mortalità per il carcinoma orale a cellule squamose dipende in gran parte dal riconoscimento e dal trattamento dei PMD anche se non è dimostrato che tutti i carcinomi orali siano preceduti da un PMD.

Il rischio di trasformazione maligna dipende dal tipo di PMD, dalla presenza o meno di displasia, dal tempo di insorgenza, dall'età del paziente, dal sesso del paziente, dall'estensione e dall'aspetto clinico, dalla sede, dallo stile di vita, dalle alterazioni genetiche ed altri ancora da indagare.

L'aspetto clinico più comune dei PMD è quello di macchie e/o placche bianche, rosse, o bianche e rosse, che vengono definite leucoplachie, eritroplachie o eritroleucoplachie; è da ricordare che anche il carcinoma orale a cellule squamose precoce presenta quadri clinici sovrapponibili, pertanto è necessario procedere a precise indagini diagnostiche per prevenire la trasformazione maligna o per dimostrare la sua iniziale presenza.

■ LEUCOPLACHIA

Definizione

Il termine leucoplachia definisce, secondo le più recenti linee guida internazionali, una placca bianca della mucosa orale con probabile rischio di trasformazione maligna, avendo escluso patologie note e altri disordini che non hanno in sé un rischio di trasformazione maligna [1].

Epidemiologia

La letteratura, soprattutto in passato, ha riportato dati assai discordanti in merito poiché sovente non erano indicati i criteri di selezione adottati (con possibile inclusione di lesioni confondenti quali lesioni lichenoidi o cheratosi frizionali), oppure sono state studiate popolazioni indiane o del sud-est asiatico, che presentano diversa incidenza e diversa esposizione ai fattori di rischio (tabacco e alcool). La maggior parte degli Autori ritiene comunque che le leuco-

plachie siano i PMD più frequenti; i più recenti studi effettuati in Europa e negli stati Uniti riportano una prevalenza della leucoplachia compresa tra lo 0.2% ed il 5% [2-5], con una predilezione per il sesso maschile ed un'età di insorgenza normalmente superiore ai 40 anni, mentre nelle donne il picco di insorgenza sembra essere attorno ai 70 anni. Un recente studio basato su una popolazione italiana (città di Torino e area metropolitana) ha mostrato una prevalenza complessiva dell'1.15%, con valori significativamente più elevati per i maschi (1.81% versus 0.49% nelle femmine) ed un'età media maggiore per le femmine [6]. La revisione sistematica di Petti del 2003 non ha mostrato alcuna differenza di prevalenza tra il gruppo di pazienti con più di 50 anni e quello di pazienti con meno di 50 anni. Inoltre non ha trovato sostanziali differenze geografiche tra America, Europa ed Est dell'Asia, probabilmente per l'uso ormai globale di tabacco e alcool.

All'interno del cavo orale le zone più frequentemente colpite sono le mucose geniere, quelle retrocommissurali e la mucosa alveolare. Meno interessate sono le mucose del bordo e della pelvi linguale, del pavimento orale, dei pilastri palatini e del palato molle, ma è bene notare che le lesioni situate in queste sedi ed al labbro inferiore sono quelle che presentano più frequentemente delle caratteristiche istologiche di displasia o di tendenza alla trasformazione[7]. Il dorso della lingua è una rara sede di insorgenza, sovente in rapporto ad una infezione luetica.

Aspetto clinico

Dal punto di vista clinico si riconoscono due tipi principali di leucoplachie: **leucoplachie omogenee** (Figura 1) in cui il colore bianco risulta uniformemente distribuito e **leucoplachie non omogenee** (Figura 2), definite anche come lesioni rosse e bianche (eritroleucoplachia), in cui il bianco tende a frammentarsi in isole di diversa grandezza, rilevatezza ed intensità, ed è frammisto ad aree di colore rosso o a erosioni. La leucoplachia verrucosa è ancora un altro tipo di leucoplachia non omogenea, in cui il colore è omogeneo ma la

superficie è verrucosa [8]. Generalmente è più comune riscontrare un quadro istologico di displasia in lesioni non omogenee, ma tutte le leucoplachie devono essere sottoposte ad un accertamento biopatico in modo da valutarne la pericolosità in relazione alla probabilità di trasformazione.



Figura 1. Leucoplachia omogenea



Figura 2. Leucoplachia non omogenea con aspetti erosivi ed eritematosi (aree rosse)

Aspetto istologico

Da un punto di vista istologico la leucoplachia non ha un aspetto specifico, ma è possibile osservare quadri microscopici diversi, varianti da una semplice ipercheratosi sino ai precursori del carcinoma (displasia) ed al carcinoma in situ.

Si osserva che le alterazioni displasiche sono generalmente più frequenti a livello delle mucose geniene (21-22%), del pavimento orale (12-19%), del bordo linguale (15%) e del palato (13%) [9, 10], tuttavia le alterazioni di grado severo sono più frequenti a livello della

lingua e del pavimento orale. La leucoplachia che mostra istologicamente una displasia epiteliale medio-grave o grave è considerata un precursore morfologico con notevole predisposizione alla degenerazione ed è quindi ritenuta una lesione ad alto rischio.

Storia naturale ed incidenza di cancerizzazione

Le leucoplachie possono presentarsi sulla mucosa orale in uno o più dei vari aspetti descritti in precedenza, possono essere uniche o multiple e presentare le più diverse dimensioni e forme. Oggi si ritiene che i vari aspetti descritti non siano altro che diverse fasi evolutive di una stessa manifestazione clinica ancora reversibile. Sebbene lo sviluppo di un carcinoma squamoso sia la complicanza peggiore dei PMD, esistono altre possibili evoluzioni: può persistere inalterato per tutta la vita del paziente; può aumentare la sua estensione; può modificare il suo aspetto clinico può diminuire la sua estensione; può scomparire completamente [11].

I dati sulla percentuale di trasformazione maligna sono abbastanza variabili, con valori che vanno dallo 0% al 38% e un tasso annuale di trasformazione dell'1% circa [12]. Questo può dipendere dalla presenza di diversi fattori confondenti negli studi effettuati. In primo luogo la confusione riguardante la definizione stessa di leucoplachia, per cui è possibile che le casistiche oggetto di studio comprendessero delle lesioni che non possiedono un potenziale di trasformazione; altri dati non omogenei sono: la durata del follow-up, la mancata valutazione del diverso aspetto clinico delle lesioni (omogenee o non omogenee) e del grado di displasia presente al momento della diagnosi.

Vari studi hanno dimostrato che le leucoplachie su lingua-pavimento, sebbene siano le meno frequenti, presentano una più alta percentuale di trasformazione maligna, probabilmente per la maggiore esposizione ai principali fattori di rischio, riconducibile all'anatomia ed istologia della sede in esame, anche se uno studio olandese non ha trovato un'associazione statisticamente significativa tra sede e trasformazione neoplastica [13].

L'aspetto clinico (omogeneo o non omogeneo) e la sede di insorgenza possono essere parametri utili nell'identificare le lesioni che possono andare incontro a trasformazione maligna con maggior probabilità. Ma la presenza di displasia è ancora oggi considerato il parametro maggiormente attendibile. La presenza di displasia moderata-grave può far raddoppiare il rischio di trasformazione e sono riportate percentuali di trasformazione di lesioni con displasia del 16-36% [14]. Recentemente è stato proposto di sostituire la classificazione dell'OMS del 2005, che prevede cinque stadi istopatologici diversi per i precursori del carcinoma squamoso orale (iperplasia squamosa, displasia lieve, displasia moderata, displasia grave e carcinoma in situ), con un sistema binario, che distingue lesioni a "basso rischio" (no displasia o displasia lieve) e lesioni ad "alto rischio" (displasia moderata e grave) [15].

Tuttavia la soggettività insita nel riconoscimento della displasia, ha recentemente portato a cercare di identificare parametri maggiormente oggettivi legati alla probabilità di trasformazione. È stato quindi proposto di affiancare lo studio di markers molecolari quali l'espressione di determinate molecole (p53, Ki67, Cox-2, IL TNF, AgNOR), la perdita di eterozigosi (LOH) o la valutazione della ploidia alla tradizionale valutazione morfologica [14, 16-23].

L'evoluzione successiva nei pazienti trattati, caratterizzata dalla frequente comparsa di nuove lesioni (PMD e carcinoma orale a cellule squamose) in sedi differenti della mucosa orale e delle vie aerodigestive superiori, testimonia la tendenza alla plurifocalità della patologia.

Stadiazione

Per creare una maggior uniformità degli studi sulle leucoplachie è necessario l'utilizzo di una classificazione e di un sistema di stadiazione universalmente riconosciuti. Infatti il loro utilizzo comporta i seguenti vantaggi:

- migliorare la progettazione dell'iter terapeutico
- ottenere informazioni sulla prognosi

- valutare i risultati terapeutici
- permettere lo scambio di informazioni all'interno della comunità scientifica.

Diversi schemi di stadiazione sono stati proposti a partire dal 1995 [24]. La più recente versione esposta in tabella 1 tiene conto dell'istologia (P) e delle dimensioni delle lesioni (L) [8]. Inoltre per ogni paziente è importante segnalare l'età e il sesso, il possibile fattore eziologico (se identificabile).

Tabella 1 [8]

L (diametro della lesione)	
L₁	Lesioni singole o multiple di diametro <2 cm
L₂	Lesioni singole o multiple di diametro tra 2 e 4 cm
L₃	Lesioni singole o multiple di diametro >4 cm
L_x	Diametro non specificato
P (istopatologia)	
P₀	Assenza di displasia (compresi i casi con dubbia lieve displasia)
P₁	Displasia lieve o moderata
P₂	Displasia grave
P_x	Presenza o assenza di displasia non specificata nel referto del patologo
Stadiazione	
Stadio I	L ₁ P ₀
Stadio II	L ₂ P ₀
Stadio III	L ₃ P ₀ o L ₁ L ₂ P ₁
Stadio IV	L ₃ P ₁ o qualunque LP ₂

Dal momento che la classificazione prende in esame non solo le caratteristiche cliniche, ma anche istologiche della lesione, viene ulteriormente ribadita la necessità di avere una diagnosi istologica, senza la quale la diagnosi di leucoplachia dovrà essere considerata provvisoria.

Diagnosi differenziale

Nella tabella 2 sono indicate le principali lesioni che per il loro aspetto clinico entrano in diagnosi differenziale con la leucoplachia orale.

Tabella 2 [8]

LESIONE	PRINCIPALI CRITERI DIAGNOSTICI
Ustione da aspirina	All'anamnesi riscontro dell'applicazione topica di compresse d'aspirina
Candidosi pseudomembranosa	Aspetto clinico (pseudomembrane, frequente distribuzione bilaterale)
Candidosi cronica iperplastica	Istopatologia (presenza di ife negli strati profondi dell'epitelio)
Cheratosi frizionale	Presenza dimostrabile di un'irritazione meccanica (es. spazzolamento troppo vigoroso)
Leucoplachia capelluta	Aspetto clinico (localizzazione bilaterale sulla lingua) e istopatologia (presenza Epstein-Barr virus)
Leucoedema	Aspetto clinico (bilateralità)
Linea alba	Aspetto clinico (localizzazione sulla mucosa geniena a livello della linea d'occlusione dentale)
Lupus eritematoso	Possibile presenza di lesioni cutanee, aspetto clinico e istopatologia
Lichen planus orale (a placca)	Aspetto clinico (presenza contemporanea di papule e reticoli) e istopatologia
Papillomi	Aspetto clinico e istopatologia
Sifilide secondaria	Aspetto clinico, presenza del T. Pallidum e sierologia
Stomatite nicotinic	Aspetto clinico e anamnesi positiva per fumo
Lesioni da tabacco da fiuto	
Nevo bianco spongioso	Anamnesi familiare e aspetto clinico
Morsicatio buccarum (guance, lingua o labbra)	Abitudine a morsiarsi e aspetto clinico

■ LEUCOPLACHIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

Definizione

La prima descrizione di tale lesione, e la sua definizione di proliferative verrucous leukoplakia, si deve a Hansen, Olson e Silverman, che nel 1985 descrissero una casistica di 30 pazienti affetti da una forma rara e particolarmente aggressiva di leucoplachia idiopatica, ad elevato potenziale di trasformazione maligna [25]. La LVP può quindi essere considerata una entità nosologica distinta dalla leucoplachia idiopatica.

Epidemiologia

Non sono per il momento disponibili dati sull'incidenza della malattia; sembra comunque di poter affermare che la PVL sia una variante assai poco frequente di leucoplachia. Si manifesta prevalentemente nel sesso femminile, con un rapporto maschi/femmine di 1:4 [25], a partire dalla VI/VII decade di vita, così che il paziente tipico si viene ad identificare in soggetti di sesso femminile di età superiore ai 50 anni. Non sembra esserci familiarità per la malattia, che generalmente non è correlabile alla presenza dei fattori di rischio tipici per il carcinoma orale a cellule squamose (tabacco e alcol). L'associazione fra LVP ed infezione da HPV è stata sospettata sulla base delle caratteristiche di verrucosità osservate in molte lesioni LVP, tuttavia in letteratura non ci sono risultati univoci, [26], come ampiamente discusso nel cap. III.

Aspetto clinico (Figura 3)

Può esordire con la presenza di lesioni ipercheratosiche clinicamente ed istologicamente riconducibili ad una singola leucoplachia omogenea senza displasia. Nel corso del follow-up le lesioni diventano multifocali, hanno la tendenza a presentare un aspetto di superficie verrucoso, a crescere rapidamente ed a mutare nel tempo il loro aspetto sia clinico che istologico, assumendo caratteristiche di non omogeneità. Le sedi più colpite sono la mucosa cheratinizzata

della cresta alveolare (gengiva aderente e fibromucosa delle creste alveolari edentule), la mucosa geniena ed il palato duro, meno frequenti il pavimento orale e le labbra [27].



Figura 3. Leucoplachia verrucosa proliferativa. Presenza di placche bianche multiple

Aspetto istologico

Come la leucoplachia, così anche la LVP non presenta delle caratteristiche istologiche peculiari. Nei campioni bioptici dei diversi pa-

zienti, o di uno stesso paziente in diversi momenti evolutivi della malattia, è possibile osservare una grande varietà di quadri istologici.

Pur non avendo una istologia sua propria la LVP presenta però una caratteristica evoluzione istologica che inizia con iperplasia squamosa, prosegue con iperplasia verrucosa e può evolvere verso il carcinoma verrucoso o squamoso; caratteristica è la scarsa frequenza di displasia.

Storia naturale ed incidenza di cancerizzazione

Così come i dati epidemiologici, anche i dati relativi alla storia naturale della malattia sono per il momento scarsi per il basso numero di casi riportati in letteratura. Benché a lenta crescita, le lesioni sono caratterizzate da persistenza, progressività ed irreversibilità [28]. Esse, risultano infatti estremamente resistenti a tutte le modalità di trattamento; se asportate hanno la tendenza a recidivare ed hanno una elevata probabilità di trasformazione.

La più ampia casistica per ora descritta (53 pazienti) mostra un'incidenza di trasformazione del 70.3% in un tempo medio di 7.7 anni [29] e questo dato è presumibilmente sottostimato, se consideriamo che la durata media del follow-up era di 11.6 anni. Inoltre è stato riportato un tasso di mortalità legato alla LVP che può raggiungere il 30% [30]. Da questi dati emerge come la malattia, pur avendo un'incidenza presumibilmente minore della leucoplachia, richieda maggior attenzione nel follow-up, essendo il dato di trasformazione maligna ancora confermato nella sua gravità da una recente revisione [31] che ha analizzato le caratteristiche dei 137 pazienti sino a quel momento pubblicati, mostrando un'incidenza di trasformazione maligna del 74% con un follow-up medio di 7.8 anni (la percentuale di pazienti donne è del 74% mentre gli uomini sono il 26%; i pazienti fumatori sono il 37% e l'età media al momento della diagnosi è di 66 anni). È ancora importante segnalare la frequente comparsa di multiple successive ricorrenze di carcinomi nel 42.1% di questi pazienti [27].

Diagnosi e Diagnosi differenziale

La diagnosi è prevalentemente clinica ed in genere retrospettiva: si considerano affetti da LVP i portatori di lesioni bianche a placca e/o verrucose che esordiscono come semplice ipercheratosi che con il tempo diventano multifocali e mutano aspetto clinico ed istologico nel tempo (non vi è un aspetto istologico tipico ma una caratteristica evoluzione istologica), le lesioni pur situate in qualsiasi sede, coinvolgono prevalentemente le mucose cheratinizzate (gengive, palato duro, creste alveolari edentule) e recidivano frequentemente dopo terapia. Sono prevalentemente colpite donne in età postmenopausale e che non presentano solitamente i comuni fattori di rischio (fumo e alcol). Per questi motivi la diagnosi viene generalmente formulata solo dopo un periodo di osservazione del paziente e da sanitari specializzati.

Le principali diagnosi differenziali sono il lichen planus prevalentemente a placca, sebbene esso si presenti con il caratteristico aspetto clinico di papule e strie biancastre sulle mucose geniene bilaterali e presenti un'istopatologia ben definita, e la leucoplachia idiopatica.

■ ERITROPLACHIA

Definizione

Si definisce eritroplachia una macchia o placca rosso fuoco che non può essere ricondotta clinicamente o istologicamente ad alcuna patologia nota.

In accordo con la letteratura più recente si cerca di distinguere le forme di eritroplachia omogenea dalle forme miste, la cui diagnosi differenziale e inquadramento nosologico rappresentano un serio problema [32]. Dal punto di vista istologico è sempre presente displasia media o grave, possono essere presenti anche focolai di carcinoma invasivo e/o microinvasivo. Nell'unico studio che valuta l'aspetto istologico di eritroplachie omogenee il 51% delle lesioni era istologicamente caratterizzato da carcinoma invasivo, il 40% da carcinoma microinvasivo e il restante 9% da displasia medio-grave [33].

Epidemiologia

La prevalenza riportata in letteratura oscilla tra 0.02% e 0.83% [34, 35]. Si tratta di una lesione piuttosto rara di cui sono disponibili scarse informazioni epidemiologiche perlopiù provenienti dal sud-est asiatico e dall'America. Sembra più diffusa negli Stati Uniti che in Europa o in India e ciò è stato correlato al consumo di superalcolici. L'eritroplachia sembra avere una età media di incidenza che si concentra nei paesi occidentali tra la sesta e settima decade di vita, mentre nel sud-est asiatico l'età media è 10-20 anni più bassa.

Non sembra esserci una predilezione in funzione del sesso, ad eccezione delle forme di eritroplachia che insorgono in lichen orali che sono più frequenti nelle donne [36-38].

Aspetto clinico (Figura 4)

L'eritroplachia può presentarsi clinicamente non rilevata o addirittura leggermente depressa con una superficie liscia o granulosa, di colore rosso fuoco, variabile in dimensioni (metà di esse sono sotto il centimetro di diametro), a margini netti o lievemente sfumati. Raramente coinvolge ampie aree di mucosa orale, di solito si presenta come lesione unica ma può avere la tendenza ad essere multifocale [39, 40]. A volte si può presentare come una piccola placca lievemente rilevata. Alla palpazione l'eritroplachia non presenta aree di aumentata consistenza o di indurimento/infiltrazione finché non si sviluppa un carcinoma [41]. Può coinvolgere tutte le sedi ma è più frequente sulle aree del cavo orale ricoperte da mucosa sottile: pavimento orale, palato molle e trigono retromolare.



Figura 4.
Eritroplachia del pavimento orale

Storia naturale ed incidenza di cancerizzazione

La eritroplachia può essere unica o multipla ma quello che la rende particolarmente temibile è la sua insorgenza in associazione con altre patologie nel cui aspetto clinico essa passa inosservata. Essa può associarsi a qualsiasi altro PMD o a carcinomi orali in qualsiasi stadio evolutivo.

La caratteristica di maggiore spicco è la variabilità nell'aspetto con variazioni volumetriche e di intensità di colore, dovute alle modificazioni della componente flogistica della lesione.

È difficile dire quale sia la effettiva possibilità di degenerazione dell'eritroplachia poiché essa si presenta diversamente distribuita nelle varie aree geografiche. Si può comunque affermare che l'eritroplachia ha il rischio di trasformazione neoplastica più alto rispetto a tutte le altre PMD del cavo orale (leucoplachia, lichen, fibrosi sottomucosa, e altre) che oscilla in letteratura tra il 14 e il 50% [33, 41, 42]. Non è chiaro se in alcuni casi essa possa essere reversibile. Non esistono attualmente dati sufficienti per calcolare il tasso annuale di trasformazione maligna dell'eritroplachia [8].

Diagnosi differenziale

Questa severa forma di PMD va differenziata dalle comuni aree di flogosi che sono frequenti in zone sottoposte a traumi o in pazienti con scarsa igiene orale o in associazione a leucoplachie non omogenee o a lichen o in stomatiti e mucositi. Altre comuni patologie ad aspetto clinico simile sono le candidosi atrofiche croniche ed il lichen atrofico; talvolta possono insorgere dubbi in presenza di particolari aspetti clinici dell'angioma piano.

Importante elemento per la diagnosi differenziale è la positività al test del blu di toluidina.

Eziologia

L'abuso di tabacco e di alcol sono tra i principali fattori di rischio chiamati in causa per l'eritroplachia. Il possibile ruolo eziopatogenetico della *C. Albicans* e tuttora poco chiaro [37, 43].

I dati epidemiologici provengono per lo più dal sud-est asiatico dove l'abitudine di masticare tabacco e bere alcol sono i principali fattori di rischio.

Anomalie genetiche p53 e HPV

A causa della rarità della eritroplachia esistono pochi studi monotematici, i dati provengono nella maggior parte dei casi dalle piccole casistiche di eritroplachie incluse negli studi sulle precancerosi.

In un altro studio fu valutata la mutazione della p53 in 24 eritroplachie rilevandone la presenza nel 46% dei casi ed una correlazione con la gravità istologica [44].

Un unico studio ha valutato la presenza dello HPV in 10 eritroplachie (1 uomo e 9 donne) evidenziando nel 50% dei casi la presenza dell'HPV, e tali casi rappresentano il 100% delle eritroplachie andate incontro a trasformazione neoplastica [45]. Tuttavia l'esiguità del campione non consente di formulare ipotesi eziopatogenetiche.

Eritroleucoplachie (lesioni miste)

Esistono varianti cliniche di eritroplachia in cui la componente rossa è frammista a una componente bianca; queste costituiscono ancor oggi un elemento di incertezza classificativa e di confusione terminologica. In letteratura sono variamente definite con i termini speckled eritroplachia, leucoeritroplachia, eritroleucoplachia. Questa confusione terminologica può essere evitata facendo riferimento alla classificazione istologica.

Lichen planus orale

Il Lichen planus orale (LPO) è una malattia mucocutanea infiammatoria cronica a patogenesi immune ed eziologia ignota relativamente frequente e spesso localizzata al solo cavo orale. Dati italiani riportano una prevalenza dell'1.46% [6]. Si presenta clinicamente con le caratteristiche strie bianche bilaterali e simmetriche (strie di Wickham) nel terzo posteriore delle guance, sulla lingua e sulle gengive (Figura 5). Altre tipiche manifestazioni sono le placche bianche

simil-leucoplasiche e le lesioni atrofico-erosive: queste ultime sono le vere lesioni sintomatiche.



Figura 5. Lichen Planus Orale tipico aspetto delle mucose geniene

La più importante complicanza del LPO è l'insorgenza di un carcinoma, ma la questione è ancora controversa [46].

I numerosi studi effettuati sono molto diversi tra loro per differenza dei criteri diagnostici adottati, tempo di osservazione e fattori di rischio presi in considerazione, cosicché i risultati variano tra 0% e 12,5%.

Il maggiore ostacolo alla comprensione del problema è l'assenza di un criterio diagnostico sicuro ed universalmente accettato per il LPO poiché alcuni Autori sostengono che non è il lichen a subire tale evoluzione bensì un'entità clinicamente ed istologicamente assai simile che si chiama **Displasia Lichenoide**, gli stessi Autori hanno definito dei criteri da soddisfare perché si possa dire che un carcinoma origina veramente da un LPO (criteri di Krutchkoff) [47, 48].

Malgrado queste critiche, molti tra gli studi più recenti giungono a dimostrare che il LPO va incontro a trasformazione maligna anche quando i criteri di Krutchkoff sono soddisfatti. L'esame di questa letteratura permette di stimare una percentuale di trasformazione intorno all'1-1,5% in una popolazione con follow-up medio di 5-7

anni (tasso annuale di trasformazione maligna stimato intorno allo 0,2%) [49, 50].

La lingua è la sede più frequente di cancerizzazione, le donne appaiono più colpite e, nella maggior parte dei lavori, non vi è differenza di cancerizzazione tra lichen bianchi e rossi.

Per quanto riguarda le cause della trasformazione non ci sono dati conclusivi: in un recente lavoro non è stata trovata alcuna correlazione con il fumo e la terapia corticosteroidica topica ma è stata ipotizzata una possibile correlazione con la positività al virus HCV meritevole di ulteriori studi [49].

Gli studi più recenti stanno indagando su eventuali alterazioni molecolari che potrebbero essere alla base della trasformazione maligna del LPO. L'infiammazione cronica è stata associata a vari tipi di tumori ed è stato ampiamente riportato che l'infiltrato infiammatorio può essere un importante fattore di rischio per la cancerizzazione in malattie come la rettocolite ulcerativa, l'esofago di Barret e la gastrite atrofica [51, 52]. Recentemente è stato proposto di includere il LPO in questo gruppo di malattie [53]. Alcune molecole generate dalle cellule infiammatorie possono agire come agenti mutageni sulle cellule epiteliali o influenzare importanti meccanismi di regolazione del ciclo cellulare, come l'apoptosi, l'arresto del ciclo cellulare e la proliferazione cellulare [54].

L'associazione tra LPO ed HVC è stata ampiamente investigata nel sud Europa ed in Giappone ed è stato altresì ipotizzato che essa possa correlarsi ad un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma orale a cellule squamose. Tuttavia in letteratura sono stati finora riportati 2 casi di cancerizzazione in pazienti affetti da LPO e, contemporaneamente, da epatite HCV correlata [55, 56].

Al momento attuale si può quindi affermare che la popolazione dei pazienti affetti da LPO è esposta ad un maggior rischio di ammalarsi di carcinoma orale a cellule squamose rispetto alla popolazione non affetta e va attentamente sorvegliata con appositi follow-up [57]. Sono a maggior rischio il sesso femminile e forse l'infezione da HCV.

Comportamento clinico-terapeutico e protocollo di sorveglianza in pazienti con LPO.

Le indagini diagnostiche a cui sottoporre ogni paziente con un sospetto LPO le seguenti:

- accurato esame obiettivo;
- biopsia incisionale e successiva indagine istopatologica;
- screening della funzionalità epatica e sierologia anti HCV;

In seguito alla conferma diagnostica, il management dei pazienti con LPO prevede altresì le seguenti procedure:

- ricerca e trattamento di eventuali infezioni candidosiche;
- ricerca e trattamento di eventuali traumi dentari e protesici;
- controllo farmacologico del LPO nelle fasi sintomatiche (di solito clobetasolo topico);
- dieta selettiva, sedute periodiche di igiene orale professionale e di istruzione all'igiene orale domiciliare;
- eventuali biopsie incisionali in aree sospette che non si risolvono con il trattamento medico e/o positive al colorante vitale.

Fibrosi sottomucosa orale

Malattia diffusa nell'Asia sud-orientale è pressoché sconosciuta nei paesi occidentali poiché è correlata all'uso voluttuario di noce di areca e di foglie di betel. La mucosa appare interessata, in genere in modo simmetrico, da un processo fibrotico che la rende biancastra e rigida alla palpazione; tale irrigidimento può portare sino al trisma. L'istmo delle fauci appare ridotto e l'ugola si ritira sino a scomparire quasi del tutto. Istologicamente vi è degenerazione fibroelastica della lamina propria, l'epitelio è atrofico e presenta sovente displasia medio-grave. La natura precancerosa della fibrosi sottomucosa orale fu postulata per primo da Paymaster [58] che descrisse lo sviluppo di un carcinoma squamoso in un terzo dei suoi pazienti di Bombay. La frequenza di trasformazione maligna varia dal 3 al 6% [59].

La terapia si rivolge a un miglioramento della nutrizione del paziente, fisioterapia, applicazioni locali di glucocorticoidi e trattamento chirurgico per sbrigliare i tessuti fibrotici.

Lupus Eritematoso

Malattia autoimmune ad eziologia sconosciuta ed a varia estrinsecazione clinica localizzata o generalizzata. Le lesioni orali sono presenti in circa il 15-25% dei pazienti con Lupus eritematoso discoidale (LED, forma cutanea localizzata) e dall'8 al 45% dei pazienti con Lupus eritematoso sistemico (LES) sono inoltre state descritte lesioni solo orali. Le tipiche manifestazioni orali sono caratterizzate da un eritema centrale circondato da strie bianche ma possono anche solo essere lesioni eritematose (Figura 6) Carcinomi squamosi possono insorgere in queste lesioni presenti da molto tempo, soprattutto nei pazienti maschi, sul cuoio capelluto, sul naso, sul padiglione auricolare, sulle guance o sulle labbra (sul vermiglio) e sul palato.



Figura 6. Lupus Orale eritematoso localizzato al palato

Lesioni del palato da fumo inverso (reverse smoking)

Queste lesioni sono specifiche delle popolazioni che fumano mettendo la parte accesa del sigaro, o della sigaretta, all'interno della bocca. Il risultato è la presenza di lesioni bianche, rosse o miste sul palato. Non ci sono particolari difficoltà nel porre la diagnosi una volta che l'anamnesi mette in evidenza questa particolare abitudine [60].

Cheilite attinica

Il termine cheilite attinica è la definizione clinica per una lesione

ulcerativa, talvolta volte crostosa, che interessa una parte o l'intero bordo del vermiglio del labbro inferiore (Figura 7). I pazienti colpiti sono per la maggior parte maschi di età avanzata, con una storia di prolungata esposizione al sole per motivi lavorativi. Dalla letteratura non sono disponibili dati di incidenza o prevalenza [8]. Istologicamente il quadro può essere molto vario. L'epitelio può essere iperplastico o atrofico e avere alterazioni strutturali che possono andare dalla displasia lieve fino al carcinoma iniziale. Il connettivo sottostante solitamente mostra una degenerazione basofila delle fibre collagene e un quadro di elastosi [39]. La diagnosi definitiva richiede quindi una biopsia della lesione. A seconda della sintomatologia, dell'aspetto clinico della lesione e del quadro istologico, il trattamento generalmente consiste nell'escissione chirurgica superficiale ("lip shave") o nella vaporizzazione con laser a CO₂ [61]. Altri trattamenti, come ad esempio la terapia fotodinamica, sembrano essere meno efficaci [62]. Non vi sono in letteratura studi di follow-up di cheiliti attiniche non trattate, per cui il tasso annuale di trasformazione maligna non è noto.



Figura 7. Cheilite attinica

Disordini ereditari con aumentato rischio di sviluppare un carcinoma orale

Lo xeroderma pigmentosum, l'epidermolisi bullosa dystrophicans e la discheratosi congenita sono sindromi ereditarie rare che possono presentare un aumentato rischio di sviluppo di un carcinoma orale [63]. I pazienti con discheratosi congenita spesso sviluppano placche bianche sul dorso linguale che possono essere confuse con una leucoplachia. Ma la giovane età del paziente e l'assenza di abitudini voluttuarie possono aiutare nella diagnosi differenziale [64].

Procedure diagnostiche

In presenza di lesioni della mucosa orale sospette per PMD, deve essere intrapreso un iter diagnostico basato sull'applicazione delle seguenti procedure.

Esame obiettivo

L'iter diagnostico inizia con la valutazione delle caratteristiche macroscopiche della lesione della mucosa orale tramite l'**ispezione** e la **palpazione**. Questi dati, insieme all'anamnesi, hanno una notevole importanza in quanto permettono di formulare il sospetto diagnostico e di orientare il Clinico nella scelta dei test diagnostici di livello successivo, ognuno con particolari indicazioni e finalità.

In presenza di una lesione si devono valutare i seguenti caratteri:

- **colore:** bianco, associazione di bianco e di rosso (aspetto non omogeneo), rosso;
- **aspetto di superficie:** piano, rilevato, omogeneo, con aree di erosione o di ulcerazione nel contesto;
- **margini:** netti, sfumati;
- **consistenza:** parenchimatosa, dura;
- **sintomatologia** (parestesie, dolorabilità e/o dolore): presente, assente (PMD e "early cancer" sono solitamente asintomatici).

Chemiluminescenza

Recentemente è stato proposto di sfruttare le proprietà di riflesso-

ne della luce da parte della mucosa al fine di migliorare la visualizzazione delle lesioni. È pertanto necessario osservare le lesioni illuminandole con una apposita luce dopo aver fatto sciacquare il paziente con una soluzione di acido acetico all'1%. La luce conferisce una colorazione bluastra alla mucosa sana, mentre le lesioni dovrebbero avere un maggior risalto assumendo un aspetto biancastro (acetowhite). Tale tecnica deve essere utilizzata in aggiunta all'esame obiettivo tradizionale per migliorare l'identificazione, la valutazione ed il monitoraggio di lesioni in popolazioni a rischio di sviluppare un carcinoma orale a cellule squamose. Il primo studio pilota è stato pubblicato nel 2004 [65], ma lavori successivi non sono stati in grado di dimostrare un significativo miglioramento nell'intercettazione delle lesioni [66, 67]. Questa tecnica non sembra essere in grado di aumentare il numero di lesioni identificate con la normale luce incandescente, né di distinguere lesioni con maggiore rischio di trasformazione, pertanto l'utilità della chemiluminescenza sembra essere minima e consisterebbe in un miglioramento soggettivo nella visualizzazione delle lesioni, senza la possibilità di aggiungere alcun dato utile per la diagnosi. Pertanto non ci sono al momento evidenze sull'utilità della chemiluminescenza nella diagnosi dei PMD.

Fluorescenza tissutale

L'autofluorescenza è una caratteristica peculiare di ogni tessuto dipendente dalla presenza di una concentrazione ben definita di fluorofori [68]. Se illuminato da una luce monocromatica di appropriate lunghezza d'onda, il tessuto epiteliale sano emette una fluorescenza assumendo una colorazione verde mela; per contro tale fluorescenza viene persa in caso di anomalie displastiche o tumorali, per cui la superficie assume un colore marrone scuro. La valutazione della fluorescenza può essere fatta utilizzando un'apposita sorgente di luce (VELscope) che permette di stimolare l'autofluorescenza e di poterla valutare attraverso un adeguato filtro. L'autofluorescenza sembra essere una tecnica diagnostica affidabile da associare all'esa-

me obiettivo al fine di intercettare lesioni che possono non essere viste con la sola luce incandescente o di migliorare la visualizzazione dei margini di quelle già precedentemente osservate [69]. Anche se gli studi pubblicati non sono ancora numerosi, la tecnica sembra essere promettente soprattutto nella possibilità di intercettare lesioni o alterazioni tissutali non visibili all'esame obiettivo tradizionale. È stato descritto che l'autofluorescenza è in grado di identificare aree con displasia, carcinoma e perdita di eterozigosi non visibili all'esame obiettivo [70].

Citologia

Consiste nell'analisi microscopica delle cellule prelevate dalla superficie della mucosa; il prelievo può essere eseguito sulla mucosa apparentemente sana (test di screening) o, al contrario, malata (presenza di una lesione).

È una tecnica diagnostica non invasiva e di facile esecuzione che può essere utile per selezionare le lesioni che devono essere inviate ad un secondo livello di indagini.

È quindi possibile avere informazioni sulla presenza di cellule atipiche (displastiche o neoplastiche) a livello dell'epitelio, ma non sulla architettura tessutale normale o patologica.

La Citologia Orale è di rapida esecuzione, non è cruenta, non necessita anestesia, è bene accettata dai pazienti, facilmente ripetibile, assai specifica, ma, purtroppo, è poco sensibile (possibili falsi negativi).



Figura 8. Citologia esfoliativa eseguita con uno dei possibili Cytobrush

Recentemente numerosi progressi sono stati fatti per migliorare la tecnica, sia a livello di prelievo (eseguito con cytobrush piuttosto che con spatole) (Figura 8), sia per quanto riguarda la conservazione delle cellule (tecnica della fase liquida) e l'allestimento del preparato (tecnica dello "strato sottile") sia al momento della lettura (uso di reti neurali e programmi computerizzati). Si sono così ottenuti buoni livelli di sensibilità (71.4-96%) e specificità (32-93%) [71-74].

Sono state paragonate diverse tecniche di prelievo [75-78] ed il cytobrush sembra essere lo strumento più efficace. La percentuale di prelievi inadeguati varia dal 14.7% al 30.8% utilizzando una spatola di legno, mentre scende a valori compresi tra il 6.8% e l'8.3% grazie all'utilizzo del cytobrush [71-74, 78, 79]. L'obiettivo, che è raggiunto quando si ottiene un sanguinamento puntiforme, è quello di ottenere un prelievo che comprenda tutto lo spessore dell'epitelio.

La citologia non può essere utilizzata comunque per la diagnosi di natura di una lesione e conseguentemente per impostare la terapia: questo compito spetta alla biopsia.

Al momento non vi sono neppure dati che possano supportare il suo utilizzo in programmi di screening di popolazione come avviene per la cervice uterina, infatti per il cavo orale non sono stati individuati evidenze di efficacia (riduzione di incidenza e mortalità per carcinoma orale a cellule squamose) e rilevanza sociale.

La citologia potrebbe invece essere utilmente impiegata dagli odontoiatri per selezionare i casi da inviare ad un secondo livello di indagine, ma sono necessari una conoscenza della tecnica ed una coordinazione con i centri di riferimento ancora da perfezionare.

Un utilizzo certamente importante è il suo uso nel follow-up di pazienti ad alto rischio di trasformazione maligna (pregresso carcinoma orale a cellule squamose, LVP o LPO) che presentano spesso la necessità di integrare le informazioni fornite dall'esame obiettivo con un controllo istologico delle lesioni; le ripetute biopsie non solo comportano disagio per i pazienti ma anche un graduale confondimento del quadro clinico, dovuto agli esiti cicatriziali. Naturalmente il referto citologico positivo va sempre confermato dalla biopsia.

L'associazione di citologia esfoliativa e biopsia incisionale può aumentarne la sensibilità e specificità di entrambi presi separatamente: non è conosciuto invece se l'uso di coloranti vitali (es. blu di toluidina) usati prima dell'esame citologico possa aumentarne la sensibilità.

Colorazione con il blu di toluidina

Il blu di toluidina è un colorante vitale acidofilo, che mostra quindi una particolare affinità per cellule ad elevato contenuto di acidi nucleici [80].

È di grande aiuto soprattutto per evidenziare aree di maggior rischio nel contesto di PMD disomogenee ed estese o che coinvolgono più siti. La colorazione deve essere completata da una biopsia che comprenda l'area positiva.

Il principale utilizzo del blu di toluidina è quello di precedere la biopsia di lesioni disomogenee per evidenziare il punto preciso in cui deve essere eseguito il prelievo [81-87]. Questa modalità di utilizzo è particolarmente utile quando ci sono molte aree rosse (aree di eritroplachia e di erosione) ed è ancor più utile nelle eritroplachie isolate; meno indicato è il suo uso nelle lesioni solo bianche poiché lo strato cheratosico può formare una barriera tra il colorante e lo strato delle cellule atipiche.

Il test è assai sensibile (97.8% - 93.5%) ma relativamente poco specifico (92.9% - 73.3%) con conseguenti possibili falsi positivi [88-92]; questo inconveniente non ne diminuisce il valore poiché ogni colorazione positiva deve essere seguita da biopsia.

Previa applicazione, mediante tamponamento o sciaquo, di una soluzione acquosa di acido acetico al 1%, il colorante viene applicato sulle mucose orali per un minuto e poi lavato con la soluzione di acido acetico. Se la mucosa è sana viene rimosso, mentre se sono presenti lesioni infiammatorie o comunque benigne queste possono colorarsi con una colorazione blu pallida. Le lesioni con displasia o francamente neoplastiche si colorano in blu scuro (il cosiddetto blu royal).

La valutazione della colorazione deve essere eseguita da un operatore esperto che sappia distinguere le vere positività (blu royal vedi Figura 9) [80] dalle semplici colorazioni pallide delle patologie benigne/infiammatorie o dalle colorazioni falsamente positive (dovute alla ritenzione meccanica del colorante in zone non ben deterse dal lavaggio con acido acetico) e che sia in grado di eseguire la successiva biopsia diagnostica. Recentemente la captazione del colorante è stata messa in relazione alla presenza di cloni ad alto rischio di trasformazione anche in assenza di alterazioni displasiche [93-95].



Figura 9. Lingua con aspetto clinico di leucoeritroplachia prima e dopo colorazione vitale con blu di toluidina che evidenzia aree di captazione blu royal.

Per la sua capacità di evidenziare le fasi iniziali del carcinoma orale a cellule squamose asintomatico alcuni autori hanno anche proposto di utilizzarlo come test in screening di pazienti a rischio apparentemente sani, ma non vi sono buoni dati di letteratura in proposito

Biopsia

La biopsia consiste nel prelievo di tessuto patologico da un organismo vivente al fine di studiarne le caratteristiche microscopiche e giungere ad una diagnosi. Fornisce informazioni sulla natura della lesione e soprattutto sulla presenza di displasia. In particolare la

biopsia incisionale risulta essere uno strumento diagnostico attendibile nell'intercettazione della displasia e del carcinoma squamoso della mucosa orale [96]. Questa tecnica trova quindi indicazione nel caso in cui il clinico abbia sviluppato il sospetto diagnostico di PMD [97-101]. L'esecuzione di un prelievo bioptico, particolarmente nel caso di prelievi multipli, pur non comportando particolari difficoltà di tecnica operativa, presuppone una competenza specialistica. Per quanto riguarda i PMD ci sono due possibili tecniche per prelevare dei frammenti in modo da sottoporli ad un esame istopatologico: la biopsia escissionale e quella incisionale [99].

La **Biopsia Escissionale** consiste nell'asportare tutta la lesione ed allestire in seguito sul pezzo operatorio l'esame istologico per formulare la diagnosi. La biopsia escissionale è indicata in lesioni sospette di limitata estensione (diametro < 1cm) ad invasione molto superficiale, purché sia eseguita da un esperto in chirurgia oncologica orale, con i criteri di radicalità adottati per un carcinoma.

Si tratta di un atto medico al tempo stesso diagnostico e terapeutico. Il rischio, non avendo ancora una diagnosi della lesione, è quello di eseguire asportazioni o troppo grandi (con possibili sequele chirurgiche) o troppo piccole (con gravi ripercussioni sulla prognosi); in entrambi i casi l'errore può essere grave e, soprattutto nel secondo, irreparabile [102].

La **Biopsia Incisionale** (Figura 10) consiste invece nel prelievo di uno o più frammenti della lesione sospetta, che rimane quindi sostanzialmente immodificata e chiaramente identificabile in attesa della futura terapia.



Figura 10. biopsia incisionale effettuata ai margini di una lesione ulcerata e necrotica

Per lesioni di aspetto omogeneo, di limitate dimensioni, è di solito sufficiente un singolo prelievo (biopsia incisionale semplice), in quanto è presumibile riscontrare anche a livello istologico una sostanziale omogeneità.

Per le lesioni estese, soprattutto se di aspetto disomogeneo, si dovranno effettuare più prelievi (mappatura) scegliendo le aree clinicamente più sospette secondo un ben preciso ordine di gravità: erosioni, macchie rosse, verrucosità bianche e rosse, placche e macchie bianche.

Talvolta, in casi particolarmente difficili, per conoscere tutti i possibili aspetti istologici di una lesione disomogenea è necessario un prelievo per ogni aspetto.

In caso di lesioni disomogenee con aspetti eritroplasici o erosivo-ulcerati, è utile effettuare una colorazione con blu di toluidina che, evidenzia con la colorazione blu le aree su cui effettuare il prelievo (biopsia incisionale mirata).

Tecnica di esecuzione

Lo strumentario necessario per eseguire una biopsia, è relativamente limitato: bisturi, pinza chirurgica (o anatomica) e l'occorrente per l'anestesia locale e l'aspirazione chirurgica; solo in rari casi è necessario suturare la ferita, in quanto il sanguinamento è in genere controllabile operando una modesta compressione con una garza.

L'anestetico non va iniettato direttamente nella compagine della lesione per evitare di danneggiare i tessuti [97, 99, 103]. Il diametro del prelievo deve essere di almeno 4-5 mm, in modo da poter essere preparato ed osservato al microscopio senza difficoltà; le incisioni devono essere perpendicolari alla superficie. Inoltre è opportuno comprendere nel prelievo tessuto sano, sia in superficie sia in profondità, allo scopo di evidenziare il passaggio tra sano e malato; in particolare l'interfaccia epitelio connettivo è importante per intercettare focolai di invasione.

Evitare le zone centrali della lesione che possono presentare aree di necrosi non significative ai fini diagnostici.

Il frammento deve essere manipolato con delicatezza in modo da evitare artefatti dovuti all'azione delle pinze chirurgiche [103, 104], per questo alcuni suggeriscono di utilizzare pinze anatomiche [103-105]; mentre l'ausilio di un punto di sutura per trazionare il tessuto ha dato risultati non sempre positivi [97, 106, 107].

L'utilizzo della "punch biopsy", paragonata al bisturi tradizionale, non ha sempre dato una significativa riduzione degli artefatti, anche se dovrebbe consentire una minore necessità di manipolazione del tessuto [106, 108, 109]

Andrebbero evitati strumenti di taglio che producendo calore rendono meno leggibili i margini del prelievo; per questo è bene non utilizzare l'elettrobisturi [105]. L'utilizzo di apparecchiature laser Er, Cr:YSGG sembra essere più valido di quelli a CO₂ e Nd:YAG [110]; inoltre la potenza erogata e la modalità di erogazione (continua vs pulsata) sono correlate alla formazione di artefatti [111].

Il frammento prelevato viene quindi fatto aderire per coagulazione su un quadratino di carta bibula, eventualmente bloccandolo con un punto di sutura [103], in modo da poter essere orientato correttamente durante le fase di inclusione [103-105]; infine deve essere fissato immergendolo in un volume di formalina al 10% che corrisponda a 10-20 volte quello del prelievo [97, 103, 104].

Insieme al frammento biptico, deve essere inviata al patologo una dettagliata scheda di accompagnamento che lo informi sui dati anagrafici del paziente, anamnesi, sede della lesione, aspetto clinico, risultati di altre indagini diagnostiche pertinenti, precedenti biopsie, precedenti terapie e sospetto diagnostico [112].

Microbiopsia

La biopsia presenta alcuni limiti: innanzitutto è un esame invasivo che non sempre è agevole ed indicato effettuare, per esempio in lesioni non sospette, inoltre per un odontoiatra non è semplice capire quale sia la giusta sede del prelievo con conseguenti possibili falsi negativi. Tali limiti sottolineano la necessità di un test diagnostico di I livello di facile esecuzione, bene accetto dai pazienti, che possa

essere effettuato in qualsiasi studio da operatori odontoiatri anche non esperti su lesioni anche clinicamente non sospette. La tecnica della microbiopsia recentemente ideata a Torino potrebbe rappresentare la risposta a queste necessità [113]. Consiste nel prelevare, in maniera non invasiva (per raschiamento), con una curette dermatologica, numerosi lembi superficiali di epitelio dalla lesione in esame che vengono in seguito conservati processati ed esaminati secondo i canoni tradizionali della microscopia ottica. Diversamente dalla biopsia la microbiopsia consente di avere una campionatura rappresentativa di tutta la superficie in esame ma non evidenzia sempre con sicurezza tutta l'interfaccia epitelio-stromale, per questo motivo è principalmente un esame di primo livello a cui può essere necessario far seguire una biopsia.

Grazie alla possibilità di esplorare tutta la lesione la microbiopsia ha mostrato verso la presenza di displasia/carcinoma, una maggiore sensibilità rispetto alla biopsia tradizionale (97.6% verso 85.9%) permettendo l'identificazione di alterazioni oncologiche di lesioni che all'esame biptico non erano invece emerse. Va inoltre sottolineato che la percentuale di campioni inadeguati pari al 3.66%, è inferiore a quella riportata da studi recenti per altri test di I livello quali le diverse tecniche di citologia. La microbiopsia, oltre al ridotto numero di prelievi inadeguati, offre una importante riduzione dei falsi negativi, permettendo quindi di procedere con ulteriori accertamenti e di non sottovalutare il caso in esame. I risultati dello studio preliminare torinese [113] suggeriscono che la microbiopsia può essere adottata come un valido esame di I livello poiché in presenza di lesioni che dopo un esame clinico necessitano di ulteriori accertamenti, questo test ha la capacità di selezionare con ragionevole certezza, in modo semplice e indolore, quei casi da sottoporre a biopsia e, soprattutto, i casi, decisamente più numerosi, che non lo richiedono.

Infatti la tecnica è di facile esecuzione e non sembra richiedere particolari competenze: ad esempio l'operatore non si trova a dover selezionare le aree più adeguate per il prelievo. Sono in corso studi

per approfondire l'applicabilità della tecnica e se tali ipotesi saranno confermate, la microbiopsia potrà realmente rappresentare un valido strumento diagnostico per gli odontoiatri nella valutazione delle lesioni potenzialmente maligne, incluse quelle poco sospette.

Tecnica di esecuzione

Il prelievo viene effettuato utilizzando una curette dermatologica (Figura 11). L'anestesia locale non è richiesta se non in rari casi; l'intera lesione viene sottoposta a raschiamento con un movimento, tangenziale alla superficie, ripetuto quanto necessario per provocare un leggero sanguinamento, segno che tutti gli strati dell'epitelio e lo strato superficiale del connettivo sono stati inclusi e quindi il campione può ritenersi eseguito correttamente.

I frammenti di tessuto prelevati vengono stemperati in formalina al 10% ed inviati al Patologo con una dettagliata scheda di accompagnamento.

Non è possibile alcuna sutura, è soltanto richiesta una breve e modesta emostasi compressiva.

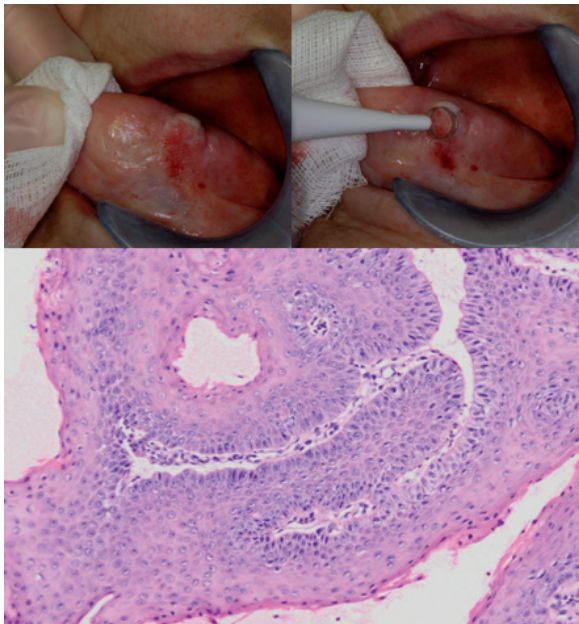


Figura 11. Microbiopsia effettuata con curette dermatologica e relativo microistologico

Terapia delle lesioni bianche, rosse e miste della mucosa orale

Generalità

Poiché le lesioni precedentemente trattate sono generalmente asintomatiche e prive di altra intrinseca morbilità e letalità, si può considerare come primario obiettivo del loro trattamento la prevenzione della trasformazione maligna

Per far ciò è necessario acquisire tutti i dati necessari a confermare la diagnosi e a definirne la pericolosità cioè il basso o alto rischio di trasformazione, valutando i principali dati anamnestici, clinici ed istologici quali fattori di rischio, presenza o assenza di displasia, sede ad alto o basso rischio, disomogeneità e /o presenza di erosioni.

La maggioranza degli Autori ritiene necessaria ove possibile la rimozione dei fattori di rischio associata alla asportazione radicale delle lesioni (mediante chirurgia, laser-chirurgia, criochirurgia); per alcune forme però è sufficiente semplice osservazione dopo la rimozione dei fattori di rischio. Inoltre, vi è oggi la possibilità di un trattamento medico per le lesioni ipercheratosiche multiple recidivanti.

Protocolli terapeutici

La prima fondamentale terapia, che deve essere sempre attuata in presenza di qualunque PMD orale, consiste nella motivazione del paziente ad abolire i fattori di rischio (fumo e alcol) e nelle cure odontoiatriche eventualmente necessarie per eliminare o ridurre traumi cronici e portare alla salute orale. Bisogna però ricordare che mancano studi randomizzati e controllati che quantificano l'effettivo impatto di tale trattamento e che non tutti i PMD si associano al consumo di tabacco e/o alcol. È comunque a questo livello che l'odontoiatra deve svolgere un ruolo primario [114, 115]. Comunque programmi educativi che incoraggiano l'abolizione del fumo possono portare a una riduzione dell'incidenza delle leucoplachie [116] e del fumo può determinare la scomparsa di un certo numero di leucoplachie [117].

Chirurgia

Non sempre l'asportazione chirurgica è il trattamento di prima scelta dei PMD. In caso di leucoplachia omogenea, senza displasia, e localizzata in sedi non considerate ad alto rischio di trasformazione maligna è indicato in primo luogo il follow-up, successivamente lo specialista potrà decidere se procedere all'asportazione chirurgica che si effettuerà solo se l'evoluzione lo richiede. Uno studio retrospettivo in pazienti con leucoplachie trattate (con chirurgia o terapia medica) e pazienti con leucoplachie non trattate (ma seguiti con un regolare follow-up) non ha mostrato alcuna differenza di incidenza di trasformazione maligna [118].

Al contrario in caso di eritroplachia, di leucoplachie omogenee e disomogenee localizzate in sedi a rischio (lingua o pavimento) o in caso di qualsiasi PMD con displasia si ritiene indicata l'asportazione chirurgica in considerazione della maggiore probabilità statistica di trasformazione.

L'estensione della lesione, soprattutto in presenza di una componente rossa, deve essere evidenziata tramite l'utilizzo del blu di toluidina, mentre per le forme prevalentemente bianche può essere utile a tal fine la colorazione con Lugol.

I margini dell'exeresi devono comprendere tutte le aree blu-positivie ed estendersi in superficie di qualche mm oltre i bordi della lesione, mentre in profondità è opportuno raggiungere il piano muscolare o il periostio. In caso di lesioni molto estese in superficie è possibile ricorrere ad innesti o in alternativa procedere ad una asportazione in più tempi.

Con il bisturi e con il laser utilizzato con funzione di taglio (non di vaporizzazione) si ha a disposizione il pezzo operatorio per la valutazione istologica completa; si può pertanto studiare e definire meglio la lesione asportata e talvolta scoprire insospettiti focolai di carcinoma microinvasivo.

I laser, in particolare quelli di ultima generazione, presentano numerosi vantaggi quali la marcata emostasi, la vaporizzazione circoscritta dei tessuti molli, la notevole precisione, la possibilità di non

suturare la ferita operatoria ed avere comunque la riduzione dei disagi post operatori ed un'ottima e precoce guarigione. Tuttavia non è dimostrata la loro superiorità nel raggiungere l'obiettivo primario della terapia che è la eliminazione della lesione e la prevenzione della sua trasformazione maligna.

In casi di displasia grave e di carcinoma in situ l'exeresi deve avere dei margini di sicurezza più ampi, in quanto la diagnosi preoperatoria basata sulla biopsia incisionale, non può escludere con certezza un carcinoma microinvasivo in alcune aree della lesione. Il margine di exeresi deve essere maggiormente esteso sia in superficie che in profondità; in caso di lesioni sovraossee può essere talvolta consigliato eseguire una corticotomia.

Nei casi di LVP le lesioni asportate chirurgicamente tendono a recidivare con elevata frequenza, la terapia consiste pertanto in una stretta sorveglianza clinica ed istologica con asportazione chirurgica delle sole aree di displasia o carcinoma eventualmente insorte.

È comunque necessario sottolineare nuovamente che l'esame della letteratura non studi randomizzati e controllati che dimostrino l'efficacia dell'approccio chirurgico.

I soli dati disponibili riguardano studi retrospettivi comparativi non randomizzati che confrontano pazienti trattati chirurgicamente e pazienti non trattati. A causa dei limiti rappresentati dalle diverse tecniche chirurgiche valutate e dal tipo e gravità dei PMD, le conclusioni sono spesso contrastanti e non dirimenti nel dimostrare una effettiva capacità della chirurgia di prevenire la trasformazione neoplastica e di ridurre la morbilità dei PMD [114, 115, 119-121].

Terapia Medica

In un recente aggiornamento di una revisione della Cochrane sono stati trovati 9 studi caso-controllo randomizzati [122]. I principali farmaci utilizzati includono la vitamina A e dei suoi analoghi naturali e sintetici (beta-carotene e retinoidi) sia locali che sistemici, ketorolac e altre sostanze chemioterapiche come la bleomicina. Nessuno degli studi randomizzati dimostra l'efficacia del trattamento medico

nella prevenzione della trasformazione neoplastica, minimi risultati sono stati riportati sulla remissione clinica e sul miglioramento del quadro istologico delle lesioni trattate in confronto alle non trattate. È da considerare che il trattamento con tali presidi medici non è scevro da effetti collaterali rilevanti (dermatiti, congiuntiviti, danno epatico, ecc) che ne possono causare la sospensione [123-129].

La terapia fotodinamica è considerata da alcuni specialisti come uno dei possibili trattamenti per la leucoplachia orale, ma attualmente vi sono poche segnalazioni che riportano un'effettiva efficacia [130, 131]].

Sono inoltre stati testati come terapia delle leucoplachie anche gli sciacqui con adenovirus attenuati [132, 133].

■ BIBLIOGRAFIA

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I: **Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa.** *J Oral Pathol Med* 2007, **36**:575-580.
2. Scheifele C, Reichart PA, Dietrich T: **Low prevalence of oral leukoplakia in a representative sample of the US population.** *Oral Oncol* 2003, **39**:619-625.
3. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A: **Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia.** *J Dent Educ* 2002, **66**:896-902.
4. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeete LE: **Oral leukoplakia: a clinico-pathological review.** *Oral Oncol* 1997, **33**:291-301.
5. Petti S: **Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review.** *Oral Oncol* 2003, **39**:770-780.
6. Pentenero M, Broccoletti R, Carbone M, Conrotto D, Gandolfo S: **The prevalence of oral mucosal lesions in adults from the Turin area.** *Oral Dis* 2008, **14**:356-366.
7. Waldron CA, Shafer WG: **Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias.** *Cancer* 1975, **36**:1386-1392.
8. van der Waal I: **Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa;**

- terminology, classification and present concepts of management. *Oral Oncol* 2008.
9. Jaber MA, Porter SR, Speight P, Eveson JW, Scully C: **Oral epithelial dysplasia: clinical characteristics of western European residents.** *Oral Oncol* 2003, **39**:589-596.
 10. Kaugars GE, Burns JC, Gunsolley JC: **Epithelial dysplasia of the oral cavity and lips.** *Cancer* 1988, **62**:2166-2170.
 11. Napier SS, Speight PM: **Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature.** *J Oral Pathol Med* 2008, **37**:1-10.
 12. Scheifele C, Reichart PA: **Is there a natural limit of the transformation rate of oral leukoplakia?** *Oral Oncol* 2003, **39**:470-475.
 13. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I: **Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands.** *Oral Oncol* 1998, **34**:270-275.
 14. Scully C, Sudbo J, Speight PM: **Progress in determining the malignant potential of oral lesions.** *J Oral Pathol Med* 2003, **32**:251-256.
 15. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E: **Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement.** *J Oral Pathol Med* 2008, **37**:127-133.
 16. Kurokawa H, Matsumoto S, Murata T, Yamashita Y, Tomoyose T, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T: **Immunohistochemical study of syndecan-1 down-regulation and the expression of p53 protein or Ki-67 antigen in oral leukoplakia with or without epithelial dysplasia.** *J Oral Pathol Med* 2003, **32**:513-521.
 17. Brailo V, Vucicevic-Boras V, Cekic-Arambasin A, Alajbeg IZ, Milenovic A, Lukac J: **The significance of salivary interleukin 6 and tumor necrosis factor alpha in patients with oral leukoplakia.** *Oral Oncol* 2005.
 18. Zhang L, Rosin MP: **Loss of heterozygosity: a potential tool in management of oral premalignant lesions?** *J Oral Pathol Med* 2001, **30**:513-520.
 19. Chattopadhyay A, Ray JG, Caplan DJ: **AgNOR count as objective marker for dysplastic features in oral leukoplakia.** *J Oral Pathol Med* 2002, **31**:512-517.
 20. Lin DT, Subbaramaiah K, Shah JP, Dannenberg AJ, Boyle JO: **Cyclooxygenase-2: a novel molecular target for the prevention and treatment of head and neck cancer.** *Head Neck* 2002, **24**:792-799.
 21. Mao L: **Can molecular assessment improve classification of**

- head and neck premalignancy? *Clin Cancer Res* 2000, **6**:321-322.
22. Reibel J: **Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2003, **14**:47-62.
 23. Sudbo J, Kildal W, Risberg B, Koppang HS, Danielsen HE, Reith A: **DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia.** *N Engl J Med* 2001, **344**:1270-1278.
 24. Schepman KP, van der Waal I: **A proposal for a classification and staging system for oral leukoplakia: a preliminary study.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995, **31B**:396-398.
 25. Hansen LS, Olson JA, Silverman S, Jr.: **Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985, **60**:285-298.
 26. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Capra G, Colella G, Di Liberto C, Gandolfo S, Pentenero M, Carrozzo M, Serpico R, D'Angelo M: **Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection.** *Oral Oncol* 2004, **40**:835-840.
 27. Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M: **Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites.** *J Periodontol* 2009, **80**:274-281.
 28. Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK: **Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions.** *Oral Oncol* 1999, **35**:354-359.
 29. Silverman S, Jr., Gorsky M: **Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **84**:154-157.
 30. Palefsky JM, Silverman S, Jr., Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS: **Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16.** *J Oral Pathol Med* 1995, **24**:193-197.
 31. Cabay RJ, Morton TH, Jr., Epstein JB: **Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature.** *J Oral Pathol Med* 2007, **36**:255-261.
 32. Reichart PA, Philipsen HP: **Oral erythroplakia--a review.** *Oral Oncol* 2005, **41**:551-561.
 33. Shafer WG, Waldron CA: **Erythroplakia of the oral cavity.** *Cancer* 1975, **36**:1021-1028.
 34. Hashibe M, Mathew B, Kuruville B, Thomas G, Sankaranarayanan R, Parkin DM, Zhang ZF: **Chewing tobacco, alcohol, and the risk of erythroplakia.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, **9**:639-645.
 35. Lay KM, Sein K, Myint A, Ko SK, Pindborg JJ: **Epidemiologic study of 600 villagers of**

- oral precancerous lesions in Bilugyun: preliminary report. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982, **10**:152-155.
36. Hashibe M, Jacob BJ, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF: **Socioeconomic status, lifestyle factors and oral premalignant lesions.** *Oral Oncol* 2003, **39**:664-671.
 37. Scully C: *Oral and maxillofacial medicine The basis of diagnosis and treatment.* Edinburgh, London, New York: Elsevier Science Ltd; 2004.
 38. Feller L, Altini M, Slabbert H: **Pre-malignant lesions of the oral mucosa in a South African sample--a clinicopathological study.** *J Dent Assoc S Afr* 1991, **46**:261-265.
 39. Pindborg JJ, Reichart PA, Smith CJ, van der Waal I: *Histological typing of cancer and precancer of the oral mucosa.* Berlin, New York, Tokyo: Springer Verlag; 1997.
 40. Shear M: **Erythroplakia of the mouth.** *Int Dent J* 1972, **22**:460-473.
 41. Bouquot JE, Ephros H: **Erythroplakia: the dangerous red mucosa.** *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1995, **7**:59-67; quiz 68.
 42. Bouquot JE, Weiland LH, Kurland LT: **Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn., 1935-1984.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988, **65**:199-207.
 43. Jacob BJ, Straif K, Thomas G, Ramadas K, Mathew B, Zhang ZF, Sankaranarayanan R, Hashibe M: **Betel quid without tobacco as a risk factor for oral precancers.** *Oral Oncol* 2004, **40**:697-704.
 44. Qin GZ, Park JY, Chen SY, Lazarus P: **A high prevalence of p53 mutations in pre-malignant oral erythroplakia.** *Int J Cancer* 1999, **80**:345-348.
 45. Nielsen H, Norrild B, Vedtofte P, Praetorius F, Reibel J, Holmstrup P: **Human papillomavirus in oral premalignant lesions.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996, **32B**:264-270.
 46. van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I: **A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999, **88**:307-310.
 47. Krutchkoff DJ, Cutler L, Laskowski S: **Oral lichen planus: the evidence regarding potential malignant transformation.** *J Oral Pathol* 1978, **7**:1-7.
 48. Krutchkoff DJ, Eisenberg E: **Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985, **60**:308-315.
 49. Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C,

- Rosso S, Merletti F: **Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population.** *Oral Oncol* 2004, **40**:77-83.
50. Holmstrup P: **The controversy of a premalignant potential of oral lichen planus is over.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992, **73**:704-706.
 51. Balkwill F, Mantovani A: **Inflammation and cancer: back to Virchow?** *Lancet* 2001, **357**:539-545.
 52. O'Byrne KJ, Dalgleish AG: **Chronic immune activation and inflammation as the cause of malignancy.** *Br J Cancer* 2001, **85**:473-483.
 53. Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L, Lo Muzio L, Bucci E: **Immune activation and chronic inflammation as the cause of malignancy in oral lichen planus: is there any evidence?** *Oral Oncol* 2004, **40**:120-130.
 54. Gonzalez-Moles MA, Scully C, Gil-Montoya JA: **Oral lichen planus: controversies surrounding malignant transformation.** *Oral Dis* 2008, **14**:229-243.
 55. Porter SR, Lodi G, Chandler K, Kumar N: **Development of squamous cell carcinoma in hepatitis C virus-associated lichen planus.** *Oral Oncol* 1997, **33**:58-59.
 56. Carrozzo M, Carbone M, Gandolfo S, Valente G, Colombatto P, Ghisetti V: **An atypical verrucous carcinoma of the tongue arising in a patient with oral lichen planus associated with hepatitis C virus infection.** *Oral Oncol* 1997, **33**:220-225.
 57. Mignogna MD, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Califano L, Lo Muzio L: **Clinical behaviour of malignant transforming oral lichen planus.** *Eur J Surg Oncol* 2002, **28**:838-843.
 58. Paymaster JC: **Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients.** *Cancer* 1956, **9**:431-435.
 59. Hazarey VK, Erlewad DM, Mundhe KA, Ughade SN: **Oral submucous fibrosis: study of 1000 cases from central India.** *J Oral Pathol Med* 2007, **36**:12-17.
 60. Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, Pindborg JJ, Bhonsle RB, Jalnawalla PN, Sinor PN, Pitkar VK, Murti PR, Irani RR, et al: **Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers.** *Community Dent Oral Epidemiol* 1980, **8**:283-333.
 61. Satorres NM, Gargallo AJ, Gay EC: **Surgical management of actinic cheilitis.** *Med Oral*; 2001, **6**:205-217.
 62. Berking C, Herzinger T, Flaig MJ, Brenner M, Borelli C, Degitz K: **The efficacy of photodynamic therapy in actinic cheilitis of**

- the lower lip: a prospective study of 15 patients. *Dermatol Surg* 2007, **33**:825-830.
63. Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC: **A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma.** *Oral Oncol* 2001, **37**:1-16.
 64. Handley TP, McCaul JA, Ogden GR: **Dyskeratosis congenita.** *Oral Oncol* 2006, **42**:331-336.
 65. Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmay GT: **Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study.** *Quintessence Int* 2004, **35**:378-384.
 66. Farah CS, McCullough MJ: **A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions.** *Oral Oncol* 2007, **43**:820-824.
 67. Oh ES, Laskin DM: **Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions.** *J Oral Maxillofac Surg* 2007, **65**:424-426.
 68. De Veld DC, Witjes MJ, Sterenborg HJ, Roodenburg JL: **The status of in vivo autofluorescence spectroscopy and imaging for oral oncology.** *Oral Oncol* 2005, **41**:117-131.
 69. deVeld DC, Skurichina M, Witjes MJ, Duin RP, Sterenborg HJ, Roodenburg JL: **Clinical study for classification of benign, dysplastic, and malignant oral lesions using autofluorescence spectroscopy.** *J Biomed Opt* 2004, **9**:940-950.
 70. Poh CF, Ng SP, Williams PM, Zhang L, Laronde DM, Lane P, Macaulay C, Rosin MP: **Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device.** *Head Neck* 2007, **29**:71-76.
 71. Christian DC: **Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program.** *J Am Dent Assoc* 2002, **133**:357-362.
 72. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter SR: **An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit.** *Oral Oncol* 2004, **40**:829-834.
 73. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA: **The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases.** *Oral Oncol* 2004, **40**:824-828.
 74. Sciubba JJ: **Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy.** U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* 1999, **130**:1445-1457.
 75. Jones AC, Pink FE, Sandow

- PL, Stewart CM, Migliorati CA, Baughman RA: **The Cytobrush Plus cell collector in oral cytology.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994, **77**:95-99.
76. Staats OJ, Goldsby JW: **Graphic comparison of intraoral exfoliative cytology technics.** *Acta Cytol* 1963, **7**:107-110.
 77. Sigurdson A, Willen R: **Collection of cytological specimens with a cell aspirator with reference to the wooden spatula method. II. Comparative quantitative and qualitative studies.** *Int J Oral Surg* 1979, **8**:43-55.
 78. Ogden GR, Cowpe JG, Green M: **Cytobrush and wooden spatula for oral exfoliative cytology. A comparison.** *Acta Cytol* 1992, **36**:706-710.
 79. Navone R, Marsico A, Reale I, Pich A, Broccoletti R, Pentenero M, Gandolfo S: **[Usefulness of oral exfoliative cytology for the diagnosis of oral squamous dysplasia and carcinoma].** *Minerva Stomatol* 2004, **53**:77-86.
 80. Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carozzo M, Scully C: **Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: Clinical and histological assessment.** *Oral Oncol* 2006, **42**:88-94.
 81. Monnier P, Savary M, Pasche R: **Apport du bleu de toluidine en cancérologie bucco-oesophagienne [Contribution of Toluidine blue to bucco-pharyngo-oesophageal cancerology].** *Acta Endoscopica* 1981, **XI**:299-315.
 82. Niebel HH, Chomet B: **In Vivo Staining Test for Delineation of Oral Intraepithelial Neoplastic Change: Preliminary Report.** *J Am Dent Assoc* 1964, **68**:801-806.
 83. Shedd DP, Hukill PB, Bahn S: **In vivo staining properties of oral cancer.** *Am J Surg* 1965, **110**:631-634.
 84. Shedd DP, Hukill PB, Bahn S, Farraro RH: **Further appraisal of in vivo staining properties of oral cancer.** *Arch Surg* 1967, **95**:16-22.
 85. Strong MS, Vaughan CW, Incze JS: **Toluidine blue in the management of carcinoma of the oral cavity.** *Arch Otolaryngol* 1968, **87**:527-531.
 86. Vercellino V, Gandolfo S, Camoletto D, Griffa B, Mori C: **[Toluidine blue (tolonium chloride) in the early diagnosis of dysplasias and carcinomas of the oral mucosa].** *Minerva Stomatol* 1985, **34**:257-261.
 87. Mashberg A: **Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III.** *Cancer* 1980, **46**:758-763.
 88. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR: **The utility of tolo-**

- nium chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck* 2003, **25**:911-921.
89. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM: **Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001, **91**:535-540.
90. Warnakulasuriya KA, Johnson NW: **Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer.** *J Oral Pathol Med* 1996, **25**:97-103.
91. Martin IC, Kerawala CJ, Reed M: **The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998, **85**:444-446.
92. Rosenberg D, Cretin S: **Use of meta-analysis to evaluate toluidine chloride in oral cancer screening.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989, **67**:621-627.
93. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M: **Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, **95**:45-50.
94. Guo Z, Yamaguchi K, Sanchez-Cespedes M, Westra WH, Koch WM, Sidransky D: **Allelic losses in OraTest-directed biopsies of patients with prior upper aerodigestive tract malignancy.** *Clin Cancer Res* 2001, **7**:1963-1968.
95. Zhang L, Williams M, Poh CF, Laronde D, Epstein JB, Durham S, Nakamura H, Berean K, Hovan A, Le ND, et al: **Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome.** *Cancer Res* 2005, **65**:8017-8021.
96. Pentenero M, Carrozzo M, Pagano M, Galliano D, Broccoletti R, Scully C, Gandolfo S: **Oral mucosal dysplastic lesions and early squamous cell carcinomas: underdiagnosis from incisional biopsy.** *Oral Dis* 2003, **9**:68-72.
97. Bramley PA, Smith CJ: **Oral cancer and precancer: establishing a diagnosis.** *Br Dent J* 1990, **168**:103-107.
98. Eisen D: **The oral mucosal punch biopsy. A report of 140 cases.** *Arch Dermatol* 1992, **128**:815-817.
99. Gandolfo S, Carbone M, Carrozzo M, Scamuzzi S: **[Biopsy technics in oral oncology: excisional or incisional biopsy? A critical review of the literature and the authors' personal contribution].** *Minerva Stomatol* 1993, **42**:69-75.

100. Onofre MA, Sposto MR, Navarro CM, Motta ME, Turatti E, Almeida RT: **Potentially malignant epithelial oral lesions: discrepancies between clinical and histological diagnosis.** *Oral Dis* 1997, **3**:148-152.
101. Silverman S, Jr.: **Early diagnosis of oral cancer.** *Cancer* 1988, **62**:1796-1799.
102. Bailey JS, Blanchaert RH, Jr., Ord RA: **Management of oral squamous cell carcinoma treated with inadequate excisional biopsy.** *J Oral Maxillofac Surg* 2001, **59**:1007-1010; discussion 1011.
103. Margarone JE, Natiella JR, Vaughan CD: **Artifacts in oral biopsy specimens.** *J Oral Maxillofac Surg* 1985, **43**:163-172.
104. Ficarra G, McClintock B, Hansen LS: **Artefacts created during oral biopsy procedures.** *J Craniomaxillofac Surg* 1987, **15**:34-37.
105. Zegarelli DJ: **Common problems in biopsy procedure.** *J Oral Surg* 1978, **36**:644-647.
106. Seoane J, Varela-Centelles P, Ramirez JR, Romero MA, De La Cruz A: **Artefacts produced by suture traction during incisional biopsy of oral lesions.** *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002, **27**:549-553.
107. Kerawala CJ: **Incisional biopsy: reducing artefact.** *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995, **33**:396.
108. Moule I, Parsons PA, Irvine GH: **Avoiding artefacts in oral biopsies: the punch biopsy versus the incisional biopsy.** *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995, **33**:244-247.
109. Campisi G, Di Fede O, Di Liberto C: **[Incisional biopsy in oral medicine: punch vs traditional procedure].** *Minerva Stomatol* 2003, **52**:481-488.
110. Eversole LR: **Laser artifacts and diagnostic biopsy.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **83**:639-640.
111. Convissar RA: **Laser biopsy artifact.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997, **84**:458.
112. Whitesides LM, Ferreira LR, Ord RA: **Audit of clinical information and diagnoses supplied to the pathologist following biopsy of oral squamous cell carcinomas.** *Msd J* 1995, **38**:63-65.
113. Navone R, Pentenero M, Rostan I, Burlo P, Marsico A, Broccoletti R, Scully C, Gandolfo S: **Oral potentially malignant lesions: first-level micro-histological diagnosis from tissue fragments sampled in liquid-based diagnostic cytology.** *J Oral Pathol Med* 2008, **37**:358-363.
114. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S: **Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995, **79**:321-329.

115. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman S, Jr.: **Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients.** *Laryngoscope* 1999, **109**:949-953.
116. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ: **Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12,212 users.** *Oral Dis* 1995, **1**:54-58.
117. Roed-Petersen B: **Effect on oral leukoplakia of reducing or ceasing tobacco smoking.** *Acta Derm Venereol* 1982, **62**:164-167.
118. Schepman KP, Bezemer PD, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I: **Tobacco usage in relation to the anatomical site of oral leukoplakia.** *Oral Dis* 2001, **7**:25-27.
119. Einhorn J, Wersall J: **Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa.** *Cancer* 1967, **20**:2189-2193.
120. Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, Marazza M, Zurrida S: **Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias.** *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993, **29B**:23-28.
121. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A: **Interventions for treating oral leukoplakia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2004:CD001829.
122. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A: **Interventions for treating oral leukoplakia.** *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD001829.
123. Epstein JB, Wong FL, Millner A, Le ND: **Topical bleomycin treatment of oral leukoplakia: a randomized double-blind clinical trial.** *Head Neck* 1994, **16**:539-544.
124. Gaeta GM, Gombos F, Femiano F, Battista C, Minghetti P, Montanari L, Satriano RA, Argenziano G: **Acitretin and treatment of the oral leukoplakias. A model to have an active molecules release.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000, **14**:473-478.
125. Hong WK, Endicott J, Itri LM, Doos W, Batsakis JG, Bell R, Fofonoff S, Byers R, Atkinson EN, Vaughan C, et al.: **13-cis-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia.** *N Engl J Med* 1986, **315**:1501-1505.
126. Li N, Sun Z, Han C, Chen J: **The chemopreventive effects of tea on human oral precancerous mucosa lesions.** *Proc Soc Exp Biol Med* 1999, **220**:218-224.
127. Piattelli A, Fioroni M, Santinelli A, Rubini C: **bcl-2 expression and apoptotic bodies in 13-cis-retinoic acid (isotretinoin)-topically treated oral leukoplakia: a pilot study.** *Oral Oncol* 1999, **35**:314-320.
128. Sankaranarayanan R, Mathew B, Varghese C, Sudhakaran PR, Menon V, Jayadeep A, Nair MK, Mathews C, Mahalingam TR,

- Balaram P, Nair PP: **Chemo-prevention of oral leukoplakia with vitamin A and beta carotene: an assessment.** *Oral Oncol* 1997, **33**:231-236.
129. Stich HF, Hornby AP, Mathew B, Sankaranarayanan R, Nair MK: **Response of oral leukoplakias to the administration of vitamin A.** *Cancer Lett* 1988, **40**:93-101.
130. Gluckman JL: **Hematoporphyrin photodynamic therapy: is there truly a future in head and neck oncology? Reflections on a 5-year experience.** *Laryngoscope* 1991, **101**:36-42.
131. Tsai JC, Chiang CP, Chen HM, Huang SB, Wang CW, Lee MI, Hsu YC, Chen CT, Tsai T: **Photodynamic Therapy of oral dysplasia with topical 5-aminolevulinic acid and light-emitting diode array.** *Lasers Surg Med* 2004, **34**:18-24.
132. Gaballah K, Hills A, Curiel D, Hallden G, Harrison P, Partridge M: **Lysis of dysplastic but not normal oral keratinocytes and tissue-engineered epithelia with conditionally replicating adenoviruses.** *Cancer Res* 2007, **67**:7284-7294.
133. Rudin CM, Cohen EE, Papadimitrakopoulou VA, Silverman S, Jr., Recant W, El-Naggar AK, Stenson K, Lippman SM, Hong WK, Vokes EE: **An attenuated adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for pre-malignant oral dysplasia.** *J Clin Oncol* 2003, **21**:4546-4552.



Clinica del carcinoma orale (Aspetti macroscopici, TNM e staging)

GIUSEPPE COLELLA,
PAOLO BONDI

*Dipartimento Universitario di Patologia della Testa e del
Collo, Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN)*



Caratteristiche generali

Oltre il 90% delle neoplasie maligne del cavo orale sono carcinomi squamosi; la restante parte è costituita da neoplasie che derivano dall'epitelio delle ghiandole salivari accessorie o da tessuti di origine mesenchimale. Generalmente il carcinoma orale a cellule squamose è preceduto da lesioni definite PMD (vedi cap. IV). Tuttavia non tutti i PMD si trasformano inevitabilmente in neoplasie maligne. Il carcinoma orale a cellule squamose si può presentare nel 2% dei



casi con foci multipli, presenti contemporaneamente (carcinomi sincroni) (Figura 1) o dopo tempo (metacroni) [1].

Figura 1.
Carcinomi orali sincroni

Il carcinoma orale a cellule squamose è caratterizzato da una precoce tendenza infiltrativa e da una diffusione per via linfatica maggiore rispetto a quella ematogena. L'infiltrazione linfonodale è influenzata dalla sede della neoplasia, dalle sue dimensioni, dall'istotipo tumorale, dalla differenziazione istologica, dalla struttura anatomica dell'organo interessato e della sua rete linfatica, dai rapporti istopatologici con le formazioni anatomiche vicine. La diffusione linfonodale può avvenire attraverso il passaggio di emboli del tumore primitivo attraverso i vasi linfatici internodali o per diffusione extracapsulare diretta. Il sito di metastatizzazione linfonodale è in genere correlata alla sede della neoplasia primitiva.

Le metastasi a distanza sono rare e tardive. La sede maggiormente colpita è il polmone, rara la localizzazione alle ossa, fegato e cervello, eccezionali altre localizzazioni [2, 3].

Diagnosi

Gli step fondamentali per una corretta diagnosi del carcinoma orale a cellule squamose sono un'accurata anamnesi, l'esame clinico ed esami strumentali per poter accertare estensione locale e l'eventuale diffusione regionale e a distanza.

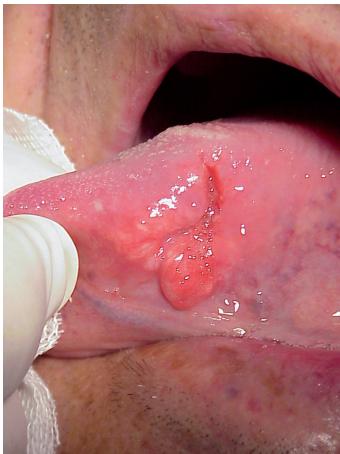
Anamnesi

In presenza di una lesione del cavo orale va indagato con particolare riguardo l'assunzione di tabacco (fumato o masticato), l'uso di bevande alcoliche, la scarsa igiene orale, una storia familiare o personale di neoplasie nella stessa sede o in sedi diverse, l'età superiore ai quaranta anni. Debbono essere campanello di allarme e far sospettare la trasformazione di una preesistente lesione:

- una macchia colorata o una chiazza bianca squamosa persistente che aumentano improvvisamente di dimensioni (Figura 2a);
- un'ulcera che non tende a guarire nonostante l'allontanamento di ogni eventuale agente traumatizzante (Figura 2b);
- un sanguinamento gengivale più o meno diffuso (Figura 2c);
- un improvviso e progressivo vacillamento dentario soprattutto

- senza una precedente storia di malattia parodontale (Figura 2d);
- una ferita da estrazione dentaria che non guarisce (Figura 2e);
 - la perdita di ritenzione di una protesi (Figura 2f);
 - alterazioni della sensibilità quali ipoestesi o parestesie (Figura 2g);
 - un serramento o dolore nell'apertura della bocca (Figura 2h);
 - una progressiva asimmetria facciale (Figura 2i);
 - difficoltà alla deglutizione e nel linguaggio.

Il dolore non appare correlato alle dimensioni del tumore e generalmente è ben localizzato ed in relazione alla funzione [4]. Il dolore riferito all'orecchio può essere il sintomo di una neoplasia linguale o del pavimento orale per le connessioni nervose con la corda del timpano.

**Figura 2a****Figura 2b**

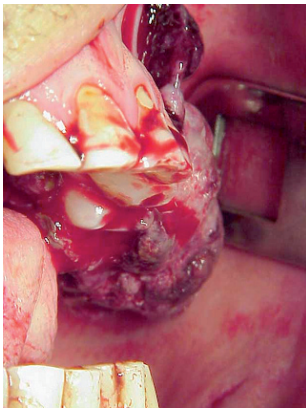


Figura 2c

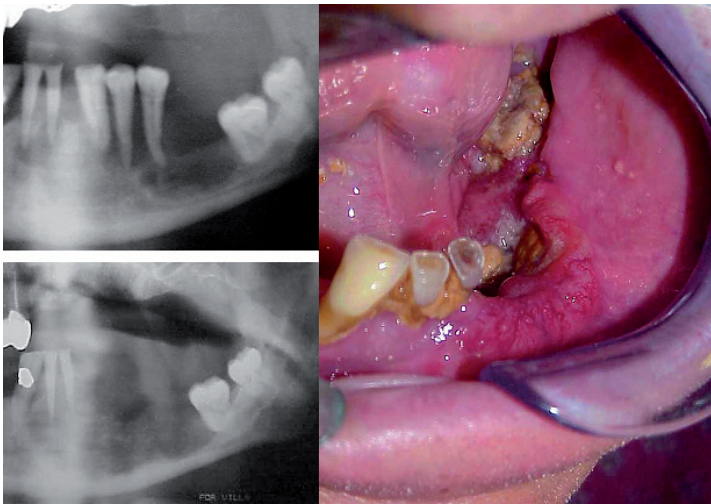


Figura 2d

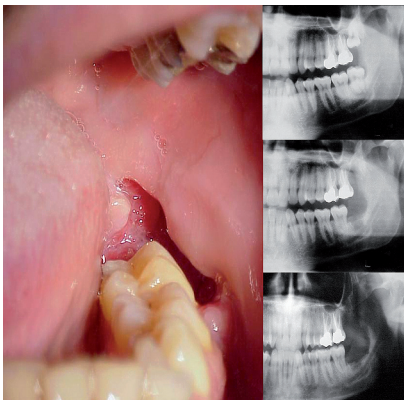


Figura 2e



Figura 2f

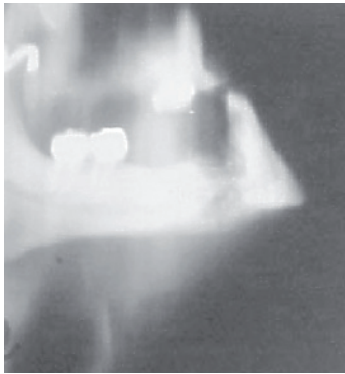


Figura 2g

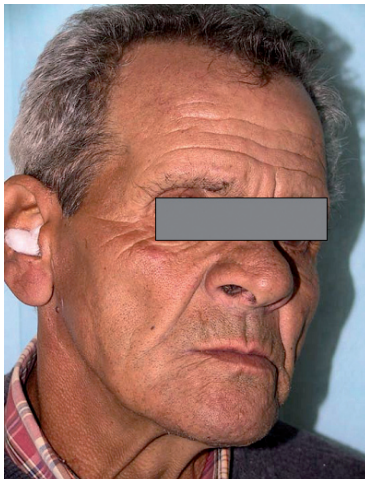


Figura 2h

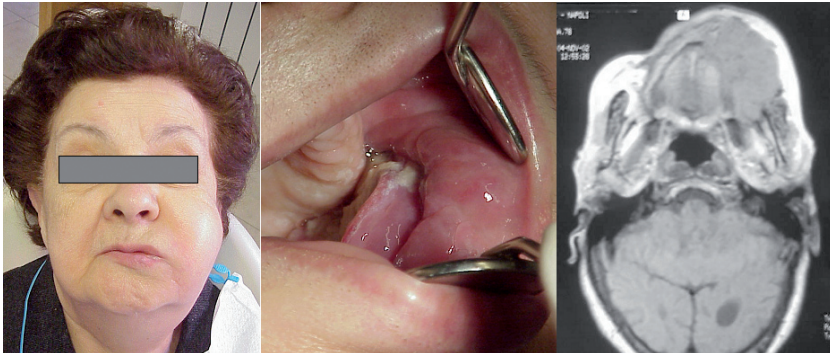


Figura 2i

Figura 2. Variabilità macroscopica del carcinoma orale.

- a) *chiazza bianca*
- b) *ulcera*
- c) *sanguinamento e/o ipertrofia gengivale*
- d) *improvviso e progressivo vacillamento dentario*
- e) *ferita da estrazione dentaria che non guarisce*
- f) *perdita di ritenzione di una protesi superiore*
- g) *alterazioni della sensibilità (espressione di infiltrazione nervosa da parte della neoplasia)*
- h) *dolore riferito all'orecchio: sintomo rivelatore di neoplasia linguale o del pavimento orale*
- i) *progressiva asimmetria facciale*

Esame clinico

Si basa sull'ispezione e sulla palpazione. L'ispezione visiva è il momento fondamentale nella formulazione del sospetto diagnostico. Si avvale di una adeguata fonte luminosa e di uno specchietto odontoiatrico che funge sia da divaricatore che da illuminatore, riflettendo la luce della lampada. Si può utilizzare inoltre la fibroscopia per la valutazione dell'eventuale estensione verso il rinofaringe o l'orofaringe della neoplasia. La palpazione permette di valutare la consistenza, lo stato dei bordi e l'infiltrazione. Per il pavimento orale la palpazione deve essere condotta in modo bimanuale ed attuata

ponendo una mano in regione sottomandibolare mentre l'altra valuta la pelvi orale. L'aspetto clinico del carcinoma orale può essere distinto in tre forme: esofitica, endofitica ed ulcerata [5, 6]. La forma esofitica (Figura 3) si presenta come una escrescenza rilevata sulla mucosa sana, pluri-mammellonata, a cavolfiore, di colorito bianco o biancorosa, a cui corrispondono generalmente forme istologiche ben differenziate. Di più raro riscontro è la forma proliferativa superficiale per la quale va posta diagnosi differenziale con la LVP (Figura 4).

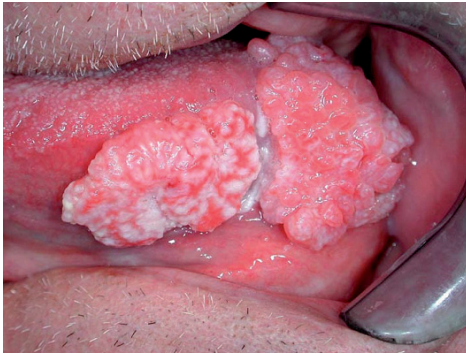


Figura 3. Carcinoma orale di aspetto esofitico



Figura 4. Carcinoma di aspetto proliferativo superficiale

La forma endofitica può dar luogo ad una variante nodulare ed una infiltrante. Quella nodulare (Figura 5) si presenta come un nodulo di indurimento al di sotto di una mucosa apparentemente integra; la forma infiltrante (Figura 6) in genere si manifesta con l'indurimento della parte interessata associata a deficit funzionale quali impossibilità alla protrusione o laterodeviiazione della lingua, serramento per coinvolgimento della muscolatura masticatoria.

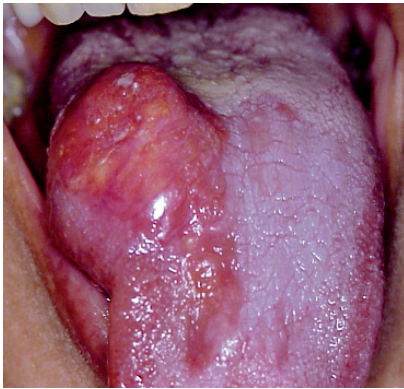


Figura 5. Carcinoma orale di aspetto nodulare



Figura 6. Carcinoma orale di aspetto infiltrante

La forma ulcerata (Figura 7) è la più comune e si presenta come una ulcerazione irregolare a bordi induriti talora rilevati, sottominati con consistenza dura alla palpazione. Il fondo è sanguinante, vegetante, talora ricoperto da materiale necrotico. La combinazione tra l'aspetto vegetante con quello ulcerato determina lesioni di aspetto misto, ulcero-vegetanti (Figura 8). La forma erosiva superficiale (Figura 9)

si presenta come un'area rossa della superficie mucosa, talora ad aspetto vellutato, talora disomogeneo con aree bianche per la quale la diagnosi differenziale con l'eritroplasia è unicamente istologica.



Figura 7. Carcinoma orale di aspetto ulcerato



Figura 8. Carcinoma orale di aspetto misto ulcero-vegetante



Figura 9. Carcinoma orale di aspetto erosivo

Diagnosi di diffusione linfatica

La diffusione linfatica viene valutata attraverso l'esame clinico palpatorio, seguito da tecniche di imaging (ecografia, TC, RM). La palpazione del collo ha una sensibilità estremamente variabile (16-66%) in funzione della capacità ed esperienza dell'operatore, della profondità delle formazioni da esaminare e dall'anatomia del collo. La diffusione linfatica è un evento quasi costante e talora molto precoce e, con l'eccezione delle metastasi a distanza, costituisce il singolo elemento prognostico negativo più importante [7]. La frequenza dell'interessamento linfonodale è correlata con la dimensione e profondità d'invasione, lo spessore, la sede, il grado di differenziazione e la durata. La diffusione linfatica in genere segue percorsi costanti in funzione delle dimensioni e soprattutto della sede interessando dapprima i linfonodi sottomandibolari e sottomentali [8]. I tumori primitivi localizzati sulla linea mediana metastatizzano bilateralmente, mentre nelle sedi laterali la metastatizzazione è in genere monolaterale. I linfonodi del collo possono essere distinti secondo Robbins in sei livelli fondamentali ed in alcune subzone [9]:

- I A: sottomentonieri
- I B: sottomandibolari
- II A: giugulari alti anteriori
- II B: giugulari alti posteriori
- III: giugulari medi
- IV: giugulari bassi
- V A: triangolo posteriore
- V B: triangolo posteriore sopraclaveari
- VI: compartimento anteriore (solco tracheoesofageo e mediastino superiore)

Diagnosi di metastasi a distanza

La presenza di metastasi a distanza (figg. 10 e 11) viene accertata mediante l'ausilio di tecniche di imaging (ecografia epatica, Rx del torace, TC, RM, scintigrafia ossea). Il loro riscontro nel **carcinoma orale a cellule squamose** è considerato un evento raro. La sede

maggiormente interessata è il polmone seguita nell'ordine da fegato ed ossa [10]. Il rischio di metastasi a distanza appare significativamente correlato con lo stato dei linfonodi regionali ed in particolare con l'invasione e rottura capsulare del linfonodo. Tuttavia nel 28% dei casi si riscontrano metastasi a distanza senza evidenza di tumore locoregionale [10].

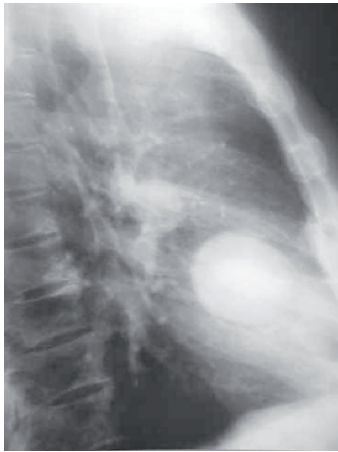


Figura 10



Figura 11

Carcinoma del labbro

Rappresenta circa il 20% delle neoplasie orali e colpisce per il 95% il sesso maschile. Il carcinoma del labbro ha un comportamento generalmente meno aggressivo rispetto alle altre sedi orali ed è caratterizzato da una lunga storia clinica. Si manifesta nelle sedi a maggiore esposizione alla luce solare: 89% labbro inferiore, 7% labbro superiore, 4% commessura [11].

La forma di più comune riscontro è quella esofitica. Talora si presenta come un indurimento altamente cheratinizzato a superficie irregolare di colore bianco-marrone (Figura12). La lesione tende ad accrescersi in superficie, con evoluzione in necrosi superficiale ed ulcerazione quando raggiunge un diametro superiore al centimetro. Quando l'ulcerazione è precoce si associa ad una rapida tendenza all'infiltrazione. La forma infiltrante è rara.



Figura 12. carcinoma del labbro di aspetto esofitico

Sintomatologia

Negli stadi iniziali il carcinoma del labbro presenta una lenta progressione. In questa fase si può manifestare come un ispessimento epiteliale, sotto forma di ulcere o indurimenti su aree leucoplasiche. Comune è la manifestazione clinica iniziale sotto forma di ripetute croste siero ematiche.

L'infiltrazione e l'ulcerazione è più rapida per il labbro superiore e le commessure. L'ipoestesia del labbro è segno di infiltrazione nervosa.

Diffusione locale

La diffusione locale varia in funzione delle forme cliniche e delle sottosedì, risultando precoce per le forme ulcerative, per quelle infiltranti e per le localizzazioni al labbro superiore ed alle commessure. È più lenta per il labbro inferiore.

Il carcinoma del labbro può diffondere alla cute (Figura13), alla mandibola per infiltrazione ossea attraverso gli alveoli dopo estrazioni dentarie o direttamente attraverso la corticale edentula. Le forme a partenza dalle commessure o le forme avanzate al labbro inferiore possono diffondere attraverso l'invasione perineurale del nervo mentoniero.



Figura 13.
Carcinoma del labbro:
progressione della
malattia con estesa
distruzione tissutale

Diffusione linfatica

L'incidenza di metastasi appare correlata allo spessore tumorale, al pattern di crescita ed all'invasione perineurale. Neoplasie del labbro inferiore a sede mediana tendono a dare metastasi linfonodali a livello IA mono-bilaterali, mentre quelle a sede paramediana interessano principalmente il livello IB. Carcinomi localizzati al labbro superiore possono interessare nella diffusione per via linfatica, oltre ai già detti livelli, anche i linfonodi del livello II, preauricolari e parotidei.

Carcinoma del palato duro e della gengiva superiore

Carcinomi del palato duro e della gengiva superiore vengono riuniti in un unico paragrafo in quanto è pressoché costante lo sconfinamento di una neoplasia da una sede nell'altra. Il palato duro e la gengiva superiore sono sede dell'1-5% delle neoplasie del cavo orale. L'età maggiormente colpita è compresa tra la VI-VII decade; i

soggetti di sesso maschile sono interessati con maggiore frequenza, con un rapporto M/F di 5:1. In questa sede è possibile riscontrare neoplasie maligne a partenza dall'epitelio delle ghiandole salivari accessorie ed altre neoplasie tra cui il melanoma.

Sintomatologia

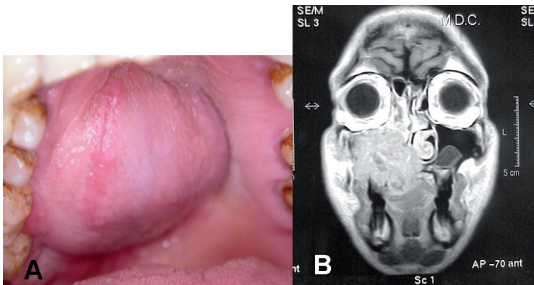
Il carcinoma squamoso si manifesta più frequentemente come ulcerazione dolente con bordo rilevato, fondo granuleggiante, talora sanguinante (Figura 14). Nel caso di neoplasie salivari il paziente riferisce sensazione di ingombro nel cavo orale, difficoltà alla masticazione, mancata ritenzione della protesi dentaria, alterazioni del linguaggio.



Figura 14.
Carcinoma squamoso del palato

Diffusione locale

Le vie di diffusione possono essere verso l'alto con invasione dei seni paranasali (Figura 15), lateralmente alla mucosa geniena oppure posteriormente verso la tuberosità del mascellare e lo spazio pterigomascellare. Una particolare via di diffusione è quella ner-



vosa con estensione alla base cranica ed al seno cavernoso [12] (Figura 16).

Figura 15. Carcinoma del palato: diffusione ai seni paranasali

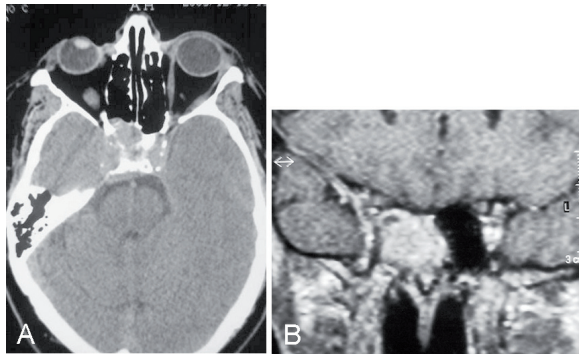


Figura 16. Carcinoma del palato: diffusione alla base cranica

Diffusione linfatica

La diffusione linfatica è in genere tardiva. I linfonodi interessati dai carcinomi di questa sede sono il buccinatore e/o i parotidei, i sottomandibolari ed i giugulo-digastrici (I-II livello).

Carcinoma della lingua

La lingua costituisce la sede di maggior riscontro del carcinoma orale (40-50%) [13, 14]. Le sedi più interessate sono i 2/3 posteriori, la superficie ventrale ed i margini, mentre rare sono le localizzazioni al dorso linguale ed apice.

Sintomatologia

Il carcinoma della lingua può presentarsi inizialmente come un'area leucoplatica o eritroplastica, una piccola ulcera, una massa esofitica papillomatosa o un nodulo intramurale sottomucoso (Figura 17a-c). Una tumefazione linfonodale sottomandibolare costituisce spesso il sintomo di esordio di una neoplasia linguale. Spesso la neoplasia si accresce notevolmente prima di manifestare una sintomatologia che appare correlata alle alterazioni della funzione dovute alle dimensioni della massa. Disfagia, disfonia e sanguinamento sono sintomi comuni nelle forme avanzate [15]. Nell'estensione al pavimento orale si manifestano ostruzione salivare, "congelamento" della regione sopraioidea con edema marcato, duro, e cute a buccia d'arancia. L'infiltrazione nervosa si manifesta come dolore diffuso o

terebrante irradiato all'orecchio in caso di interessamento del nervo linguale. Se ad essere infiltrato è il nervo ipoglosso si potranno rilevare deficit motori, punta deviata, ostacolo nei movimenti di protrusione e lateralità (Figura 18a,b).



Figura 17a



Figura 17b

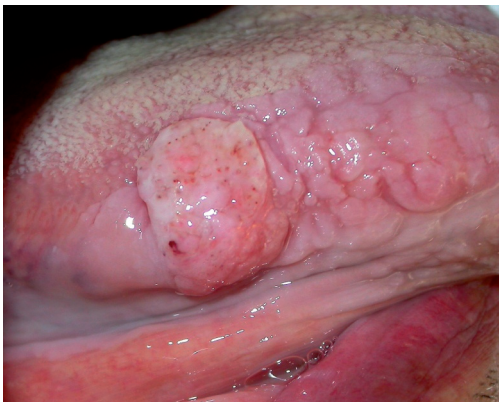


Figura 17c

Figura 17 - Carcinoma della lingua: varianti cliniche

a area leucoplasica; **b** ulcera; **c** nodulo intramurale sottomucoso

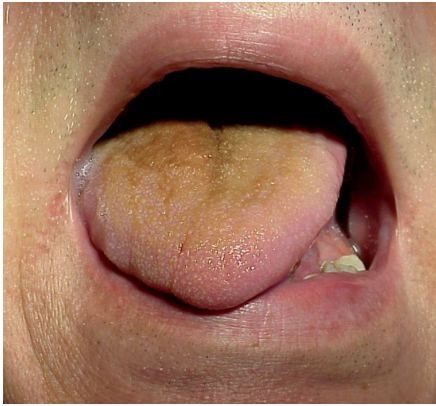


Figura 18a

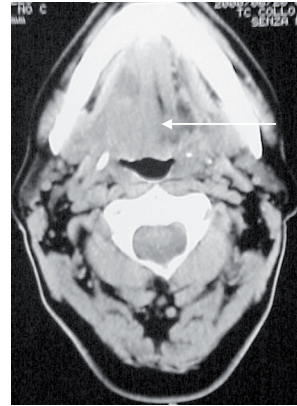


Figura 18b

Figura 18 - Carcinoma della lingua, modalità di infiltrazione: **a** infiltrazione profonda con interessamento dell'ipoglosso e deviazione della punta della lingua in protrusione; **b** infiltrazione profonda all'esame TC

Diffusione locale

La crescita è soprattutto verso la profondità dell'organo rispetto ad una estensione in superficie. La muscolatura attua un'azione di spremitura delle cellule neoplastiche con un effetto di *squeezing*, ossia presenza di focolai neoplastici distinti dalla massa principale, dando ragione della possibile multifocalità. Nell'infiltrazione in profondità le fasce ed il rafe mediano offrono resistenza alla infiltrazione diretta, mentre il tessuto muscolare con la sua contrazione favorisce l'invasione precoce e la progressione cellulare.

Diffusione linfatica

Notevole è l'incidenza di linfadenopatie metastatiche nel carcinoma della lingua. Adenopatie metastatiche si riscontrano in percentuale variabile dal 35 al 62% dei casi; metastasi occulte o micrometastasi,

non apprezzabili clinicamente, sono presenti nei 14-36% dei casi di carcinomi iniziali. La porzione posteriore della lingua mobile metastatizza preferenzialmente ai linfonodi giugulari interni alti, il terzo medio ai linfonodi giugulari interni medi o ai linfonodi sottodigastrici ed ai sottomandibolari, la punta della lingua ai sottomentonieri, sottomandibolari e giugulari medi.

Metastasi bilaterali sono presenti con elevata frequenza (6.6-16.6%): questo dato appare correlato con il ricco plesso sottomucoso che comunica liberamente attraverso la linea mediana; inoltre i collettori linfatici dell'apice, della porzione centrale e posteriore hanno numerose connessioni crociate che terminano nei linfonodi contralaterali [8].

Carcinoma del pavimento orale

È al secondo posto per frequenza del carcinoma orale con una incidenza del 20% [13].

Pavimento orale anteriore

La sintomatologia è spesso tardiva ed aspecifica. All'esordio può manifestarsi come una piccola ulcera (Figura 19) con transitorie parestesie o dolore nei movimenti linguali. L'invasione del dotto di Warthon può portare ad ostacolo nel flusso salivare con tumefazione della sottomandibolare corrispondente che può simulare una metastasi linfonodale. L'estensione della ulcerazione può portare all'interessamento del nervo linguale con dolore urente, mentre l'infiltrazione dei piani profondi si manifesta con un "congelamento" dell'area con ostacolo alla motilità linguale. La tumefazione del labbro inferiore è segno del superamento della mandibola e dell'invasione del fornice.

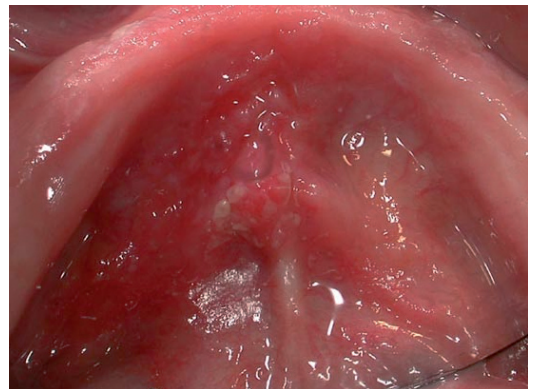


Figura 19. Carcinoma del pavimento orale anteriore: aspetto ulcerativo

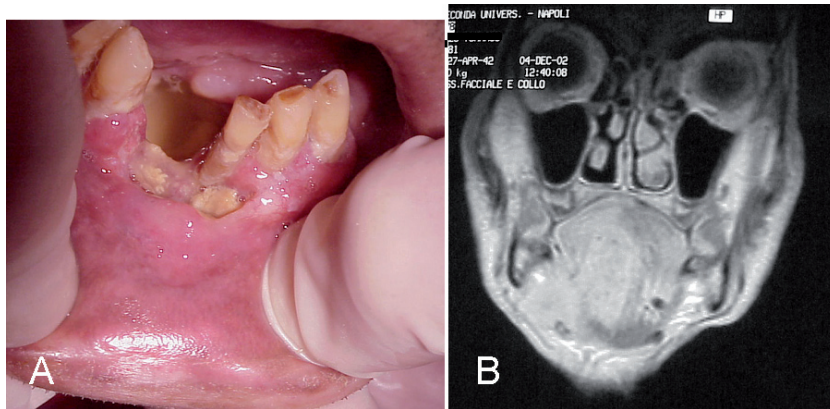


Figura 20. Carcinoma del pavimento orale anteriore: diffusione posteriore con invasione del dotto di Warthon.

La crescita può avvenire in direzione posteriore con interessamento della muscolatura del corpo della lingua; in profondità, infiltrando la ghiandola sottolinguale, il dotto di Warthon, lungo il quale può diffondere fino alla ghiandola sottomandibolare (Figura 20); in direzione anteriore verso la mandibola. Differente è il comportamento della mandibola dentata (Figura 21) in confronto a quella edentula (Figura 22): nel primo caso il periostio, il trofismo delle creste alveolari, la corticale interna estremamente compatta e scarsamente vascolarizzata si oppongono efficacemente all'infiltrazione neoplastica; nel caso della mandibola edentula i difetti ossei corticali della superficie oclusale e gli alveoli beanti per precedenti estrazioni rappresentano le vie preferenziali di invasione [16].

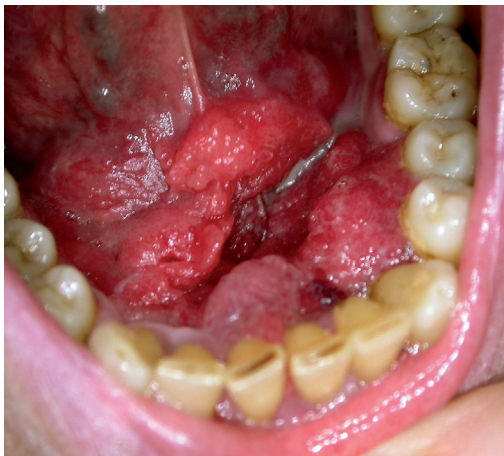


Figura 21. Carcinoma del pavimento orale anteriore: diffusione anteriore in paziente con mandibola dentata



Figura 22. Carcinoma del pavimento orale anteriore: diffusione anteriore in paziente con mandibola edentula

La diffusione linfatica è precoce, con metastasi linfonodali occulte per neoplasie in stadio iniziale nel 12% dei casi [14]. I linfonodi interessati in prima istanza sono i sottomandibolari e sottomentonieri. In circa un quarto dei casi le metastasi linfonodali sono bilaterali.

Pavimento orale laterale

È sede di circa il 18% dei carcinomi orali. Le neoplasie di questa porzione del pavimento orale hanno crescita ridotta in superficie e precoce tendenza all'infiltrazione dei piani profondi tanto che talora ad una lesione relativamente ridotta della superficie corrisponde una neoplasia estesamente diffusa nei piani profondi.

Il carcinoma in questa sede si presenta in genere come erosione della mucosa, ulcera o più frequentemente lesione infiltrata a scodella. In genere la sintomatologia d'esordio è tardiva e correlata all'estensione della neoplasia. In un terzo dei casi le adenopatie laterocervicali e sottomandibolari sono il primo segno, accompagnate o meno da odinofagia, dolore all'orecchio e striature ematiche nella saliva. La diffusione della neoplasia in profondità si associa ad aumento dell'intensità e della durata del dolore, alla sensazione di

corpo estraneo, all'impossibilità di movimento della lingua sia per interessamento diretto della muscolatura che per paralisi dovuta all'infiltrazione dell'ipoglosso. L'infiltrazione del nervo mandibolare si manifesterà con anestesia/ipoestesia del labbro e del mento. Raramente, carcinomi del pavimento orale laterale possono diffondere in direzione anteriore e laterale alla gengiva ed alla mandibola, alle ghiandole sottolinguale e sottomandibolare, al muscolo miloioideo. L'infiltrazione profonda in direzione mediale è la più frequente con interessamento della muscolatura linguale estrinseca e diffusione lungo la muscolatura (Figura 23a,b).

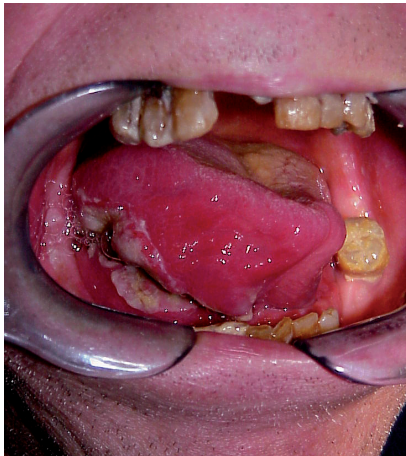


Figura 23 a. Carcinoma del pavimento orale laterale: infiltrazione profonda in direzione mediale



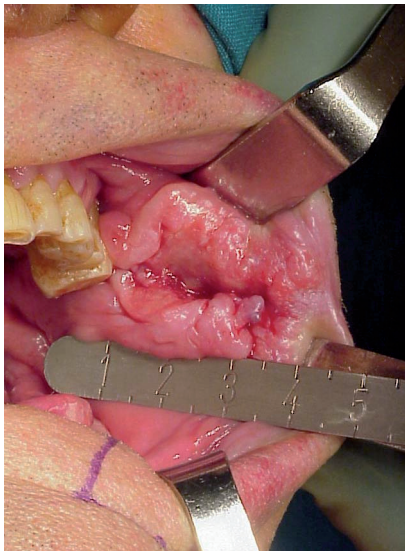
Figura 23 b. Carcinoma del pavimento orale laterale: infiltrazione profonda in direzione mediale, esame TC

La diffusione in direzione posteriore può seguire una via laterale oppure mediale. Nel primo caso, postero-laterale, si potrà avere interessamento della tonsilla, del trigono con estensione lungo la superficie mediale del ramo mandibolare ai muscoli pterigoidei con conseguente trisma; inoltre, raggiunto il canale mandibolare all'altezza della spina dello Spix, potrà verificarsi diffusione anterograda attraverso il canale mandibolare oppure verso la base cranica per infiltrazione perineurale del nervo alveolare inferiore. In caso di diffusione posteriore e mediale si avrà l'infiltrazione della base della lingua.

In quest'area sono presenti vie linfatiche beanti di grosso calibro prive di strutture valvolari drenanti alle stazioni linfoghiandolari sottomandibolari e giugulo-digastriche [17].

Carcinoma della mucosa buccale

L'insorgenza di carcinomi in quest'area è poco frequente (8-10%) [14]. Le forme più comuni sono quelle vegetanti, più rare le ulcero-infiltranti e le verrucose (Figura 24). La forma esofitica, ad aspetto papillare ha crescita lenta e non tende all'ulcerazione fino a quando non raggiunge dimensioni di 3-4 cm [11]. La forma ulcero-infiltrante



mostra un comportamento più aggressivo. La forma verrucosa colpisce la mucosa buccale con una frequenza maggiore rispetto alle altre sedi orali e per il comportamento indolente può mimare una benignità.

Figura 24. Carcinoma della mucosa buccale: forma vegetante

Sintomatologia

Soprattutto se insorge su una pregressa lesione potenzialmente maligna il sintomo d'esordio è costituito da una linfadenopatia sottomandibolare (Figura 25). Talora viene riferita una sensazione urente o un corpo estraneo. Il dolore ed il trisma sono presenti nelle forme avanzate.

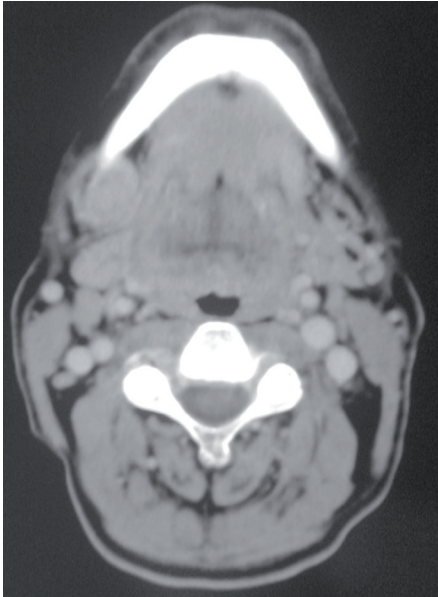


Figura 25. TC con linfadenopatia sottomandibolare

Diffusione

La diffusione locale avviene in tutte le direzioni. Nella diffusione in profondità il muscolo buccinatore costituisce una valida barriera: l'infiltrazione ed il superamento di questo muscolo con interessamento della cute sono osservati nelle forme avanzate. L'estensione al fornice ed alla gengiva può comportare l'interessamento della mandibola. I linfonodi interessati dalla diffusione linfatica sono principalmente quelli sottomandibolari e sottomentonieri.

Carcinoma del trigono retromolare

Il 15% dei carcinomi orali interessa questa regione [13]. Essa può inoltre essere sede di neoplasie maligne delle ghiandole salivari.

Sintomatologia

La sintomatologia iniziale è in genere scarsa. Si presenta come un'erosione superficiale od un'ulcerazione spesso estesa alla sede di una pregressa estrazione (Figura 26). Negli stadi avanzati i sintomi sono correlati alla diffusione: odinofagia, otalgia, dolori linguali, trisma ingravescente. L'anestesia del labbro è sintomo dell'infiltrazione del nervo mandibolare.

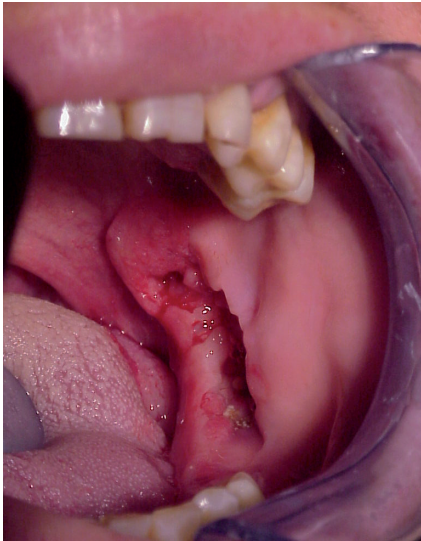


Figura 26. Carcinoma del trigono retromolare

Diffusione

La neoplasia può estendersi medialmente al pilastro anteriore ed al velo; inferiormente alla gengiva, alla mucosa sulla faccia interna mandibola, al pavimento orale, alla lingua; superiormente alla guancia e da qui posteriormente ed in profondità al rafe pterigomandibolare. Il superamento del periostio, ma soprattutto alveoli beanti costituiscono le vie di penetrazione nel canale mandibolare e di infiltrazione nervosa. L'invasione perineurale del nervo linguale o del nervo mandibolare può essere causa di diffusione a distanza alla base cranica

La diffusione per via linfatica interessa principalmente i linfonodi giugulari profondi superiori, più raramente i sottomandibolari.

Carcinoma della gengiva inferiore

I tre quarti dei carcinomi gengivali interessano la gengiva inferiore, mentre solo un quarto quella superiore [13].

Sintomatologia

Il **carcinoma orale a cellule squamose** può presentarsi in questa sede come aree di disepitelizzazione della mucosa, come lesioni infiltranti oppure esofitiche; l'aspetto clinico, associato ad una sintomatologia iniziale aspecifica è frequente causa di errore diagnostico e carcinomi di questa sede non raramente vengono classificati come "epulidi". I sintomi sfumati possono mimare una patologia parodontale (Figure 27a,b). L'estrazione dei denti vicini ed il tentativo di asportazione di lesioni ritenute benigne ha come conseguenza l'estensione all'osso della neoplasia. Negli stadi avanzati la sintomatologia diviene più palese ed è in genere correlata con l'infiltrazione delle aree vicine.

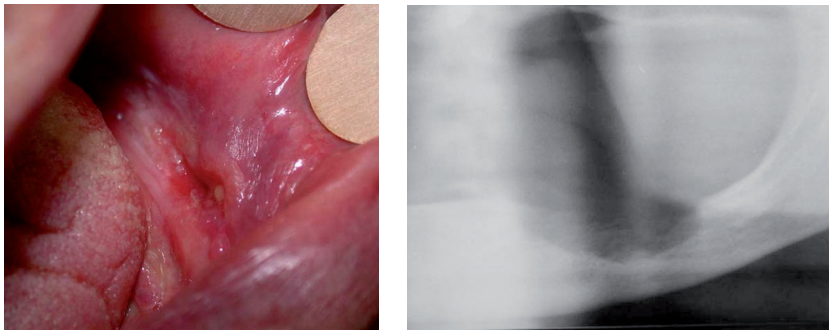


Figura 27 a. esiti di avulsione di denti vacillante per carcinoma della gengiva; b. esame ortopantomografico evidenziante area osteolitica a scodella

Diffusione locale

Il carcinoma in questa sede può presentarsi in forma esofitica od ulcerativa. Quando insorge su mucosa aderente esso appare strettamente adeso all'osso. Il periostio costituisce un valida barriera alla diffusione in profondità e l'interessamento osseo può avvenire attraverso la membrana parodontale o alveoli beanti per estrazioni

dentarie [16]. L'osso mandibolare può essere interessato per erosione o riassorbimento osseo lungo un ampio fronte nelle forme esofitiche, o per penetrazione attraverso i canali haversiani e gli spazi midollari nelle forme infiltranti. La via di invasione è in relazione alla localizzazione della neoplasia rispetto alla superficie ossea e sono anche possibili vie di ingresso linguale o buccali. Raramente si assiste ad una diffusione perimandibolare [14].

Dal momento che la gengiva rappresenta un'area mucosa piuttosto limitata, il 90% delle lesioni supera i limiti anatomici della sede e diffonde a sedi vicine. L'estensione della neoplasia in superficie può avvenire verso il fornice vestibolare e la guancia, oppure medialmente alla mucosa che riveste la superficie linguale della mandibola ed al pavimento orale. Nella diffusione posteriore si ha interessamento del trigono retromolare.

Diffusione linfatica

La diffusione alle stazioni linfonodali è tardiva e relativamente più frequente per le forme ulcerate ed infiltranti, per le neoplasie scarsamente differenziate e per le localizzazioni posteriori. Per le localizzazioni anteriori le metastasi linfonodali possono essere bilaterali ai linfonodi sottomandibolari e sottomentonieri, mentre per le localizzazioni posteriori sono in genere monolaterali ed interessano i linfonodi sottomandibolari e giugulodigastrici [8, 18].

Classificazione e stadiazione secondo il sistema TNM

Il sistema TNM costituisce l'espressione della estensione anatomica della malattia ed è basato sulla valutazione di tre componenti fondamentali: la dimensione del tumore primitivo (T); la presenza e la condizione dei linfonodi regionali (N); la presenza o l'assenza di metastasi a distanza (M). La stadiazione del cancro costituisce un tentativo di fornire delle linee guida relativamente alla terapia ed alla sopravvivenza a cinque anni.

La classificazione clinica (cTNM) è basata sui dati raccolti prima del trattamento attraverso l'esame obiettivo, le tecniche di immagine,

l'endoscopia, le biopsie ed altri esami specifici. E' necessaria la conferma istologica della malattia. Nei casi dubbi di assegnazione ad una categoria TNM va scelta quella inferiore.

Classificazione clinica del tumore primitivo (T)

Nella classificazione vanno considerate le sottosedì anatomiche (ad esempio commessure, labbro superiore, labbro inferiore) che esprimono un differente comportamento biologico.

T esprime la dimensione massima riferita ad uno dei diametri considerabili (lunghezza, larghezza, spessore). Lo spessore riflette il volume tumorale e di conseguenza il numero di cellule ed il numero di divisioni cellulari.

- TX Non è possibile individuare il tumore primitivo.
 T0 Non evidenza di tumore primitivo.
 Tis Carcinoma in situ.
 T1 Tumore di 2 cm o meno nella dimensione maggiore.
 T2 Tumore superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm nella dimensione maggiore.
 T3 Tumore superiore a 4 cm nella dimensione maggiore.
 T4a *Labbro*: Tumore che invade la corticale ossea, il nervo alveolare inferiore, il pavimento orale, la cute.
 Cavo orale : Tumore che invade la corticale ossea, in profondità i muscoli estrinseci della lingua, il seno mascellare, la cute.
 T4b *Labbro e Cavo orale* : Tumore che invade lo spazio masticatorio, le lamine pterigoidee, la base cranica o infila l'arteria carotide interna.

Note:

- La sola erosione ossea superficiale o l'invasione della tasca gengivale da parte di un primitivo gengivale non è sufficiente per classificare un tumore come T4a o T4b.
- La corticale ossea deve essere superata. In caso contrario la neoplasia non deve essere classificata T4, ma assegnata alla categoria

- corrispondente alle dimensioni.
- L'invasione della sola muscolatura intrinseca non va codificata come T4.
 - L'estensione ad una sede limitrofa (es. orofaringe) va codificata come T4 se avviene sotto forma di infiltrazione profonda. Se l'estensione è solo superficiale valgono solo le dimensioni.

Classificazione clinica delle metastasi linfonodali (N)

Nella definizione della categoria di N vengono valutati i seguenti parametri dei linfonodi coinvolti: mobilità o fissità; omolateralità, controlateralità o bilateralità; numero; localizzazione nel collo; rispondenza a modalità di diffusione preferenziale; mezzi strumentali. Nell'ultima edizione della classificazione TNM (6ª edizione) viene eliminato il riferimento alle caratteristiche di mobilità o fissità per la soggettività del rilievo e viene considerato equivalente a fissità il criterio dimensionale (diametro > 6 cm); le metastasi linfonodali controlaterali vengono considerate N2; i livelli linfonodali non vengono considerati [19].

- NX Non è possibile individuare linfonodi regionali.
- N0 Non metastasi ai linfonodi regionali.
- N1 Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, di 3 cm o meno nella sua dimensione massima.
- N2a Metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, maggiore di 3 cm ma inferiore a 6 cm nella sua dimensione massima.
- N2b Multipli linfonodi ipsilaterali, nessuno dei quali superiore a 6 cm nella sua dimensione massima.
- N2c Linfonodi controlaterali o bilaterali, nessuno dei quali superiore a 6 cm nella sua dimensione massima.
- N3 Metastasi in un singolo linfonodo maggiore di 6 cm nella sua dimensione massima.

Classificazione clinica delle metastasi a distanza (M)

In assenza di sintomi, le procedure diagnostiche minime da effet-

tuare sono una radiografia del torace ed una ecografia epatica.

MX Non è possibile individuare la metastasi.

M0 Non evidenza di metastasi.

M1 Presenza di metastasi.

Classificazione patologica (pTNM)

La classificazione patologica, indicata dal simbolo *p* alle categorie TNM, deriva dall'esame completo dei campioni operatori e può pertanto essere applicata ai soli casi trattati chirurgicamente. Nella definizione delle categorie vanno considerate le stesse caratteristiche della classificazione clinica, ma misurate al microscopio. Una particolare attenzione viene posta alla definizione di N0: criterio minimo perché un campione venga considerato N0 è che vengano esaminati e riscontrati esenti da metastasi almeno 10 linfonodi da un intervento di dissezione radicale (RND) o radicale modificata del collo (MRND) oppure almeno 6 linfonodi da una dissezione selettiva (SND).

Grado istologico

Il rilievo che quanto più un tessuto neoplastico si discosta dalle caratteristiche istologiche della controparte normale, tanto maggiore è la sua aggressività biologica e tanto peggiore è la prognosi ha portato ad una categorizzazione diagnostica istopatologica (G) per il carcinoma orale secondo Broders:

GX Il grado di differenziazione non può essere accertato.

G1 Carcinoma ben differenziato.

G2 Carcinoma moderatamente differenziato.

G3 Carcinoma scarsamente differenziato.

G4 Carcinoma indifferenziato.

Ulteriori dati istopatologici riportati possono includere l'invasione linfatica o venosa.

Fattore di certezza

La definizione del fattore di certezza (C) indica l'appropriatezza dei mezzi con cui si è formulata una classificazione. È pertanto possibile utilizzare i seguenti simboli:

- C1 segni rilevati con mezzi diagnostici standard (es.: ispezione, palpazione).
- C2 segni ottenuti con mezzi diagnostici speciali (es.: radiografie speciali, tomografie, TC, ECO, RMN, endoscopia, biopsia, citologia).
- C3 segni rilevati con esplorazione chirurgica, inclusa biopsia e citologia.
- C4 segni dell'estensione della malattia dopo intervento chirurgico definitivo ed esame patologico del pezzo asportato.
- C5 informazioni da esame autoptico.

Fattore R

È l'indicazione della radicalità dell'intervento e della presenza o meno di neoplasia ai margini della resezione e di residui tumorali sul campo operatorio.

- RX La presenza dei residui tumorali non può essere accertata.
- R0 Non residui tumorali.
- R1 Residui tumorali microscopici.
- R2 Residui tumorali macroscopici.

Simboli aggiuntivi

Alla sigla TNM possono essere anteposte altre lettere, oltre a quelle già viste, al fine di dare quante più indicazioni possibili riguardo allo stato della malattia neoplastica:

- *Simbolo y*: Il prefisso y può essere usato per classificare o meglio riclassificare una neoplasia durante o dopo una terapia multimodale.
- *Simbolo r*: può essere premesso alla sigla TNM di casi recidivi, ristadiati dopo un periodo libero da malattia.
- *Simbolo m*: è usato come suffisso tra parentesi (m) per indicare

tumori primitivi multipli in una sola sede.

Raggruppamento in stadi

Il raggruppamento delle varie combinazioni di TNM in stadi è impiegato per comodità di analisi statistica ed ha per scopo quello di definire una stratificazione della prognosi [20].

Stadio 0	Tis N0 M0
Stadio I	T1 N0 M0
Stadio II	T2 N0 M0
Stadio III	T3 N0 M0
	T1 → 3 N1 M0
Stadio IV A	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
	T1 → 4 N2 M0
Stadio IV B	T1 → 4 N3 M0

Stadio IV C Ogni T Ogni N
M

■ BIBLIOGRAFIA

1. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: **Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin.** *Cancer* 1953, **6**:963-968.
2. Hoffman GR, Hayter JP: **Wide-spread subcutaneous distant metastases from a head and neck squamous cell carcinoma.** *J Oral Maxillofac Surg* 2002, **60**:954-958.
3. de Bree R, Deurloo EE, Snow GB, Leemans CR: **Screening for distant metastases in patients with head and neck cancer.** *Laryngoscope* 2000, **110**:397-401.
4. Connelly ST, Schmidt BL: **Evaluation of pain in patients with oral squamous cell carcinoma.** *J Pain* 2004, **5**:505-510.
5. **Lip and oral cavity.** In *AJCC cancer staging manual - sixth edition.* 6th edition. Edited by Green FG, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, Morrow M. New York: Springer Verlag; 2002: 23-32
6. Barthélémy I, Sannajust JP, Revol P, Mondié JM: **Oral cancer. Preamble, epidemiology, clinical**

- study. *EMC-Stomatologie* 2005, 1:277-294.
7. Ferlito A, Robbins KT, Medina JE, Shaha AR, Som PM, Rinaldo A: **Is it time to eliminate confusion regarding cervical lymph node levels according to the scheme originated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center?** *Acta Otolaryngol* 2002, 122:805-807.
 8. Woolgar JA: **Histological distribution of cervical lymph node metastases from intraoral/oropharyngeal squamous cell carcinomas.** *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999, 37:175-180.
 9. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, Som P, Wolf GT: **Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, 128:751-758.
 10. Sano H, Nitta M, Nakayama M, Yao K, Nagai H, Makoshi T, Inagi K, Takahashi H, Okamoto M: **Clinical review of autopsy cases that succumbed to head and neck malignancies.** *Acta Otolaryngol Suppl* 2002:64-66.
 11. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 3rd edn. New York: Mosby; 1999.
 12. Fagan JJ, Collins B, Barnes L, D'Amico F, Myers EN, Johnson JT: **Perineural invasion in squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998, 124:637-640.
 13. Shah JP: *Cancer of the Head and Neck*. London: BC Decker Inc Hamilton; 2001.
 14. Gnepp DR: *Diagnostic surgical pathology of the head and neck*. Philadelphia: W. B.Saunders Company; 2001.
 15. Prince S, Bailey BM: **Squamous carcinoma of the tongue: review.** *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999, 37:164-174.
 16. Brown J: **Mechanisms of cancer invasion of the mandible.** *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 11:96-102.
 17. de Campora E, Radici M, de Campora L: **I tumori del pavimento orale.** In *87° Congresso Nazionale SIO; 24-27 maggio; Cagliari*. 2000
 18. Okada Y, Mataga I, Katagiri M, Ishii K: **An analysis of cervical lymph nodes metastasis in oral squamous cell carcinoma. Relationship between grade of histopathological malignancy and lymph nodes metastasis.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003, 32:284-288.
 19. *TNM Atlas: Illustrated Guide to the TNM/pTNM Classification of Malignant Tumours, 5th ed.* 5th edn. Heidelberg, Germany: SpringerVerlag; 2005.
 20. Groome PA, Schulze K, Boysen M, Hall SF, Mackillop WJ: **A**

comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. *Head Neck* 2001, 23:613-624.

VI Strategie terapeutiche

SANDRO PELO¹,
GIULIO GASPARINI¹,
ALESSANDRO MORO¹,
GIANFRANCO GASSINO²
ALESSIO RIZZATTI²,
MONICA RAMPINO²,
UGO RICARDI²

¹Unità operativa complessa Chirurgia maxillo-facciale
(CIC), Policlinico Gemelli, Roma

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia
Umana, Università degli Studi di Torino

■ INTRODUZIONE [1-5]

Diagnostica strumentale in continua evoluzione, tecniche chirurgiche sempre più raffinate unite a progressi nella ricerca e nella terapia hanno consentito di migliorare sensibilmente la qualità della vita nei pazienti con neoplasia del cavo orale, aumentando il successo terapeutico anche in caso di lesioni molto avanzate. È noto però che, nonostante l'evoluzione diagnostica e terapeutica, la sopravvivenza post trattamento appare stabilizzata da molti anni su valori corrispondenti al 50-55%. Ciò che sembra variare con il tempo è, invece, l'incidenza delle neoplasie del cavo orale che mostra una tendenza all'incremento, in particolare per quanto riguarda il cancro della lingua, come risulta da statistiche americane ed europee. Tradizionalmente le neoplasie del cavo orale in stadio iniziale vengono trattate con chirurgia o radioterapia, dato che i risultati ottenuti con le due metodiche sembrerebbero sostanzialmente sovrapponibili. Le terapie non chirurgiche in questi casi presentano il notevole vantaggio di consentire la conservazione d'organo e di limitare il danno funzionale secondario alle procedure chirurgiche. Occorre comunque sottolineare che i significativi progressi ottenuti

nel campo della chirurgia plastica e ricostruttiva consentono di minimizzare gli effetti deturpanti e la perdita di funzione imposti dalla chirurgia demolitiva. Nelle neoplasie avanzate la risposta più efficace rimane legata alla terapia chirurgica, attualmente applicata anche in caso di lesioni particolarmente estese. La ricostruzione chirurgica deve quindi essere considerata una fase irrinunciabile dell'intervento, poiché è grazie alle elevate potenzialità ricostruttive che è possibile effettuare interventi demolitivi efficaci in senso oncologico, programmando riabilitazioni esteticamente e funzionalmente soddisfacenti. Nelle lesioni avanzate la terapia radiante viene utilizzata con finalità adiuvanti e di potenziamento del risultato chirurgico, anche se sono state proposte, in alternativa alla chirurgia, associazioni di uno o più farmaci chemioterapici integrati alla terapia radiante (Figura 1a-f). Il relativo insuccesso terapeutico in termini di sopravvivenza indica che vi è ancora molto spazio per la definizione di protocolli terapeutici multimodali maggiormente efficaci e per l'applicazione di nuove strategie terapeutiche basate sui risultati delle ricerche in ambito immunologico, molecolare, genetico e di diagnosi precoce delle neoplasie.

Chemioterapia [6-8]

La chemioterapia è stata utilizzata con diverse finalità, dal trattamento a scopo palliativo a quello con intento terapeutico, nel tentativo di ottenere sopravvivenze maggiori, di controllare la diffusione sistemica della malattia limitando l'incidenza di metastasi, come complemento e potenziamento della terapia radiante nel tentativo di preservazione d'organo, per selezionare gruppi di soggetti responsivi alla terapia. I chemioterapici possono essere somministrati come terapia neoadiuvante, con intento induttivo alla terapia locoregionale, in forma integrata ai trattamenti radioterapici o come terapia adiuvante, successiva alla terapia locoregionale.

Chemioterapia neoadiuvante

Il trattamento neoadiuvante si basa sulla somministrazione di far-

maci prima delle terapie loco regionali. Benché siano state studiate numerose combinazioni farmacologiche, l'associazione cisplatino-fluorouracile manifesta effetto di potenziamento rispetto ai singoli farmaci, presentando elevata efficacia e relativamente bassa tossicità.

Nei pazienti con lesioni chemioresponsive è stata segnalata prognosi migliore rispetto ai pazienti con lesioni caratterizzate da risposta parziale o non responsive, anche se questo non sembra tradursi in incrementi nella sopravvivenza.

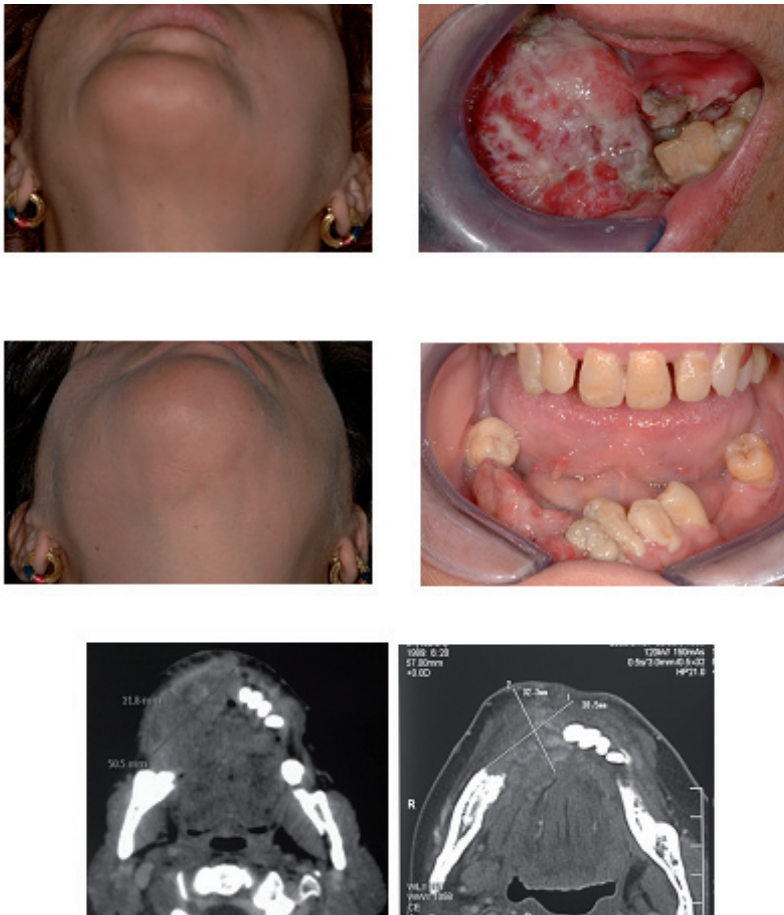


Figura 1a-f. Carcinoma alveolare infiltrante cute, mandibola e pavimento orale (a, b). Riduzione della massa dopo chemioterapia preoperatoria (c, d). TC pre e post chemioterapia preoperatoria (e, f).

Chemioterapia adiuvante

Nel paziente con malattia avanzata, metastasi linfonodali multiple, invasione extracapsulare dei linfonodi, infiltrazione neoplastica endovascolare o neurale, dopo il trattamento locoregionale possono venire somministrati chemioterapici locali nel tentativo di perfezionare il controllo locale e contrastare la diffusione sistemica della malattia. Risultati non incoraggianti sembrano caratterizzare questa modalità terapeutica spesso somministrata a pazienti fortemente debilitati da precedenti trattamenti.

Chemioterapia integrata

Radio e chemioterapia somministrate in forma integrata, simultanea o alternata, vengono utilizzate nel tentativo di ottenere un potenziamento reciproco degli effetti terapeutici delle singole metodiche. A tal fine sono stati utilizzati singoli farmaci o associazioni farmacologiche in combinazione con la terapia radiante ed i risultati indicherebbero un efficace controllo locale ed un prolungamento dell'intervallo libero da malattia rispetto alla sola radioterapia.

Negli ultimi anni diversi studi randomizzati hanno dimostrato che si traggono benefici in termini di sopravvivenza nel somministrare in combinazione queste metodiche. I vantaggi in termini di sopravvivenza rilevati per la chemioterapia integrata non sembrano estendersi alla terapia neoadiuvante.

Le modalità terapeutiche integrate vengono sovente impiegate nel trattamento di malattia avanzata con intento di conservazione d'organo e funzione, dimostrandosi efficaci nel controllo locale della malattia, purtroppo l'associazione chemio-radioterapia determina anche un livello maggiormente elevato di tossicità.

Radioterapia [9-47]

Utilizzata come terapia primaria, soprattutto nelle lesioni non avanzate, può essere somministrata in forma adiuvante, variamente combinata a chirurgia e chemioterapia in protocolli multimodali.

La dose prevista per un trattamento radiante viene definita in base

ad alcune variabili (come ad esempio le caratteristiche della neoplasia e le condizioni cliniche del paziente) e deve essere frazionata. Il frazionamento è richiesto per ottimizzare l'effetto della terapia sul tessuto neoplastico, data la maggiore efficacia delle radiazioni ionizzanti sulle cellule in fase di duplicazione. Oggi si suggerisce la somministrazione di una dose di 2.0 Gy/frazione, per un totale di 1000 cGy/settimana, divisi in una dose al giorno per cinque giorni. La velocità di crescita della neoplasia rappresenta una variabile che può essere utile prendere in considerazione. A tal proposito sono in studio schemi alternativi di frazionamento che consistono fondamentalmente in trattamenti accelerati, nei quali vengono somministrati più di 1000 cGy/settimana, o di iperfrazionamento della dose, con somministrazione di dosi minori più ravvicinate nel tempo. Con la radioterapia convenzionale è possibile trattare il 90% dei tumori di piccole dimensioni. In alcuni distretti, come nel caso delle neoplasie laringee, la radioterapia consente di curare una elevata percentuale di tumori preservando l'organo bersaglio. Nel caso dei tumori del cavo orale, fatta eccezione per le lesioni T1-T2, N0, la prognosi per gli stadi avanzati sembra essere assai meno favorevole. L'introduzione della programmazione tridimensionale computerizzata dei volumi di irradiazione (3DCRT), tecnica che consente di conformare il trattamento in relazione alla morfologia della lesione in modo da contenere il livello di irradiazione a carico dei tessuti sani circostanti, ha rappresentato un deciso passo in avanti dal punto di vista della efficacia terapeutica. Evoluzione tecnologica è rappresentata dalla radioterapia ad intensità modulata (IMRT) con la quale vengono ulteriormente potenziate la selettività e la precisione del trattamento radioterapico, ottimizzando il programma terapeutico in modo da conformare i gradienti sulla base delle caratteristiche anatomiche delle zone bersaglio. Le tecniche IMRT sono particolarmente utili nelle applicazioni sulla patologia neoplastica della testa e del collo proprio in relazione alla complessità anatomica locale ed alla presenza, in volumi ristretti, di molti organi critici e radiosensibili (muscoli masticatori, faringei, mandibola, parenchima

ghiandolare salivare, orecchio interno orecchio medio, nervo ottico). L'IMRT risulta in questi casi vantaggiosa dato che permette di trattare spazi anatomici limitati con ripidi gradienti di dose, così da ridurre significativamente l'esposizione del tessuto sano all'irradiazione. È stata segnalata la superiorità, in termini di controllo locale della malattia, dei protocolli basati su chirurgia ed IMRT postoperatoria rispetto ad altre modalità di trattamento. La metodica trova così indicazione specifica nel caso di margini chirurgici prossimi alla neoplasia, metastasi linfonodali, stadio del tumore primitivo superiore a T1 N0 o recidiva di malattia.

In fase di sviluppo sono protocolli radioterapeutici IGRT (Image Guided Radiation Therapy) basati su tecniche di acquisizione di immagine in tempo reale, con possibilità di aggiustamenti immediati dei campi di irradiazione.

Alternativa alla radioterapia convenzionale è la brachiterapia, i cui eccellenti risultati, con controllo locale superiore all'80% negli stadi iniziali (T1-T2, N0) per alcune sedi, dimostrano l'efficacia della tecnica su neoplasie di volume contenuto. La brachiterapia può garantire ottimi risultati con minori danni collaterali e rende possibile, ove necessario, effettuare terapia radiante convenzionale successiva in aree non irradiate, come può essere richiesto in caso di un secondo carcinoma primario. Promettente sembra la resezione chirurgica seguita da brachiterapia ad alte dosi che permetterebbe, secondo alcune osservazioni, un miglior controllo della neoplasia in pazienti ad alto rischio.

Principali modalità di esecuzione della radioterapia cervico-facciale[48, 49]

i. *Radioterapia esterna a fascio collimato*

Rappresenta la modalità più frequentemente impiegata; utilizza apparecchi in cui la sorgente delle radiazioni ionizzanti è posta a distanza dalla superficie corporea del paziente. Il trattamento si attua generalmente mediante una serie di sedute ambulatoriali, con diverso tipo di frazionamento e varia durata complessiva.

ii. *Radioterapia esterna a fascio collimato con radiazioni fotoniche ad alta energia*

Utilizza acceleratori lineari di energia disponibile in vari livelli, variabili anche all'interno della stessa macchina. Il fascio di raggi X emesso dagli acceleratori offre un maggiore tasso di trasmissione in profondità, una riduzione della "penombra", cioè della radiazione diffusa al di fuori della proiezione geometrica del fascio, ed un maggior risparmio della superficie cutanea rispetto a quanto accadeva con i fasci di fotoni γ prodotti dalle sorgenti della telecobaltoterapia.

iii. *Radioterapia esterna mediante elettroni veloci*

Gli elettroni veloci hanno la caratteristica di cedere uniformemente la loro energia nei primi centimetri di volume irradiato. Al di là di una certa profondità l'energia decresce rapidamente e pertanto i tessuti sottostanti risultano notevolmente risparmiati. La superficie cutanea riceve invece una dose relativamente elevata. La distribuzione della dose in profondità risente in modo rilevante delle irregolarità di curva delle superfici nonché della composizione eterogenea dei tessuti interposti, pertanto talora vengono confezionati dei "bolus" (strutture applicate sulla cute) per omogeneizzare la dose alla superficie da trattare. Le principali indicazioni degli elettroni veloci riguardano le neoplasie che si sviluppano a 5-6 cm di profondità in regioni anatomiche con relativa omogeneità delle strutture. In ambito di oncologia cervico-cefalica, gli elettroni vengono spesso utilizzati per sovradosare aree schermate ai fotoni al fine del risparmio degli organi critici (es. boost ai linfonodi spinali dopo schermatura del midollo cervicale).

Complicanze della irradiazione del distretto cervico-cefalico [50]

i. *Osteonecrosi mandibolare*

Compare entro i primi tre anni dalla fine del trattamento e in una percentuale variabile dal 3 al 30% dei casi. È per lo più la conseguenza di avulsioni, specie se traumatiche, eseguite dopo

la radioterapia. Questo danno può essere ridotto con una preventiva bonifica dentaria.

- ii. *Necrosi delle cartilagini laringee*
Rara (circa 1-5%) e caratterizzata da dolore, edema, dispnea. Si può manifestare per dosi totali elevate (aree di hot spot).
- iii. *Trisma*
Si può manifestare come conseguenza della fibrosi dei muscoli masticatori e/o anchilosi dell'articolazione temporo-mandibolare.
- iv. *Danno neurologico*
Può manifestarsi sia a carico dei nervi cranici, con vari deficit, che del midollo spinale con comparsa di mielite traversa.
- v. *Lesioni cutanee*
Ulcere e necrosi tardive; neoplasima.

Osteoradionecrosi

Il rischio di osteonecrosi secondaria a estrazioni dentali è oggetto di dibattito da molto tempo; ancora recentemente non vi è un accordo sulla efficacia della bonifica preoperatoria, in quanto sembra non ridurre il rischio di osteoradionecrosi [24, 43].

L'incidenza riportata in letteratura di osteoradionecrosi come conseguenza di estrazione dentaria varia dall'8,2% al 50% [45]. In seguito a terapia radiante per tumori di testa e collo, si possono osservare cambiamenti della vascolarizzazione dell'osso e della mucosa orale che predispongono alla distruzione del tessuto e a infezioni secondarie. Recentemente, con l'uso topico di fluoro (gel di fluoro MPF, ammina fluorurata-monofluorurofostato di sodio 0,33% con pH neutro), con visite di prevenzione più regolari e il follow-up, è stato registrato un numero crescente di pazienti che sono riusciti a mantenere i propri denti in seguito a terapia radiante.

Nonostante ciò, è estremamente difficile prevedere la prognosi prima della radioterapia e, di conseguenza, alcuni pazienti potrebbero subire serie conseguenze. Alcuni studi affermano che denti affetti da patologia che si trovino nel campo di irradiazione possono es-

sere estratti con basso rischio di osteonecrosi, altri invece sembrano dimostrare il contrario.

Carl ha osservato 101 estrazioni mandibolari e 86 estrazioni in 47 pazienti precedentemente irradiati con dosaggi da 3600 a 12 900 cGy [23]. La guarigione è stata assente nella maggior parte dei casi, ma in alcuni si è osservata una guarigione ritardata. Gli Autori sottolineano che in questi pazienti non bisogna estrarre più di 2 o 3 denti per volta e concludono che estrazioni pre-radiazione presentano un maggior rischio di osteonecrosi rispetto a estrazioni post-radiazione. Maxymiw ha osservato 196 estrazioni di denti dal campo di irradiazione, 123 dei quali nella mandibola, tutte eseguite con anestetico contenente prilocaina [39].

Ai pazienti è stata somministrata penicillina appena prima dell'intervento e per una settimana dopo l'intervento. Nessuno dei pazienti ha presentato osteoradionecrosi.

In contrasto, altri studi sconsigliano estrazioni da aree irradiate post-terapia radiante perché hanno riscontrato elevatissime percentuali di osteoradionecrosi, addirittura in 7 pazienti su 8 [26, 42]. Hoffmeister, ad esempio, riconosce il rischio di rimuovere denti post-terapia dall'area irradiata, ma afferma anche che a volte è necessario [29]. Nei suoi studi ha anche provato a determinare se c'è qualche correlazione tra tempo trascorso dalla terapia e rischio di complicazioni post-estrazione. I suoi studi, eseguiti su pelle di topo irradiata a 6000 cGy, hanno dimostrato che l'efficienza della circolazione sanguigna nel tessuto è ridotta del 50% a 4 mesi dall'inizio della terapia radiante. Da questo punto in poi egli ha notato una ripresa, fino a giungere dopo 12 mesi a un ritorno del 75% della normale circolazione. Hoffmeister ha anche osservato l'insorgenza di possibili complicazioni in pazienti sottoposti a estrazioni post-terapia radiante nei primi 12 mesi dall'inizio della terapia [29]. I suoi risultati dimostrano che la maggior parte dei problemi insorgono quando l'estrazione viene eseguita tra i 3 e i 9 mesi dall'inizio della terapia radiante, e tutti i 13 denti estratti in questo periodo hanno causato una complicazione (100% dei casi) [29]. Se le estrazioni vengono

eseguite dopo 12 mesi o più, i problemi si presentano solo nel 50% dei casi[29]. Egli conclude quindi che si osserva rivascolarizzazione dei tessuti nel campo irradiato e che le estrazioni dovrebbero essere effettuate prima che i tessuti siano compromessi (quindi prima del quarto mese di terapia) o nei primi mesi di ripresa post-terapia radiante[29]. Egli sottolinea che le estrazioni dovrebbero essere possibilmente eseguite prima della terapia[29]. Nello studio della UCLA è stato osservato che 8 delle 13 osteonecrosi osservate si sono risolte con antibiotici, mentre per le altre 5 è stata necessaria una resezione completa della mandibola [46]. In questo studio sembra non esserci una correlazione tra osteonecrosi e tempo passato tra termine della terapia ed estrazione del dente [21].

In pazienti trattati esclusivamente con terapia radiante esterna, su 40 estrazioni post-terapia si sono verificate 11 esposizioni ossee. Di queste, sei si sono riepitelizzate, mentre le altre 5 sono progressivamente peggiorate e hanno poi portato a una resezione della parte interessata per controllare l'infezione [20, 21]. Per quanto riguarda le esposizioni ossee nella mandibola, 5 sono state osservate in sito di estrazione di molare (2 resezioni), 4 si sono sviluppate a livello dei premolari (3 resezioni) e 2 a livello del sito di estrazione di denti anteriori (nessuna resezione). Nella mandibola, sembrerebbe non esserci differenza tra siti dove è stato estratto un singolo dente e siti dove sono state eseguite estrazioni multiple; bisogna però notare che 6 delle 7 esposizioni ossee avvenute in siti di estrazioni multiple sono peggiorate progressivamente fino a portare alla resezione di grandi parti della mandibola.

In pazienti con la sola terapia radiante esterna, il volume del corpo mandibolare che si trova nel campo di irradiazione ha un impatto significativo sul rischio di esposizione ossea in seguito a estrazioni post-terapia. Quando più del 75% del corpo della mandibola si trova nel campo di irradiazione, il rischio di osteonecrosi è del 38%.

Marx ha condotto uno studio per controllare l'influenza dell'ossigeno iperbarico sulla guarigione [38]. Ha suddiviso i pazienti in due gruppi di 37 soggetti l'uno, tutti sottoposti a estrazioni di denti

mandibolari. Egli conclude che nel caso in cui sia inevitabile eseguire una estrazione post-terapia radiante, l'ossigeno iperbarico può notevolmente ridurre il rischio di osteonecrosi [36]. L'impiego dell'ossigeno iperbarico ha, tuttavia, dimostrato dei benefici limitati e il suo utilizzo presenta dei costi elevati. L'impiego dell'ossigeno iperbarico andrà valutato a seconda del caso clinico, considerando che alcune situazioni si risolvono con il solo trattamento conservativo (terapia antibiotica, pulizia chirurgica del sito senza resezione, limitata alla rimozione dell'osso necrotico e dei superfici infette [25].

Criteria di gestione dell'osteoradionecrosi con terapia iperbarica

Il protocollo profilattico proposto prevede 20 cicli di terapia iperbarica prima di eseguire interventi di chirurgia orale a cui seguono ulteriori 10 cicli dopo l'intervento chirurgico. Il ciclo di terapia iperbarica prevede una compressione e una decompressione al giorno, per 5 giorni alla settimana.

Il paziente con osteoradionecrosi segue la stadiazione terapeutica indicata di seguito [51] (<http://www.hyperbaricmedicine.org/osteoradionecrosis.htm>):

- Stadio I: se dopo 30 cicli il paziente presenta un miglioramento clinico, si completa la terapia con altri 30 cicli. Se non ci sono miglioramenti si avanza allo stadio II.
- Stadio II: si esegue la sequestrectomia per via transorale e si ripetono 30 cicli. Se la guarigione progredisce senza complicazioni si eseguono 60 cicli in totale. Se la guarigione non è completa si passa allo stadio III.
- Stadio III: si pratica la resezione dell'osso necrotico con margini in osso con sanguinamento o marcati con tetracicline fluorescenti. La terapia iperbarica viene continuata fino a guarigione con chiusura delle mucose o per un totale di 60 cicli. Il paziente passa allo stadio III-R in presenza di fratture patologiche, fistole oro-cutanee, evidenza radiografica di riassorbimento del bordo inferiore della mandibola. Vengono inizialmente praticati 30 cicli.

- Stadio III-R: 10 settimane dopo la resezione, vengono eseguiti 20 cicli addizionali, con ricostruzione con innesto osseo per via transcutanea.

Valutazione del rischio

i. rischio ridotto

a. paziente a dose bassa (inferiore a 5500 cGy)

- mantenimento ottima igiene professionale e domiciliare
- possibilità di eseguire terapie non traumatiche
- possibilità di estrazioni da eseguire nel modo più atraumatico possibile

b. paziente in attesa di radioterapia

- misure preventive di bonifica dentaria

ii. rischio moderato (paziente a dose intermedia, tra 5500 e 6500 cGy)

- mantenimento ottima igiene professionale e domiciliare
- attenta considerazione dei fattori individuali
- terapia canalare ogni volta sia praticabile
- se necessaria estrazione valutare l'uso o meno dell'ossigeno iperbarico

iii. rischio elevato (paziente a dose elevata, superiore a 6500 cGy)

- mantenimento ottima igiene professionale e domiciliare
- terapia canalare
- amputazione delle corone dentarie a livello dell'attacco epiteliale (riduzione delle tasche parodontali ed esposizioni delle formazioni)
- mantenimento dell'integrità della mucosa
- utilizzo di ossigeno iperbarico

Gestione odontoiatrica del paziente in attesa di radioterapia

I meccanismi patogenetici che condizionano la gestione odontoiatrica del paziente in attesa di radioterapia, ovvero i criteri di pianificazione della bonifica del cavo orale sono molteplici. La maggior

parte dei pazienti che hanno sviluppato osteoradionecrosi è costituita da pazienti ai quali non è stata effettuata una attenta analisi dentale e parodontale pre-radioterapia.

Molte sono le domande alle quali si deve rispondere riguardo al paziente dentato prima dell'inizio della radioterapia. Quali denti devono essere estratti? Come devono essere estratti? Quanto bisogna aspettare prima di iniziare la radioterapia dopo le estrazioni dentarie? Come avviene il mantenimento della dentatura residua durante e dopo la radioterapia?

In letteratura emergono diverse opinioni. Alcuni raccomandano la completa estrazione di tutti gli elementi dentari, altri solamente gli elementi dentari nel campo di radiazione. Secondo la Scuola di Torino e UCLA (University of California, Los Angeles), diversi fattori devono essere presi in considerazione nella valutazione clinica delle estrazioni pre-radioterapia, non in ultimo il confronto con il radioterapista.

I seguenti fattori dovrebbero essere considerati prima di decidere quali denti devono essere estratti o mantenuti [20, 21, 52]:

i. *Condizioni della dentatura residua*

Il ruolo principale dell'odontoiatria deve essere quello di portare la dentatura in ottime condizioni. Tutti i denti con una prognosi dubbia devono essere estratti prima dell'inizio della radioterapia: denti con carie destruenti, infezioni periapicali e significative lesioni parodontali. Lo stato parodontale del paziente è il fattore più importante. In caso di significativo danno parodontale, una bonifica dentale è consigliata in quanto il mantenimento risulta essere molto difficoltoso. Elementi dentari con coinvolgimento delle forcazioni nel campo di radiazione devono essere rimossi [21, 28, 42, 52].

ii. *Motivazione del paziente al mantenimento all'igiene orale e dentale*

Nella valutazione del cavo orale del paziente l'attenzione da parte sua all'igiene orale è senza dubbio il fattore più importante. Dopo il trattamento radioterapico la presenza di iposcialia o di

xerostomia rende l'igiene orale più difficoltosa. La cooperazione del paziente all'igiene orale è importante per diminuire il rischio di complicazioni. È indubbio che con una pessima igiene orale all'esame obiettivo iniziale le estrazioni siano da considerare inevitabili.

iii. *Urgenza del trattamento*

A volte la stadiazione del tumore (crescita veloce della neoplasia) preclude ogni trattamento dentale (estrazioni), in quanto la guarigione post-estrattiva procrastinerebbe l'inizio della radioterapia. Il dentista, il radioterapista e il paziente devono accettare la possibilità di complicanze che si possono sviluppare durante la radioterapia.

iv. *Modalità di radioterapia*

Il tumore può essere radiotrattato sia usando una sorgente esterna sia mediante brachiterapia. La radiazione esterna prevede che il fascio attraversi per raggiungere il tumore diverse strutture, quali: ghiandole salivari, parodonto, osso, le quali possono essere danneggiate. Di conseguenza particolare attenzione nella valutazione della dentatura residua va posta nell'uso della radioterapia con sorgente esterna. L'utilizzo della tecnica IMRT presenta un aumento del volume di tessuto sano esposto rispetto ai trattamenti a sorgente esterna convenzionali. Ad esempio nella radioterapia della base della lingua, l'IMRT riduce la dose alla ghiandola parotide, ma la regione mentoniera, fuori dal campo di irradiazione nella radioterapia convenzionale, riceve una dose di radiazioni. Il rischio di osteoradionecrosi in questo caso non sembra essere aumentato rispetto la terapia convenzionale, ma deve essere tenuto presente [51]. Usando invece la brachiterapia, in cui la sorgente è in vicinanza del tumore, gli effetti collaterali sui tessuti circostanti sono minori [34, 40]. L'estrazione di denti in periferia della sede dove è posizionato l'impianto radioattivo non crea problemi di osteonecrosi.

v. *Campi di radiazione*

Il rischio di carie o di osteonecrosi dipende dal campo di radia-

zione, quindi è importante considerare il campo di radiazione nella valutazione dentale pre-radioterapia. Ad esempio lesioni situate nella regione nasofaringea e nella parte posteriore nel palato molle nelle quali il campo di radiazione include entrambe le ghiandole parotidi, il rischio di carie post-radioterapia è altissimo, dovuto alla xerostomia che ne risulta. L'esperienza clinica e la letteratura rivelano la bassa incidenza di osteoradionecrosi in questo gruppo di pazienti [35]. In lesioni situate al bordo laterale della lingua e al pavimento della bocca il campo di radiazione è differente. In queste lesioni il campo di radiazione comprende l'intero corpo della mandibola, ma la parte superiore di entrambe le ghiandole parotidi sono risparmiate. In questo caso le carie non sono il problema principale, ma l'incidenza di osteoradionecrosi è altissima [20].

vi. *Mandibola verso mascellare*

La maggior parte delle osteoradionecrosi avvengono nella mandibola [18, 26]. L'osteoradionecrosi del mascellare è rara, e un approccio conservativo riguardo all'estrazione dei denti del mascellare sembra essere giustificato. L'estrazione dei denti mascellari anche nel campo di radiazione possono essere effettuate con un minimo rischio di osteoradionecrosi. Differente situazione esiste a livello mandibolare dove l'esposizione di osso e la conseguente infezione possono portare a una perdita significativa del segmento osseo mandibolare [53]. Di conseguenza la gestione dentale pre-radioterapia deve essere molto accurata. Particolare attenzione deve essere rivolta ai denti molari mandibolari quando essi sono situati nel campo di radiazione, in quanto è comune sede di osteoradionecrosi [21, 23, 47].

vii. *Prognosi del tumore*

La prognosi del tumore può essere il fattore predominante per i pazienti in cui il trattamento palliativo gioca un ruolo di primaria importanza nel diminuire la sintomatologia algica. Denti con patologia asintomatica che di norma sono estratti in pazienti con una buona prognosi possono essere non estratti in un paziente terminale.

La strategia per la gestione odontoiatrica in relazione alla radioterapia del distretto testa-collo riconosce tre momenti: prima della radioterapia, durante la radioterapia, dopo la radioterapia.

i. *Prima della radioterapia*

La diagnosi del tumore di cui è affetto il paziente, la prognosi e la radioterapia proposta devono essere conosciute dall'odontoiatra attraverso l'anamnesi, la documentazione clinica e mediante il consulto con il radioterapista. L'esame obiettivo orale deve essere approfondito coinvolgendo tutte le strutture anatomiche (mucose, denti, articolazione temporo-mandibolare) con particolare attenzione a quelle giacenti nel campo di radiazione. L'esecuzione di esami radiografici è essenziale per stabilire con precisione la prognosi di alcuni denti e per evidenziare patologie asintomatiche. La presenza di patologie delle mucose e la valutazione della funzionalità delle ghiandole salivari sono imprescindibile, in quanto il 100% dei pazienti radiotrattati presenta complicazioni orali (mucositi, dolore infezioni, disfunzione delle ghiandole salivari e alterazioni del gusto) [51]. Lo scopo del trattamento odontoiatrico pre-radioterapico è l'eliminazione delle patologie orali che potrebbero causare problemi durante la radioterapia, l'eliminazione di foci che potrebbero causare osteoradionecrosi, e stabilire dei protocolli di mantenimento della salute orale. Persistendo il rischio osteoradionecrosi nel tempo tutti i denti nei campi di radiazione con prognosi dubbia devono essere estratti prima della radioterapia [51, 54, 55]:

- denti con carie penetranti con coinvolgimento pulpare;
- presenza di lesioni periapicali;
- parodontopatia avanzata in presenza di sondaggio >5mm, specialmente con perdita ossea, mobilità e coinvolgimento della forcazione;
- residui radicolari non in inclusione ossea o con lesioni osteolitiche;
- denti in seminclusione mucosa, soprattutto se in comunicazione con il cavo orale;

- denti vicini al tumore.

Attenzione particolare richiedono i pazienti che presentano scarse condizioni di igiene orale; la motivazione e il mantenimento dell'igiene orale vanno intensificati in quanto sono fondamentale per la riduzione dell'incidenza di complicazioni future. Maschere per applicazioni topiche di fluoro possono essere confezionate in questa fase e devono essere utilizzate permanentemente. I pazienti devono essere istruiti all'igiene orale, con metodiche personalizzate in quei pazienti che hanno subito un intervento chirurgico o presentano una limitazione nell'apertura della bocca [17]. Il dentista deve consultare il radioterapista per odontoiatrico dovrebbe essere evitato durante la radioterapia, programmando le manovre chirurgiche almeno 14-21 giorni prima dalla radioterapia. Quando la necessità di eseguire la radioterapia non consente di rispettare una attesa di 14 giorni, il trattamento dovrà essere rimandato a dopo la fine della radioterapia [37, 51].

ii. *Durante la radioterapia*

Le complicazioni orali aumentano progressivamente con il trascorrere delle settimane di trattamento radioterapico. La mucosite e le infezioni devono essere trattate precocemente per alleviare il dolore ed evitare di dover interrompere la radioterapia per consentire la guarigione della mucose. Il trattamento prevede un'igiene orale scrupolosa, il mantenimento della lubrificazione delle mucose e l'uso di anestetici topici e antinfiammatori [51] (<http://www.cancer.gov>). Il trisma è una complicanza della radioterapia, ma la limitazione funzionale dell'apertura della bocca può essere aggravata da certi interventi chirurgici. L'esecuzione di esercizi di apertura e chiusura (20 volte 3 volte al giorno) consente di prevenire o ridurre la severità del trisma, e deve essere continuato anche dopo la radioterapia [17]. Il trisma riduce la possibilità di cura del cavo orale, l'esecuzione delle manovre di igiene, la masticazione e la fonazione.

iii. *Dopo la radioterapia*

Alla fine della radioterapia molti dei danni iatrogeni vanno in-

contro a miglioramento, ma alcuni possono persistere per mesi o essere permanenti. Il paziente deve essere richiamato ogni 3 mesi dopo la radioterapia. La gestione della mucosite e della xerostomia continua con la motivazione e il mantenimento dell'igiene orale, le applicazioni di fluoro e di sostituti salivari, scialoghi, e la prescrizione di una dieta non cariogenica. La mucosite, la xerostomia, l'ipogeusia possono causare difficoltà nell'alimentazione per perdita di appetito e dolore. La situazione può essere complicata dagli esiti di interventi chirurgici e dalla chemioterapia con situazioni severe caratterizzate da difficoltà alla deglutizione, nausea e vomito. I pazienti possono perdere peso rapidamente, disidratarsi, presentare stomatiti e infezioni orali. Il sostegno nutrizionale e l'assistenza da parte di logopedisti deve essere affiancata al controllo delle complicanze orali consentendo al paziente di non aggravare la sua situazione sistemica e mantenendo una qualità della vita buona (<http://www.cancer.gov>). La necessità di cure odontoiatriche dopo la radioterapia deve tenere conto del rischio di osteoradionecrosi e ci si deve attenere alle seguenti raccomandazioni terapeutiche. La letteratura scientifica e l'esperienza clinica, ritengono che il miglior indicatore di rischio sia la dose irradiata all'osso nella zona dalla quale devono essere estratti i denti. Pertanto si ritiene opportuno dividere i pazienti in 3 categorie: pazienti ad alta dose (la dose ha interessato l'osso a più di 6500 cGy), pazienti a dose intermedia (tra 5500 e 6500 cGy) e pazienti a bassa dose (sotto i 5500 cGy). Nella maggior parte dei pazienti ad alta dose la soluzione migliore è la terapia canalare, dal momento che elimina il rischio dell'estrazione ed evita l'utilizzo dell'ossigeno iperbarico [46]. Questa terapia permette al medico di amputare le corone del dente appena sopra all'attacco epiteliale, riducendo così la profondità delle tasche paradontali ed esponendo le formazioni per facilitare le procedure di igiene orale. Importante è mantenere l'integrità della mucosa, mentre se questa venisse perforata o danneggiata aumenterebbe il rischio di osteonecrosi. In pa-

zienti a bassa dose (ad esempio trattati per linfoni di Hodgkin e non-Hodgkin) il rischio di necrosi ossea secondaria a estrazioni post-radiazione è minimo. I denti dovrebbero comunque essere rimossi in modo atraumatico con esposizione minima dell'osso. Nei pazienti a dose intermedia, assumono particolare importanza i fattori individuali, come il volume di mandibola che si trova nel campo, l'esecuzione di dissezioni radicali del collo dallo stesso lato dell'estrazione, segni clinici di atrofia delle mucose indotta da terapia radiante (cicatrici e telangectasia), alterato aspetto radiografico della mandibola. La terapia endodontica dovrebbe essere la prima scelta, ma nel caso questa fosse impraticabile e l'estrazione inevitabile, l'unico punto da discutere è l'uso dell'ossigeno iperbarico [19]. Non sembra esserci rivascolarizzazione significativa dell'osso, dato contrastante con lo studio di Hofmeister. A dosi superiori a 6500 cGy non c'è correlazione tra tempo passato dal termine della cura radiante e necrosi indotta da estrazione. Altri fattori che influenzano la vascolarizzazione locale potrebbero essere importanti, come ad esempio dissezioni radicali nel collo, dal momento che l'arteria mascellare e le sue branche facciali vengono spesso danneggiate. Questi vasi, in particolare le branche cervicali, irrorano la mucosa ed il periostio della mandibola. Il discorso sembra essere diverso per la mascella dal momento che la vascolarizzazione è diversa e il rischio di osteonecrosi è quindi assai minore. Anche nei casi in cui avvenga una esposizione ossea prolungata, i danni sono minori; le estrazioni del mascellare devono poi essere dirette verso soluzioni protesiche anziché verso il bisogno di guarigione primaria. Le terapie odontoiatriche devono seguire dei piani di trattamento e delle procedure operative contenendo il rischio di osteonecrosi e nel rispetto dei tessuti orali, i quali presentano una maggiore fragilità, adattandoli alle richieste riabilitative del paziente.

Terapia chirurgica [56-94]

La terapia chirurgica delle neoplasie del cavo orale prevede la rese-

zione del tumore primitivo eventualmente associata all'asportazione delle metastasi linfatiche laterocervicali e rappresenta, allo stato attuale, la risposta terapeutica più efficace, soprattutto se ben coordinata nell'ambito di protocolli multimodali.

La chirurgia resettiva, impiegata come terapia di scelta sia nelle lesioni precoci che nei casi più avanzati, è gravata dal problema della mutilazione imposta al paziente dall'atto chirurgico. La perdita di funzione conseguente alla resezione della neoplasia rende ragione del favore incontrato da opzioni non chirurgiche, utilizzate quali alternative alla chirurgia quando i risultati in termini di sopravvivenza siano simili. In tal senso la radioterapia rappresenta una alternativa terapeutica curativa quanto la terapia chirurgica per le lesioni precoci, mentre per lesioni più avanzate non si dimostra altrettanto efficace.

Chirurgia del tumore primario

Il cavo orale riconosce numerose sottosedì (labbro, mucosa alveolare, fornice gengivale, palato, trigono retromolare, lingua, pelvi orale e mucosa geniena) la cui importanza è in relazione con la specificità e la complessità funzionale di questo distretto, coinvolto nella respirazione, nella fonazione, nella masticazione, nella deglutizione, nella discriminazione gustativa. Anche la sopravvivenza sembra in qualche modo legata alla sede di insorgenza della malattia: essa risulta maggiore, in assenza di metastasi linfonodali, nei tumori del labbro, seguiti da quelli della pelvi buccale, della gengiva, dalle neoplasie linguali, della guancia e del palato duro.

Le caratteristiche anatomico-funzionali proprie del cavo orale pongono alcuni problemi specifici per il trattamento chirurgico dei tumori. Il primo problema riguarda la difficoltà di definire correttamente il margine di sicurezza oltre il quale condurre la resezione del tumore primitivo, con l'intento di ottenere un risultato oncologicamente corretto col minor sacrificio funzionale possibile. Il criterio di margine di sicurezza comunemente accettato prevede che la resezione sia condotta ad almeno 1 cm dal presunto limite della neoplasia anche

se, per il cavo orale, questo si traduce, a seconda della sede colpita, in procedure comunque molto invasive in termini di conservazione d'organo e di conservazione della funzione.

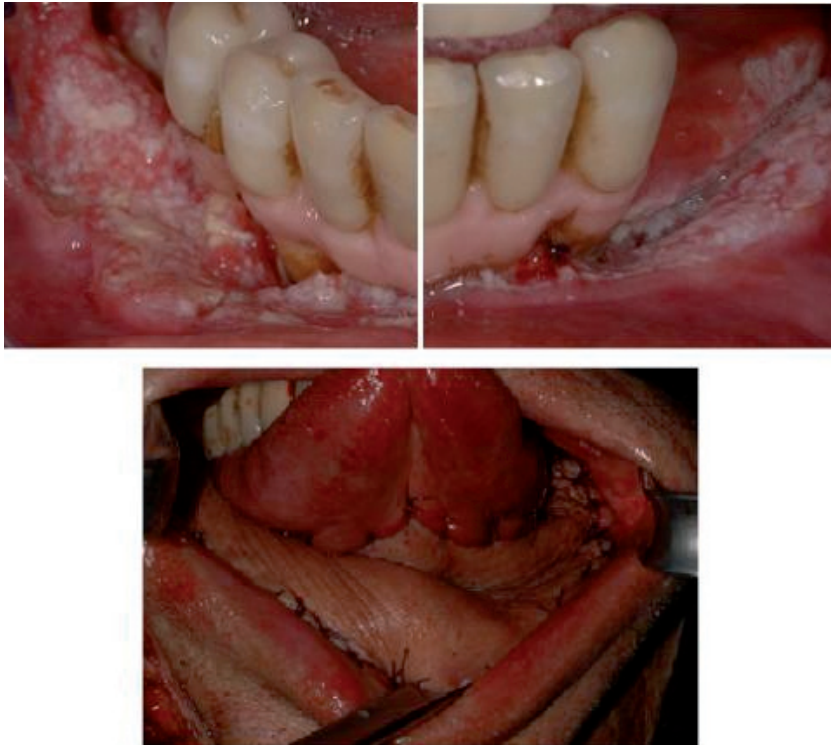


Figura 2a-c. Lesioni displastiche associate a degenerazione carcinomatosa diffusa della mucosa alveolare, del fornice e della pelvi linguale, ricostruita con lembo anteriore di coscia dopo ampia asportazione.

La rimozione completa della neoplasia rappresenta, come è ovvio, un fattore prognostico di estrema rilevanza ai fini della sopravvivenza. All'esame istologico risulta infiltrazione marginale in circa il 15% dei pazienti operati per tumore del cavo orale i quali, di conseguenza, hanno elevatissima probabilità di sviluppare una recidiva locale. Anche nel 10-30% dei casi trattati chirurgicamente e con margini

di resezione risultati indenni da infiltrazione neoplastica all'esame istologico, si osserva una recidiva locale. Questo può dipendere dal fatto che l'infiltrazione neoplastica marginale residua possa sfuggire all'esame istologico o che cellule precancerose diffuse nell'ambito della mucosa possano procedere successivamente verso la cancerizzazione. È per evitare questo rischio che attualmente vengono studiate procedure per la valutazione intraoperatoria dei margini di resezione utilizzando varie metodiche, fra le quali ricordiamo l'applicazione del blu di toluidina, l'utilizzazione di fenomeni di luminescenza tissutale chemioindotta, l'analisi dell'autofluorescenza tissutale della mucosa sotto stimolazione luminosa a determinate lunghezze d'onda o l'analisi di markers molecolari.

Altra ipotesi da considerare è quella relativa al concetto di resezione "oncologicamente corretta".

È possibile che un criterio generico di distanza di sicurezza dal margine del tumore non sia sempre appropriato, che le regole che devono guidare il chirurgo nella resezione siano differenti e che vadano definite tenendo conto di criteri anatomici, funzionali, di organizzazione tissutale o di altre variabili.

È su queste basi che nella chirurgia resettiva per neoplasie linguali viene suggerita l'applicazione dei criteri propri della chirurgia compartimentale, già utilizzati con successo nel trattamento delle neoplasie mesenchimali degli arti. Secondo questo concetto la neoplasia si espanderebbe seguendo le vie di minor resistenza e verrebbe invece contenuta da barriere anatomiche come ad esempio fasce, setti fibrosi, periostio, osso. Sulla base delle caratteristiche anatomiche locali dovrebbe essere quindi possibile individuare le direzioni preferenziali di propagazione della neoplasia, usualmente corrispondenti a muscoli, vasi o vie nervose.

Tali strutture dovrebbero essere asportate completamente per interrompere le vie di diffusione della neoplasia. L'applicazione di questi criteri consentirebbe di effettuare resezioni più mirate ed efficaci dal punto di vista oncologico e programmabili in fase preoperatoria, poiché progettate sulla base di specifiche caratteristiche anatomiche.

È stato anche ipotizzato che le cellule tumorali possano venire guidate da informazioni posizionali legate al microambiente. In questo modo la migrazione, la sopravvivenza e la proliferazione di determinati gruppi cellulari potrebbero essere attivamente guidate da contatti tessuto-specifici e segnali molecolari, piuttosto che seguire semplicemente vie di minore resistenza. Informazioni posizionali omologhe sarebbero conservate dalle strutture anatomiche derivanti da un tessuto precursore comune durante lo sviluppo embrionario e fetale, definendo una unità morfogenetica in grado di condizionare, in fase iniziale, il diffondersi della neoplasia. Solo tardivamente nel processo di progressione tumorale, quando le cellule neoplastiche hanno acquisito capacità di migrazione e resistenza all'apoptosi, questi meccanismi legati all'unità morfogenetica ed al microambiente di origine non sarebbero più determinanti nel processo di infiltrazione neoplastica.

Secondo queste ipotesi i principi di chirurgia oncologica attualmente utilizzati andrebbero ridefiniti sulla base di criteri che tengano conto dell'origine embrionaria e della morfogenesi della sede colpita dalla neoplasia. Su queste basi i convenzionali interventi resettivi potrebbero risultare per certi versi eccessivamente demolitivi, prevedendo asportazioni di tessuti indenni da infiltrazione neoplastica, per altri versi insufficientemente radicali, non eliminando nidi neoplastici occulti.

Il secondo ordine di problemi è relativo alla necessità di ripristinare, ove possibile, la morfologia e la funzione compromesse dalla resezione chirurgica. Questo obiettivo può prevedere interventi ricostruttivi anche particolarmente sofisticati, realizzati con lembi autonomizzati con tecnica microvascolare.

A seconda delle caratteristiche e dell'entità del difetto residuo si può giungere all'utilizzazione di più lembi contemporaneamente o alla progettazione di lembi liberi "funzionalizzati", tecnica ricostruttiva post-oncologica in via di progressiva diffusione.

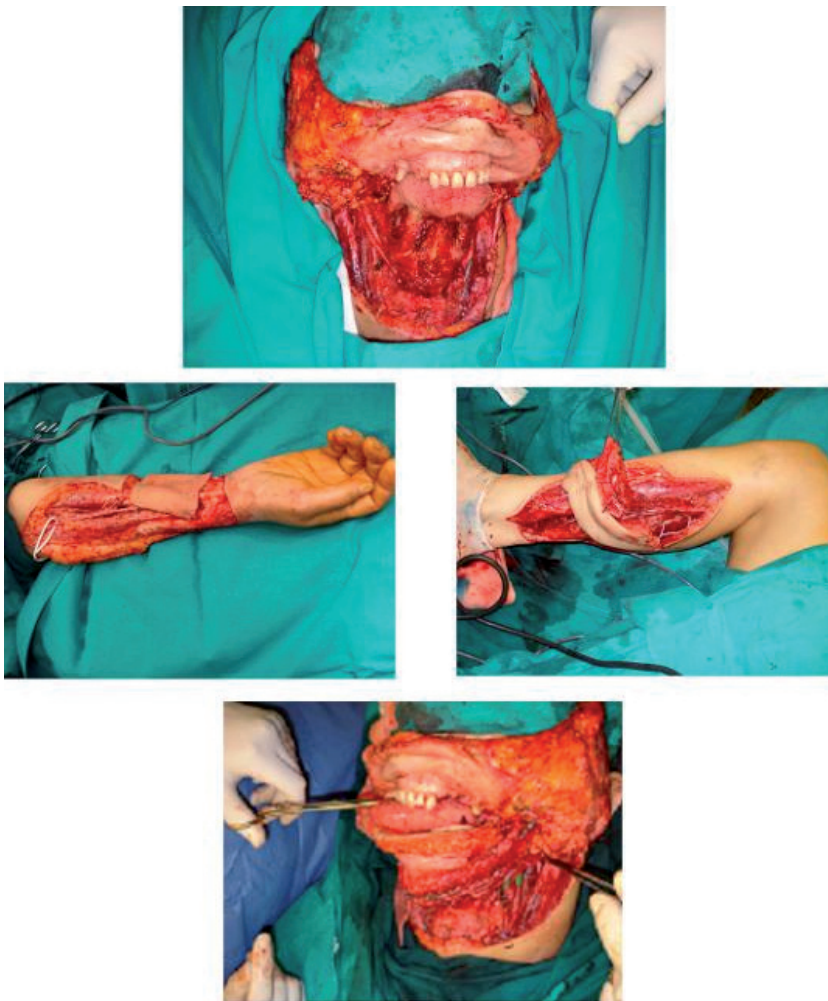


Figura 3a-d. Nelle grosse ricostruzioni possono essere utilizzati più lembi associati. In questo caso di carcinoma alveolare infiltrante la cute della regione labiomentoniera, la mandibola ed il pavimento orale, la ricostruzione mandibolare e della pelvi buccale è stata effettuata mediante lembo osteomiocutaneo di fibula, il difetto cutaneo labiomentoniero è stato ricostruito con lembo antibrachiale.

Chirurgia delle metastasi laterocervicali

La chirurgia delle metastasi linfatiche del collo prevede l'asportazione di tutte le stazioni linfonodali drenanti il cavo orale. Rispetto alla chirurgia della lesione primitiva, che si differenzia sensibilmente

in relazione alla sede ed all'estensione della neoplasia, la chirurgia delle metastasi laterocervicali prevede fondamentalmente tre tecniche chirurgiche di base: lo svuotamento latero-cervicale radicale, lo svuotamento latero-cervicale funzionale, lo svuotamento latero-cervicale selettivo.

La procedura chirurgica originariamente impiegata nel trattamento delle metastasi laterocervicali, la linfadenectomia radicale, prevede l'asportazione delle strutture linfatiche unitamente al muscolo sternocleidomastoideo, alla vena giugulare interna e ad altre strutture di rilievo anatomofunzionale, anche se non coinvolte da patologia neoplastica. La valutazione critica relativa al sacrificio, non necessario in termini oncologici, di strutture funzionalmente utili come nervo spinale, muscolo sternocleidomastoideo e vena giugulare interna ha condotto allo sviluppo di linfadenectomie maggiormente conservative.

Il criterio di conservatività è stato poi ulteriormente espanso grazie all'osservazione che il coinvolgimento metastatico delle sedi linfatiche laterocervicali tende a riguardare costantemente i medesimi gruppi di linfonodi che risultano quindi specifici per ciascun distretto anatomico. La determinazione delle vie linfatiche e dei gruppi di linfonodi pertinenti alle differenti localizzazioni anatomiche ha portato alla definizione dei "livelli" chirurgici del collo. Questa definizione anatomofunzionale ha permesso di standardizzare procedure chirurgiche efficaci, a bassa invasività ed applicabili selettivamente a seconda del distretto anatomico interessato.

Attualmente le indicazioni relative al trattamento chirurgico delle metastasi laterocervicali prevedono una sequenza di interventi specifici e ben codificati, che possono essere inseriti in protocolli multimodali con l'intento di bloccare la diffusione neoplastica attraverso le vie linfatiche.

La presenza di adenopatie fisse, multiple o di diametro superiore ai 3 cm rappresenta l'indicazione per effettuare una linfadenectomia laterocervicale radicale con l'asportazione di tutta la rete linfatica ed il sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare

interna e del nervo accessorio spinale, responsabile della motilità della spalla. In caso di necessità la linfadenectomia può essere allargata a comprendere altre strutture eventualmente coinvolte dal processo neoplastico, quali l'arteria carotide, il nervo ipoglosso, i muscoli del piano profondo del collo.

Assenza di adenopatie clinicamente apprezzabili, adenopatie inferiori a 3 cm, mobili, in numero inferiore a tre rappresentano le indicazioni alla linfadenectomia laterocervicale funzionale che consiste nella dissezione delle fasce cervicali, asportate insieme alla rete linfonodale e prevede la salvaguardia della vena giugulare interna, del muscolo sternocleidomastoideo e del nervo accessorio spinale.

A scopo preventivo, in assenza di adenopatie, l'asportazione selettiva delle stazioni linfonodali più frequentemente coinvolte dalla diffusione metastatica, che per il cavo orale corrispondono ai primi tre livelli, trova indicazione negli stadi T1-T2. Alcune osservazioni indicano che la linfadenectomia selettiva può essere impiegata anche a scopo curativo in presenza di metastasi laterocervicali se associata a radioterapia postoperatoria e che i risultati ottenuti con queste procedure sono sovrapponibili a quelli ottenuti con linfadenectomia radicale o modificata.



Figura 4. Linfadenectomia laterocervicale selettiva

La bassa invasività della procedura selettiva la rende indicata nei tumori N0 in considerazione dell'elevata incidenza di metastasi occulte, pari ad oltre il 20% dei casi, osservabili nei tumori del cavo orale. Il trattamento selettivo può trovare indicazione anche nelle lesioni con caratteristiche di microinvasività, potenzialmente in grado di metastatizzare, avendo superato la lamina basale.

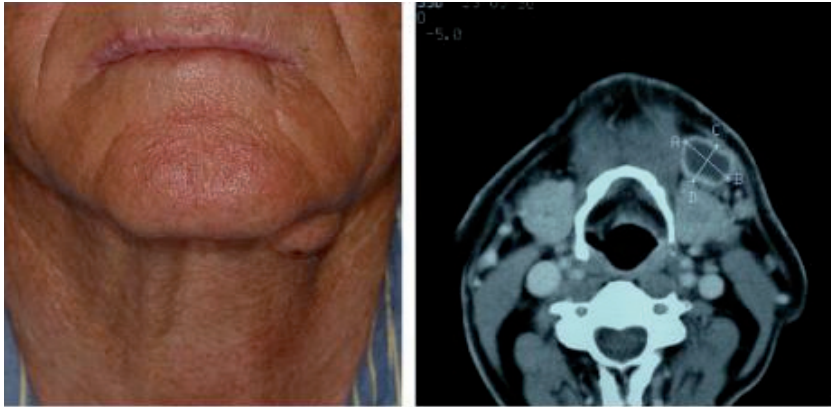


Figura 5a, b. Linfadenopatia metastatica

Sta però diffondendosi anche nell'ambito della chirurgia oncologica del cavo orale la tecnica del linfonodo sentinella, già applicata nel caso del melanoma e delle neoplasie mammarie. La biopsia del linfonodo sentinella risulterebbe una procedura valida nei casi T1-T2, con un'accuratezza dell'esame pari al 97%, ma necessita comunque di ulteriore conferma per l'applicazione clinica. Secondo alcune osservazioni, infatti, sino al 15.8% dei casi presenta un processo metastatico non sequenziale, con "skip metastases" o localizzazioni controlaterali evidenziate con linfoscintigrafia.

In merito alle modalità esecutive ed alla cronologia degli interventi sul collo i criteri di sincronità terapeutica e chirurgia en bloc sono stati analizzati criticamente, risultando meno fondamentali di quanto ritenuto sino ad oggi.

La chirurgia delle metastasi laterocervicali può infatti essere eseguita unitamente alla resezione della neoplasia, può in alternativa es-

sere sincrona ma non in continuità con la resezione della neoplasia primitiva o addirittura differita di 30-40 giorni rispetto alla resezione della neoplasia primitiva. In letteratura esistono pochi contributi in merito alla strategia terapeutica ottimale. Studi recenti hanno dimostrato che le tre modalità terapeutiche di dissezione in blocco, sincrona discontinua e differita non sembrano modificare la prognosi di pazienti con neoplasie della lingua e del pavimento orale.

Chirurgia ricostruttiva

I problemi cui deve far fronte la chirurgia ricostruttiva del cavo orale sono strettamente dipendenti dalla anatomia, dalla specializzazione e dall'organizzazione funzionale dei tessuti costituenti la sede lesa, pertanto ciascuna localizzazione presenta necessità ricostruttive specifiche. Le possibilità tecniche ricostruttive costituiscono un limite per la chirurgia resettiva, non essendo, per ovvie ragioni, proponibili per l'estremo cefalico interventi eccessivamente deturpanti.

I lembi rivascularizzati hanno rappresentato uno dei principali progressi nell'ambito della chirurgia ricostruttiva post-oncologica, dato che consentono di eseguire interventi ampiamente demolitivi senza il timore di pesanti relinqui estetici e funzionali. L'incremento delle capacità ricostruttive comporta come conseguenza anche una maggiore attenzione nell'esplorare le potenzialità tecniche concesse dai lembi liberi ed alle caratteristiche funzionali delle procedure ricostruttive. L'accresciuta sensibilità nei confronti dei dettagli riabilitativi, come ad esempio l'utilizzazione di tecniche di riabilitazione impianto-protetica del cavo orale ed il ricorso a terapie odontoiatriche preventive, volte a minimizzare le complicanze odontoiatriche legate alle terapie oncologiche, testimoniano della maggiore attenzione per il miglioramento della qualità di vita.

È addirittura possibile, nel caso di lesioni ampie, effettuare ricostruzioni con più lembi in associazione per sfruttare al meglio le caratteristiche proprie di ciascuno di essi. La ricostruzione con lembi liberi è però una terapia complessa, costosa e non priva di complicanze.

Benchè si tenda a standardizzare le opzioni chirurgiche ricostruttive, occorre tenere in debito conto le frequenti eccezioni e ricordare che non tutti i pazienti con problematiche riabilitative simili beneficiano della stessa procedura ricostruttiva.

Per tale ragione in ogni programmazione andranno valutate tutte le possibilità a nostra disposizione, dalla più semplice chiusura primaria del difetto all'utilizzazione di innesti, lembi locali e regionali, lembi liberi rivascolarizzati. Se chiusura per prima intenzione ed innesti possono essere applicati nelle lesioni di minore entità, ove non siano da temere reliquati estetici e funzionali, i lembi locoregionali si dimostrano una opzione ricostruttiva applicabile nelle lesioni di maggiori dimensioni, in particolare nei casi in cui, per diverse ragioni, non possano essere utilizzate tecniche ricostruttive basate su lembi liberi rivascolarizzati.

Fra i numerosi lembi locoregionali impiegati nella ricostruzione dell'estremo cefalico desideriamo ricordare il lembo miocutaneo di pettorale ed il lembo di muscolo temporale, ampiamente utilizzati ancora oggi per la semplicità di esecuzione, la versatilità, la elevata vitalità e le caratteristiche dei tessuti trasferiti.

Il lembo di pettorale è stato diffusamente utilizzato dopo che Arian e Cuono ne hanno illustrato le potenzialità come strumento per la ricostruzione post-oncologica dell'estremo cefalico. La versatilità e la vitalità del lembo miocutaneo di pettorale, unitamente alla lunghezza del peduncolo vascolare ed alla semplicità di esecuzione sono i principali motivi per i quali questo lembo è così sovente utilizzato, trovando indicazione elettiva soprattutto nella ricostruzione del terzo inferiore della faccia.

Altro lembo particolarmente utile, versatile e di semplice realizzazione è il lembo di muscolo temporale, ideale per le ricostruzioni del terzo medio facciale, che trova particolare indicazione nella ricostruzione del palato e del pavimento orbitario dopo resezione del mascellare.

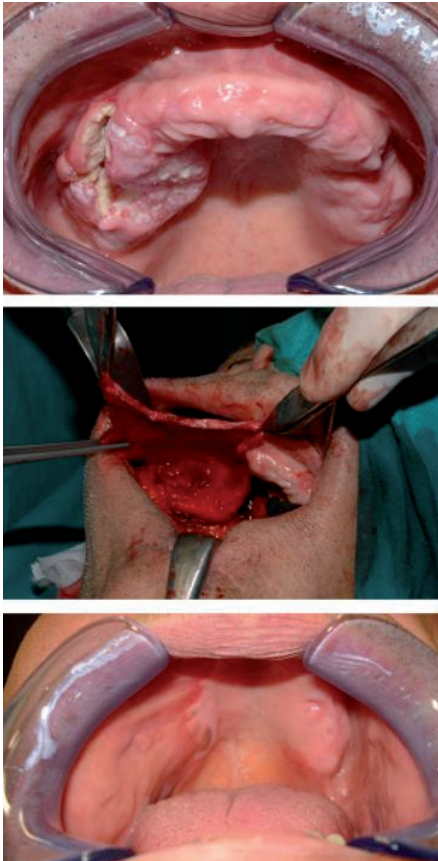


Figura 6a-c. Ricostruzione mascellare mediante lembo di temporale

Lembi liberi

i. Lembo radiale o antibrachiale

Il lembo radiale è uno dei lembi fascio-cutanei maggiormente utilizzati nella fase ricostruttiva post-oncologica del distretto cervico-facciale. Il lembo radiale è fornito di un lungo peduncolo vascolare che può raggiungere i 18-20 cm, si basa sull'arteria radiale e le vene concomitanti ed in qualche caso viene utilizzata anche la vena cefalica. Al prelievo può essere associato anche un peduncolo nervoso comprendente i nervi cutanei laterali o mediali ed un segmento osseo di dimensioni non superiori ai 10 cm di lunghezza per uno spessore massimo pari a un terzo del-

le dimensioni trasversali. Il lembo radiale caratterizzato da cute sottile fornisce un eccellente rivestimento per la ricostruzione della cavità orale e del faringe.

Gli svantaggi nell'impiego di questo lembo sono legati soprattutto alla morbilità del sito donatore. In caso di non perfetta funzionalità dell'arteria ulnare si possono avere fenomeni di ipoperfusione fino alla totale ischemia della mano e per tale motivo è sempre preferibile scegliere l'arto non dominante.

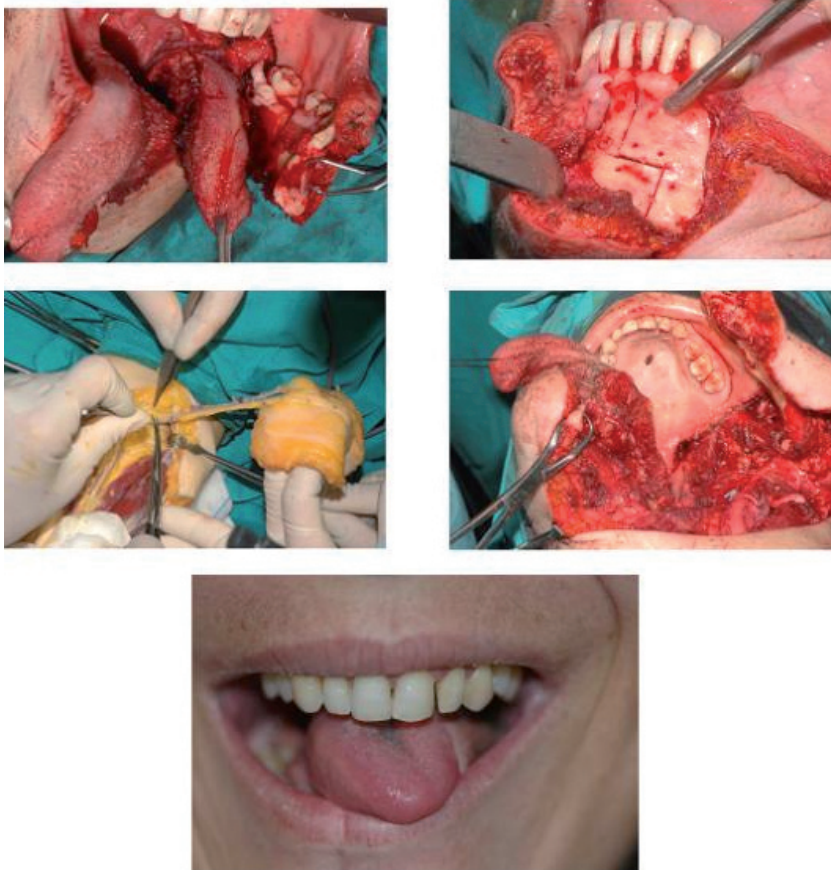


Figura 7a-e. Amiglossectomia con accesso trans-mandibolare (a, b). Allestimento di lembo antibrachiale per la ricostruzione del difetto intraorale (c, d). Risultato postoperatorio (e).

ii. *Lembo anterolaterale di coscia*

Descritto per la prima volta nel 1983 da Baek è un lembo fasciale o fascio cutaneo irrorato dalle arterie perforanti che dall'arteria femorale profonda si estendono verso la cute [83]. La variante descritta da Song nel 1984, attualmente maggiormente utilizzata, prevede la realizzazione di un lembo fasciomiotocutaneo irrorato dalle arterie perforanti originatesi dal ramo laterale circonflesso dell'arteria femorale e dalle vene concomitanti [84]. La peculiarità del lembo è dovuta alla grandezza della cute che può essere prelevata, infatti in letteratura sono descritti lembi di dimensioni superiori ai 200 cm² con estensioni superficiali fino a 10 x 20cm. Il lembo può essere funzionalizzato se fornito di apporto sensoriale mediante l'associazione al peduncolo vascolare del nervo femorale cutaneo laterale. Il peduncolo vascolare può essere lungo tra i 7 ed i 15 cm mentre il diametro dell'arteria e della vena è tra i 2 ed i 4 mm. Il sito donatore generalmente può essere chiuso per prima intenzione, con minima perdita funzionale.

Nei pazienti obesi, in particolare nelle donne, questi lembi possono essere molto voluminosi, inoltre vi è elevata incidenza di varianti anatomiche del peduncolo.



Figura 8a-e. Carcinoma squamocellulare della lingua infiltrante la pelvi buccale (a). Ricostruzione mediante lembo anteriore di coscia (b, c). Risultato postoperatorio (d, e).

iii. *Lembo libero di muscolo retto addominale*

Il lembo di muscolo retto addominale è estremamente versatile ed è utilizzato per la ricostruzione di estesi deficit dei tessuti molli nella testa e collo, trovando impiego anche nelle ricostruzioni della base cranica e del cuoio capelluto. Può essere prelevato come semplice lembo muscolare o come lembo muscolocutaneo.

Il peduncolo vascolare corrisponde alle arterie epigastriche superiore ed inferiore che giungono ad irrorare anche la pelle attraverso arterie perforanti, le quali sono rappresentate in gran numero e questa caratteristica anatomica consente al lembo di poter essere utilizzato anche per ricostruire deficit tissutali complessi. Il peduncolo vascolare di 8-10 cm di lunghezza, è costituito da vasi di grandi dimensioni (3-4 mm) e normalmente non presenta varianti anatomiche. L'abbondante pannicolo adiposo può creare qualche difficoltà nell'utilizzazione del tessuto cutaneo e vi è il rischio di ernie addominali o laparoceli post operatori.

iv. *Lembo libero di fibula*

Descritto nel 1979 da Taylor [95] è stato utilizzato per la prima volta per la ricostruzione della mandibola nel 1987. La tecnica è stata poi migliorata da Hidalgo nel 1989[90].

Il lembo libero di fibula può essere osseo o osteomiocutaneo a seconda delle esigenze ricostruttive. L'apporto vascolare è fornito dall'arteria peroneale che generalmente ha un diametro compreso fra gli 1,5 ed i 4 mm e dalle due vene comitanti. L'arteria peroneale fornisce supporto vascolare sia per via endostale che per via periostale. Questa caratteristica permette la ricostruzione della mandibola con le curvature caratteristiche senza rischiare di compromettere l'apporto vascolare.

Il peduncolo vascolare è corto ma può essere allungato anastomizzando la parte prossimale ed utilizzando il perone distale. Il lembo può essere funzionalizzato comprendendo nel prelievo il

nervo surale. La lunghezza, lo spessore e la consistenza dell'osso risultano particolarmente vantaggiosi nella ricostruzione dei mascellari e consentono l'applicazione di impianti osteointegrati. Il rischio di deficit vascolari postoperatori a carico dell'arto inferiore si può verificare nel 10% dei casi in cui l'arteria peroneale rappresenta l'asse dominante. Per tale ragione lo studio preoperatorio del pattern vascolare degli arti inferiori è indispensabile nei pazienti candidati al lembo libero di fibula.

La cute prelevabile con il lembo presenta dimensioni contenute e, per tale ragione, nella ricostruzione di estese perdite di tessuto può essere necessario ricorrere ad altri siti donatori.

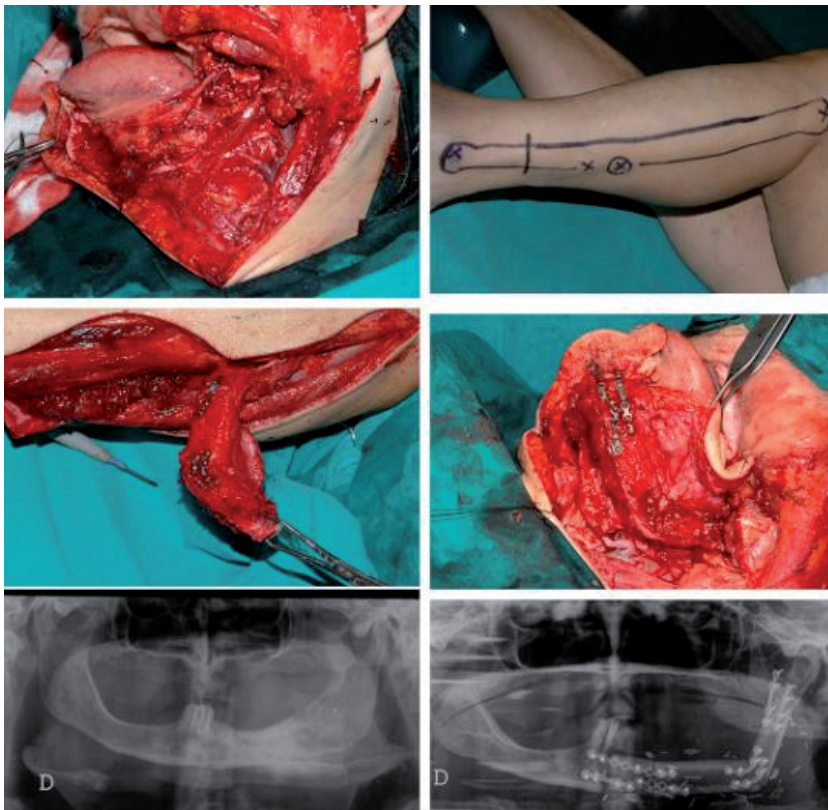


Figura 9a-f. Ricostruzione emimandibolare sinistra mediante lembo osteomiocutaneo di fibula (a, b). Prelievo, modellazione e trasferimento del lembo nel sito accettare (c, d). Radiografia ortopantomica pre e postoperatoria (e, f).

v. *Lembo libero di cresta iliaca*

Il lembo libero di cresta iliaca, basato sull'arteria circonflessa iliaca profonda, viene normalmente utilizzato come lembo osteomiocutaneo per la ricostruzione dei mascellari. I vantaggi di questo lembo sono legati alle caratteristiche proprie della cresta iliaca, la quale presenta grossa quantità di tessuto osseo, morfologia particolarmente adatta alla ricostruzione dei mascellari e può fornire supporto ad impianti osteointegrati.

È necessario mantenere integro il periostio per non precludere l'apporto vascolare. Non vi sono infatti molte arterie perforanti fra osso e cute, la quale è scarsamente mobile e spesso in rapporto con una quantità elevata di adipe sottocutaneo. Il prelievo può essere complicato da dolore post operatorio con deambulazione limitata per lungo tempo, rischio di lesioni all'intestino ed al peritoneo ed infine rischio di ernie o laparoceli.



Figura 10a-f. Deficit postoncologico dentobasale a carico del mascellare sinistro (a, b). Ricostruzione alveolare mediante lembo osteomiofasciale di fibula (c, d). Riabilitazione implantoprotesica al termine della ricostruzione del mascellare (e, f).

vi. Lembo libero di digiuno

Descritto nel 1959 da Seidenberg ed utilizzato nella ricostruzione di un caso di cancro faringoesofageo, il lembo di digiuno è stato il primo lembo libero utilizzato a scopo ricostruttivo, divenendo la procedura ricostruttiva di scelta nella ricostruzione del faringe e dell'esofago[93]. L'apporto vascolare deriva da rami dell'arteria mesenterica superiore che entrano nella parete intestinale dopo essersi anastomizzati fra loro come "vasa recta". Il drenaggio venoso è assicurato da vene comitanti che accompagnano il decorso delle arterie fino a giungere nella vena mesenterica superiore. Il lembo è particolarmente adatto alla ricostruzione delle mucose grazie all'estrema sottigliezza ed alla adattabilità, ma presenta un peduncolo vascolare relativamente corto, richiede una equipe per la resezione addominale e si ricorda la possibilità di complicanze come ernie o laparoceli post-operatori.

Riabilitazioni maxillo-facciali: considerazioni protesiche [96-101]

La riabilitazione di pazienti sottoposti ad interventi chirurgici per la rimozione di tumori nella regione del mascellare può incontrare notevoli difficoltà. Infatti, in questi casi, la quantità di tessuto affetta è tale da comprendere aree di notevole estensione compromettendo funzionalità come la fonazione, la deglutizione e la masticazione.

I metodi di resezione del tumore comprendono la sua rimozione lungo i margini del tessuto sano. Nel caso in cui il tumore invada il periostio e l'osso, i margini devono essere controllati attentamente tramite sezioni istologiche. Il bisogno di follow-up e di osservare i margini del difetto è un argomento molto importante in favore della riabilitazione protesica.

Modifiche chirurgiche incorrono nel miglioramento della prognosi protesica, l'interazione tra chirurghi e protesisti è necessaria se si vuole raggiungere l'ottimale livello di riabilitazione protesica nei confronti di pazienti con difetti mascellari.

Grazie all'ausilio di studi radiografici pre-chirurgici (CT-MRI) si fa

in modo che l'estensione al di fuori dei margini del tumore sia molto accurata. Significative porzioni del mascellare, in particolare segmenti del premaxillare sul lato del tumore, possono spesso essere identificate come libere da malattia. Inoltre la chirurgia influenza la tolleranza e la ritenzione di un corpo protesico chiamato "otturatore", grazie a questo dispositivo verranno ottenuti dei vantaggi funzionali e conservativi altrimenti non raggiungibili. La ritenzione del corpo protesico è molto importante, i denti facenti parte della dentatura residua, offrono un valido sostegno e vengono utilizzati dal protesista per aumentare la ritenzione della protesi. È molto importante che la porzione rimanente del palato molle garantisca la chiusura velo faringea, altrimenti la fonazione e la deglutizione verrebbero compromessi.

Riabilitazione protesica

Se il difetto viene restaurato protesicamente, il protesista può esaminare a fondo il paziente, prendendo un'impronta utile allo sviluppo di modelli diagnostici utilizzati al fine di realizzare il corpo protesico.

La terapia protesica per pazienti con difetti chirurgici della mascella può essere divisa in tre fasi di trattamento, con ogni fase otteniamo differenti obiettivi. La prima fase viene definita come posizionamento dell'otturatore protesico al momento dell'intervento chirurgico. L'obiettivo primario è ripristinare e mantenere la funzione orale. La seconda fase del trattamento protesico post-chirurgico è di fornire il paziente di una protesi confortevole e funzionale, finché il processo di guarigione non sarà completato. La terza fase, si otterrà dopo circa 3-6 mesi, tempo necessario dal trattamento chirurgico per la guarigione e la stabilità dimensionale della zona dell'intervento. Questo permette la costruzione di una protesi definitiva.

Otturatori chirurgici

Gli otturatori protesici chirurgici, vengono costruiti con materiali tipo: spugne, guttaperca, bulbi gonfiabili. Si preferisce l'uso di una

resina acrilica per protesi. Questo manufatto inizialmente è limitato al restauro dell'integrità del palato ed alla riproduzione dei suoi contorni. Il difetto viene riempito con un impacco chirurgico, al fine di mantenere l'innesto cutaneo.

Gli otturatori chirurgici immediati sono molto adatti in pazienti dentati, che richiedono una parziale o totale maxillectomia, in quanto i denti rimanenti possono essere usati per mantenere la protesi in posizione.

Il loro uso ne fa conseguire i seguenti vantaggi:

- la protesi fornisce una matrice sulla quale viene posizionato l'impacco chirurgico. L'otturatore fa sì che tale impacco si mantenga nella zona di chiusura della ferita;
- la protesi riduce la contaminazione orale della ferita durante l'immediato periodo post-chirurgico, proteggendo la zona dell'intervento dall'ispezione che avrebbe la lingua lungo la superficie;
- la protesi permette al paziente di parlare efficacemente nel periodo post-operatorio, grazie alla riproduzione dei contorni palatali ed alla copertura del difetto;
- la protesi diminuisce l'impatto psicologico della chirurgia e rende il decorso operatorio facile da sopportare;
- la protesi permette la deglutizione, eliminando la necessità di un sondino naso-gastrico;
- la protesi può ridurre il periodo di ospedalizzazione. Questi benefici assumono sempre grande importanza nella riduzione dei costi di ospedalizzazione.

Gli otturatori chirurgici immediati sono dei dispositivi costruiti prima sui modelli opportunamente modificati e poi posizionati in situ durante l'operazione chirurgica prima di suturare i lembi. Questi otturatori inseriti durante l'intervento offrono un supporto per l'impacco chirurgico, guidano il riposizionamento dell'innesto cutaneo, evitano manovre nell'immediato post-chirurgico riducendo l'incidenza di infezioni locali, garantiscono un decorso post-operatorio più veloce, permettono al paziente di poter subito deglutire e quindi alimentarsi senza sondino naso-gastrico, minimizzano gli impatti

psicologici negativi perché il paziente percepisce che la riabilitazione è già cominciata.

I principi costruttivi protesici generali di un otturatore chirurgico sono i seguenti:

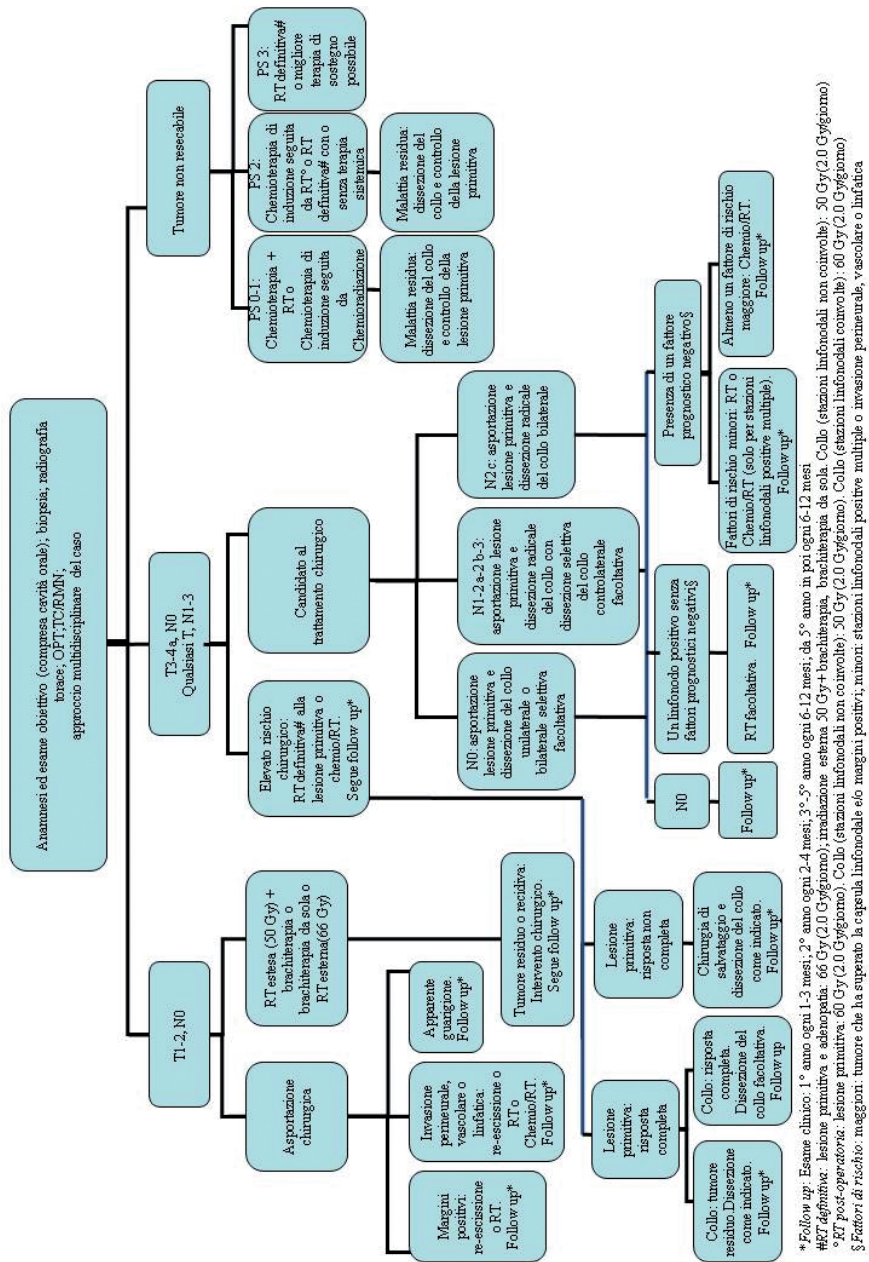
- deve essere sottoesteso nell'area di sutura del lembo;
- i limiti, fatta eccezione dell'area di sutura, avranno la normale estensione;
- deve essere semplice, leggero, poco costoso e facilmente modificabile.

Dopo aver concordato con il chirurgo maxillo-facciale le modalità dell'operazione, si modifica il duplicato del modello in modo da progettare al meglio l'otturatore. Dal modello andranno eliminati i denti persi con la resezione, verrà scolpita una cresta secondo una forma ideale e infine si disegnerà la forma e l'estensione della placca.

I ganci vengono costruiti con filo di acciaio di 0.8 mm di diametro; solitamente devono essere in numero adeguato per garantire stabilità alla placca, in genere tre sono più che sufficienti. Il corpo della placca viene realizzato con resina a freddo secondo una tecnica indiretta alternando polvere e liquido; dopo la polimerizzazione sotto pressione si rifinisce la placca e se esistono necessità estetiche importanti si possono montare almeno gli elementi frontali. Se il paziente è edentulo e non è portatore di protesi è possibile migliorare la stabilità della placca per mezzo di legature trans-alveolari.

La riabilitazione protesica definitiva consiste nel confezionare a guarigione consolidata, quindi circa 3 o 4 mesi dall'intervento, una protesi otturatoria definitiva munita di pareti sottili e di un otturatore cavo, così da garantire massima leggerezza e maggior comfort per il paziente. Il primo passo è la rilevazione di impronte in arginato, ponendo la massima attenzione alla consistenza dell'impasto, alle eventuali eccedenze e alle manovre utilizzate in modo da evitare che eccessi di materiale vengano spinti in aree non volute, viste le comunicazioni tra il cavo orale e le vie aeree. Sul modello ricavato da queste prime impronte il tecnico preparerà un portaimpronte individuale con il quale rilevare un'impronta di precisione. Succes-

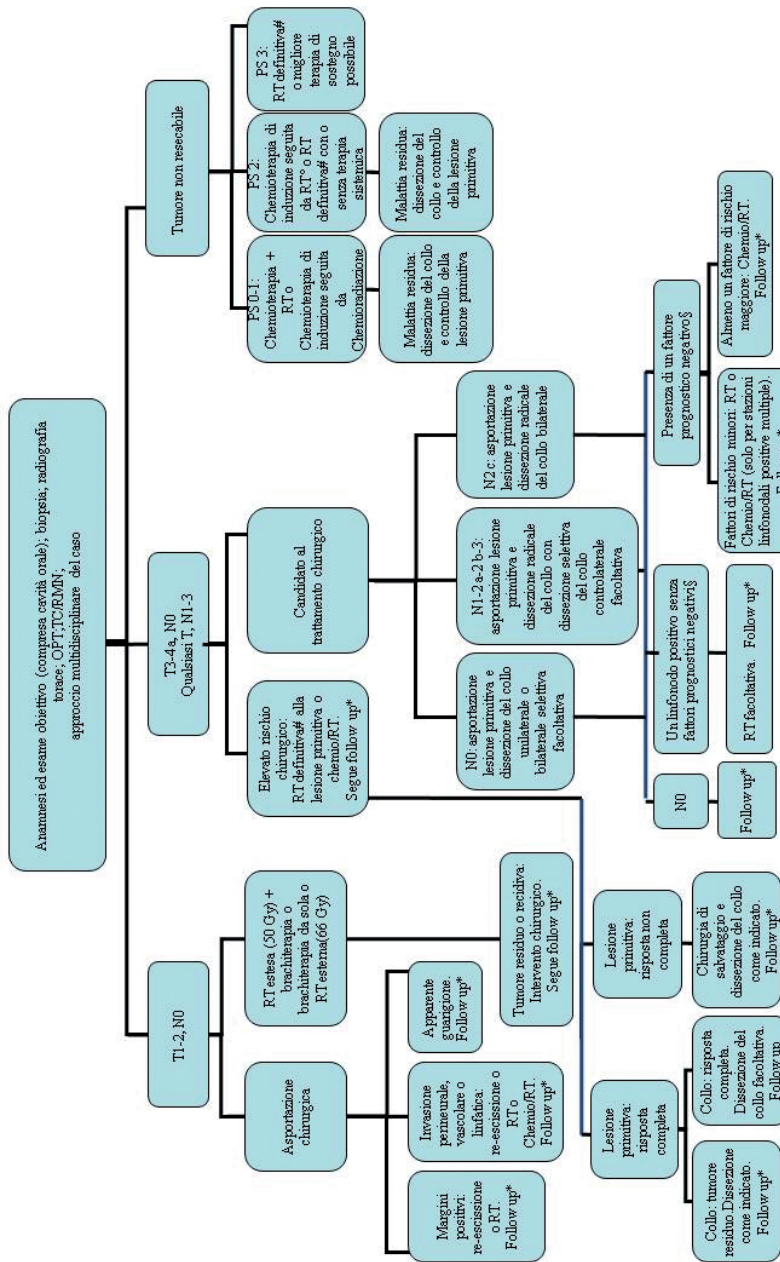
sivamente si registra l'occlusione abituale mediante una semplice cera di masticazione. Il tutto viene inviato nuovamente al tecnico che preparerà una prova estetica dei denti su supporto di cera. Una volta ottenuta l'estetica desiderata si prosegue con la realizzazione della protesi otturatoria definitiva in resina acrilica.



Strategie terapeutiche

Algoritmi terapeutici

Tumori del labbro (modificata da NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, v.2.2008)



*Follow up: Esame clinico: 1° anno ogni 1-3 mesi; 2° anno ogni 2-4 mesi; 3°-5° anno ogni 6-12 mesi; da 5° anno in poi ogni 6-12 mesi
 #RT definitiva: lesione primitiva e adenopatia: 66 Gy(2.0 Gy/giorno); irradiazione esterna 50 Gy+ brachiterapia, brachiterapia da sola. Collo (stazioni linfonodali non coinvolte): 50 Gy(2.0 Gy/giorno)
 *RT post-operatoria: lesione primitiva: 60 Gy(2.0 Gy/giorno). Collo (stazioni linfonodali non coinvolte): 50 Gy(2.0 Gy/giorno). Collo (stazioni linfonodali coinvolte): 60 Gy(2.0 Gy/giorno)
 §Fattori di rischio: maggiori: tumore che ha superato la capsula linfonodale e/o margini positivi; minori: stazioni linfonodali positive multiple o invasione perineurale, vascolare o linfatica

Algoritmi terapeutici

Tumori del cavo orale (modificata da NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™, v.2.2008)

■ BIBLIOGRAFIA

1. Neville BW, Day TA: **Oral cancer and precancerous lesions.** *CA Cancer J Clin* 2002, **52**:195-215.
2. Blair EA, Callender DL: **Head and neck cancer. The problem.** *Clin Plast Surg* 1994, **21**:1-7.
3. Macfarlane GJ, Boyle P, Evstifeva TV, Robertson C, Scully C: **Rising trends of oral cancer mortality among males worldwide: the return of an old public health problem.** *Cancer Causes Control* 1994, **5**:259-265.
4. Annertz K, Anderson H, Biorklund A, Moller T, Kantola S, Mork J, Olsen JH, Wennerberg J: **Incidence and survival of squamous cell carcinoma of the tongue in Scandinavia, with special reference to young adults.** *Int J Cancer* 2002, **101**:95-99.
5. Schantz SP, Yu GP: **Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002, **128**:268-274.
6. Tannock IF: **General principles of chemotherapy.** In *Management of head and neck cancer: a multidisciplinary approach, 2nd ed.* Edited by Million RR, Cassisi NJ. Philadelphia: J.B. Lippincott; 1994
7. Lefebvre JL: **Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN.** *Ann Oncol* 2005, **16 Suppl 6**:vi7-vi12.
8. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, Kish JA, Kim HE, Cmelak AJ, Rotman M, et al: **Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck.** *N Engl J Med* 2004, **350**:1937-1944.
9. Studer G, Zwahlen RA, Graetz KW, Davis BJ, Glanzmann C: **IMRT in oral cavity cancer.** *Radiat Oncol* 2007, **2**:16.
10. Bucci MK, Bevan A, Roach M, 3rd: **Advances in radiation therapy: conventional to 3D, to IMRT, to 4D, and beyond.** *CA Cancer J Clin* 2005, **55**:117-134.
11. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A, Yu C, Butler B, Xiao Y, Rosen I, Rosenman J, Sharpe M, Xing L, et al: **Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004, **58**:1616-1634.
12. Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, Ruiz-Avila I, Gonzalez-Moles S: **Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer.** *Oral Oncol* 2002, **38**:394-397.
13. Wendt CD, Peters LJ, Delclos L,

- Ang KK, Morrison WH, Maor MH, Robbins KT, Byers RM, Carlson LS, Oswald MJ: **Primary radiotherapy in the treatment of stage I and II oral tongue cancers: importance of the proportion of therapy delivered with interstitial therapy.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 18:1287-1292.
14. Mazon JJ, Crook JM, Marinello G, Walop W, Pierquin B: **Prognostic factors of local outcome for T1, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19:281-285.
15. Lapeyre M, Bollet MA, Racadot S, Geoffrois L, Kaminsky MC, Hoffstetter S, Dolivet G, Toussein B, Luporsi E, Peiffert D: **Postoperative brachytherapy alone and combined postoperative radiotherapy and brachytherapy boost for squamous cell carcinoma of the oral cavity, with positive or close margins.** *Head Neck* 2004, 26:216-223.
16. Narayana A, Cohen GN, Zaider M, Chan K, Lee N, Wong RJ, Boyle J, Shaha A, Kraus D, Shah J, Zelefsky MJ: **High-dose-rate interstitial brachytherapy in recurrent and previously irradiated head and neck cancers--preliminary results.** *Brachytherapy* 2007, 6:157-163.
17. Barker BF, Barker GJ: **Oral management of the patient with cancer in the head and neck region.** *J Calif Dent Assoc* 2001, 29:619-623.
18. Bedwinek JM, Shukovsky LJ, Fletcher GH, Daley TE: **Osteonecrosis in patients treated with definitive radiotherapy for squamous cell carcinomas of the oral cavity and naso- and oropharynx.** *Radiology* 1976, 119:665-667.
19. Bennett MH, Feldmeier J, Hampson N, Smee R, Milross C: **Hyperbaric oxygen therapy for late radiation tissue injury.** *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD005005.
20. Beumer J, 3rd, Brady FA: **Dental management of the irradiated patient.** *Int J Oral Surg* 1978, 7:208-220.
21. Beumer J, 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M: **Post-radiation dental extractions: a review of the literature and a report of 72 episodes.** *Head Neck Surg* 1983, 6:581-586.
22. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, Horiot JC, Le Maitre A, Pajak TF, Poulsen MG, et al: **Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis.** *Lancet* 2006, 368:843-854.
23. Carl W, Schaaf NG, Sako K: **Oral surgery and the patient who has had radiation therapy for head and neck cancer.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1973, 36:651-659.
24. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, Mendenhall WM: **Do pre-irradiation dental ex-**

- tractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head Neck* 2007, **29**:528-536.
25. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN: **The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007, **36**:783-787.
 26. Daly TE, Drane JB, MacComb WS: **Management of problems of the teeth and jaw in patients undergoing irradiation.** *Am J Surg* 1972, **124**:539-542.
 27. Grant BP, Fletcher GH: **Analysis of complications following megavoltage therapy for squamous cell carcinomas of the tonsillar area.** *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1966, **96**:28-36.
 28. Hayward JR, Kerr DA, Jesse RH, Castigliano SG, Lampe I, Ingle JJ: **The management of teeth related to the treatment of oral cancer.** *CA Cancer J Clin* 1969, **19**:98-106.
 29. Hoffmeister FS, Macomber WB, Wang MK: **Radiation in dentistry--surgical comments.** *J Am Dent Assoc* 1969, **78**:511-516.
 30. Hunt MA, Zelefsky MJ, Wolden S, Chui CS, LoSasso T, Rosenzweig K, Chong L, Spirou SV, Fromme L, Lumley M, et al: **Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, **49**:623-632.
 31. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R: **Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group.** *Head Neck Surg* 1987, **10**:19-30.
 32. Leibel SA, Kutcher GJ, Harrison LB, Fass DE, Burman CM, Hunt MA, Mohan R, Brewster LJ, Ling CC, Fuks ZY: **Improved dose distributions for 3D conformal boost treatments in carcinoma of the nasopharynx.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, **20**:823-833.
 33. Longobardi B, De Martin E, Fiorino C, Dell'oca I, Broggi S, Cattaneo GM, Calandrino R: **Comparing 3DCRT and inversely optimized IMRT planning for head and neck cancer: equivalence between step-and-shoot and sliding window techniques.** *Radiother Oncol* 2005, **77**:148-156.
 34. Lozza L, Cerrotta A, Gardani G, De Marie M, Di Russo A, Kenda R, Tana S, Valvo F, Zucali R: **Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer.** *Radiother Oncol* 1997, **44**:143-147.

35. Lye KW, Wee J, Gao F, Neo PS, Soong YL, Poon CY: **The effect of prior radiation therapy for treatment of nasopharyngeal cancer on wound healing following extractions: incidence of complications and risk factors.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007, **36**:315-320.
36. Marx RE: **A new concept in the treatment of osteoradionecrosis.** *J Oral Maxillofac Surg* 1983, **41**:351-357.
37. Marx RE, Johnson RP: **Studies in the radiobiology of osteoradionecrosis and their clinical significance.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1987, **64**:379-390.
38. Marx RE, Johnson RP, Kline SN: **Prevention of osteoradionecrosis: a randomized prospective clinical trial of hyperbaric oxygen versus penicillin.** *J Am Dent Assoc* 1985, **111**:49-54.
39. Maxymiw WG, Wood RE, Liu FF: **Postradiation dental extractions without hyperbaric oxygen.** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991, **72**:270-274.
40. Melzner WJ, Lotter M, Sauer R, Strnad V: **Quality of interstitial PDR-brachytherapy-implants of head-and-neck-cancers: predictive factors for local control and late toxicity?** *Radiother Oncol* 2007, **82**:167-173.
41. Michalowski A: **Effects of radiation on normal tissues: hypothetical mechanisms and limitations of in situ assays of clonogenicity.** *Radiat Environ Biophys* 1981, **19**:157-172.
42. Murray CG, Herson J, Daly TE, Zimmerman S: **Radiation necrosis of the mandible: a 10 year study. Part II. Dental factors; onset, duration and management of necrosis.** *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980, **6**:549-553.
43. Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW: **Risk of osteoradionecrosis after extraction of impacted third molars in irradiated head and neck cancer patients.** *J Oral Maxillofac Surg* 2004, **62**:139-144.
44. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe L: **Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer.** *Lancet* 2000, **355**:949-955.
45. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kubler A: **Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients--a report of a thirty year retrospective review.** *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003, **32**:289-295.
46. Seto BG, Beumer J, 3rd, Kagawa T, Klokkevold P, Wolinsky L: **Analysis of endodontic therapy in patients irradiated for head and neck cancer.** *Oral*

- Surg Oral Med Oral Pathol* 1985, **60**:540-545.
47. Starcke EN, Shannon IL: **How critical is the interval between extractions and irradiation in patients with head and neck malignancy?** *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1977, **43**:333-337.
 48. Biagini C: *Manuale di Oncologia Radioterapica*. Milano: Masson; 1996.
 49. Bonadonna G, Robustelli della Cuna G, Valagussa P: *Medicina oncologica*. Milano: Masson; 2003.
 50. Biagini C: *Radiobiologia e radioprotezione*. Padova: Piccin-Nuova Libreria; 1999.
 51. Rankin KV, Jones DL, Redding SW: *Oral health in cancer therapy: a guide for health care professionals*. . 2th ed. edn. Dallas (Texas):: Cancer Council Academy of General Dentistry Foundation. <http://www.doep.org/OHCT-2monographrevised.pdf> 2003.
 52. Beumer J, 3rd, Harrison R, Sanders B, Kurrasch M: **Preradiation dental extractions and the incidence of bone necrosis**. *Head Neck Surg* 1983, **5**:514-521.
 53. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L: **Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation**. *J Oral Maxillofac Surg* 2000, **58**:1088-1093; discussion 1093-1085.
 54. Vissink A, Burlage FR, Spijkervet FK, Jansma J, Coppes RP: **Prevention and treatment of the consequences of head and neck radiotherapy**. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003, **14**:213-225.
 55. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, Burlage FR, Coppes RP: **Oral sequelae of head and neck radiotherapy**. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003, **14**:199-212.
 56. Partridge M, Li SR, Pateromichelakis S, Francis R, Phillips E, Huang XH, Tesfa-Selase F, Langdon JD: **Detection of minimal residual cancer to investigate why oral tumors recur despite seemingly adequate treatment**. *Clin Cancer Res* 2000, **6**:2718-2725.
 57. van Houten VM, Leemans CR, Kummer JA, Dijkstra J, Kuik DJ, van den Brekel MW, Snow GB, Brakenhoff RH: **Molecular diagnosis of surgical margins and local recurrence in head and neck cancer patients: a prospective study**. *Clin Cancer Res* 2004, **10**:3614-3620.
 58. Guo Z, Yamaguchi K, Sanchez-Cespedes M, Westra WH, Koch WM, Sidransky D: **Allelic losses in OraTest-directed biopsies of patients with prior upper aerodigestive tract malignancy**. *Clin Cancer Res* 2001, **7**:1963-1968.
 59. Epstein JB, Zhang L, Poh C, Nakamura H, Berean K, Rosin M: **Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions**. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003, **95**:45-50.

60. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S, Jr., Epstein JD, Bride M: **The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions.** *Spec Care Dentist* 2006, **26**:171-174.
61. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP: **Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients.** *Clin Cancer Res* 2006, **12**:6716-6722.
62. Friedl P, Wolf K: **Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms.** *Nat Rev Cancer* 2003, **3**:362-374.
63. Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, Housman DE, Koch CJ, Lowe SW, Giaccia AJ: **Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours.** *Nature* 1996, **379**:88-91.
64. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD: **The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence?** *Br J Surg* 1982, **69**:613-616.
65. Hockel M, Horn LC, Hentschel B, Hockel S, Naumann G: **Total mesometrial resection: high resolution nerve-sparing radical hysterectomy based on developmentally defined surgical anatomy.** *Int J Gynecol Cancer* 2003, **13**:791-803.
66. Hockel M, Dornhofer N: **The hydra phenomenon of cancer: why tumors recur locally after microscopically complete resection.** *Cancer Res* 2005, **65**:2997-3002.
67. Bianchi B, Ferrari S, Poli T, Bertolini F, Raho T, Sesenna E: **Oromandibular reconstruction with simultaneous free flaps: experience on 10 cases.** *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003, **23**:281-290.
68. Ward GE, Robben JO: **A composite operation for radical neck dissection and removal of cancer of the mouth.** *Cancer* 1951, **4**:98-109.
69. Muzaffar K: **Therapeutic selective neck dissection: a 25-year review.** *Laryngoscope* 2003, **113**:1460-1465.
70. Kowalski LP, Sanabria A: **Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence.** *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2007, **27**:113-117.
71. Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG, Camilleri IG, Dunaway DJ, Gray HW, McCurrach GM, Bessent RG, MacLeod TI, Robertson AG: **The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck.** *Cancer* 2001, **91**:2077-2083.
72. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P: **Frequency and therapeutic implications of "skip metastases" in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue.** *Head Neck* 1997, **19**:14-19.

73. Kowalski LP, Bagietto R, Lara JR, Santos RL, Tagawa EK, Santos IR: **Factors influencing contralateral lymph node metastasis from oral carcinoma.** *Head Neck* 1999, **21**:104-110.
74. Tesseroli MA, Calabrese L, Carvalho AL, Kowalski LP, Chiesa F: **Discontinuous vs. in-continuity neck dissection in carcinoma of the oral cavity. Experience of two oncologic hospitals.** *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2006, **26**:350-355.
75. Leemans CR, Tiwari R, Nauta JJ, Snow GB: **Discontinuous vs in-continuity neck dissection in carcinoma of the oral cavity.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, **117**:1003-1006.
76. Yokoo S, Komori T, Furudo S, Umeda M, Nomura T, Hashikawa K, Ichinose A, Tahara S: **Three-dimensional reconstruction after oral oncologic surgery using single free radial forearm flaps or free rectus abdominis musculocutaneous flaps.** *J Oral Sci* 2004, **46**:65-70.
77. Arlyan S, Cuono CB: **Use of the pectoralis major myocutaneous flap for reconstruction of large cervical, facial or cranial defects.** *Am J Surg* 1980, **140**:503-506.
78. McGregor IA: **The Temporal Flap in Intra-Oral Cancer: Its Use in Repairing the Post-Excisional Defect.** *Br J Plast Surg* 1963, **16**:318-335.
79. Bakamjian VY, Long M, Rigg B: **Experience with the medially based deltopectoral flap in reconstructive surgery of the head and neck.** *Br J Plast Surg* 1971, **24**:174-183.
80. Shindo ML, Costantino PD, Friedman CD, Pelzer HJ, Sisson GA, Sr., Bressler FJ: **The pectoralis major myofascial flap for intraoral and pharyngeal reconstruction.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992, **118**:707-711.
81. Gras R, Bouvier C, Guelfucci B, Robert D, Giovanni A, Zanaret M: **[The pectoralis myofascial flap in oropharyngeal and pharyngolaryngeal reconstruction in salvage surgery].** *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 2000, **117**:378-382.
82. Timmons MJ: **The vascular basis of the radial forearm flap.** *Plast Reconstr Surg* 1986, **77**:80-92.
83. Baek SM: **Two new cutaneous free flaps: the medial and lateral thigh flaps.** *Plast Reconstr Surg* 1983, **71**:354-365.
84. Song YG, Chen GZ, Song YL: **The free thigh flap: a new free flap concept based on the septocutaneous artery.** *Br J Plast Surg* 1984, **37**:149-159.
85. Drever JM, Hodson-Walker N: **Closure of the donor defect for breast reconstruction with rectus abdominis myocutaneous flaps.** *Plast Reconstr Surg* 1985, **76**:558-565.
86. Drever JM: **The epigastric island flap.** *Plast Reconstr Surg* 1977, **59**:343-346.

87. Robbins TH: **Rectus abdominis myocutaneous flap for breast reconstruction.** *Aust N Z J Surg* 1979, **49**:527-530.
88. Taylor GI, Miller GD, Ham FJ: **The free vascularized bone graft. A clinical extension of microvascular techniques.** *Plast Reconstr Surg* 1975, **55**:533-544.
89. Frame JD, Bradley N, James DR, Stearns MP, Brough MD: **Reconstruction of the middle third of mandible.** *Br J Plast Surg* 1987, **40**:274-277.
90. Hidalgo DA: **Fibula free flap: a new method of mandible reconstruction.** *Plast Reconstr Surg* 1989, **84**:71-79.
91. Mialhe C, Brice M: **A new compound osteo-myocutaneous free flap: the posterior iliac artery flap.** *Br J Plast Surg* 1985, **38**:30-38.
92. Daniel RK: **Reconstruction of mandibular defects with revascularized free rib grafts.** *Plast Reconstr Surg* 1978, **62**:775-776.
93. Seidenberg B, Rosenak SS, Hurwitt ES, Som ML: **Immediate reconstruction of the cervical esophagus by a revascularized isolated jejunal segment.** *Ann Surg* 1959, **149**:162-171.
94. Roberts RE, Douglass FM: **Replacement of the cervical esophagus and hypopharynx by a revascularized free jejunal autograft. Report of a case successfully treated.** *N Engl J Med* 1961, **264**:342-344.
95. Taylor GI, Townsend P: **Composite free flap and tendon transfer: an anatomical study and a clinical technique.** *Br J Plast Surg* 1979, **32**:170-183.
96. Eneroth CM, Hjertman L, Moberger G: **Salivary gland adenomas of the palate.** *Acta Otolaryngol* 1972, **73**:305-315.
97. Rahn AO, Goldman BM, Parr GR: **Prosthetic principles in surgical planning for maxillary and mandibular resection patients.** *J Prosthet Dent* 1979, **42**:429-433.
98. Raines D, James AG: **The management of cancer of the maxillary antrum.** *Surg Gynecol Obstet* 1955, **101**:395-400.
99. Hammond J: **Dental care of edentulous patients after resection of maxilla.** *Br Dent J* 1966, **120**:591-594.
100. Lang BR, Bruce RA: **Presurgical maxillectomy prosthesis.** *J Prosthet Dent* 1967, **17**:613-619.
101. Zarb GA: **The maxillary resection and its prosthetic replacement.** *J Prosthet Dent* 1967, **18**:268-281.



Prevenzione primaria del carcinoma orale e counselling per la cessazione del fumo

GIUSEPPE PIZZO¹,
FEDERICA DEMAROSI²,
MARCO TAROZZI²,
ANTONIO CARRASSI²

*¹Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina",
Università degli Studi di Palermo*

*²Università degli Studi di Milano
e Azienda Ospedaliera San Paolo - Milano*

Il carcinoma orale a cellule squamose è una malattia gravata da un elevato tasso di mortalità e da forti problematiche fisico-emotive nei pazienti che ne risultano affetti. Come descritto nei cap. V e VI, il trattamento di queste neoplasie richiede interventi demolitivi in un'area adibita non solo a fondamentali funzioni come la fonazione, la masticazione, la deglutizione ma anche associata ad un'importante valenza psico-sociale: la bocca è, insieme al viso, la parte del nostro corpo maggiormente coinvolta nella comunicazione e nelle attività sociali. I pazienti colpiti da cancro della bocca soffrono non solo per una riduzione dell'attesa di vita, ma spesso anche di un peggioramento dei loro rapporti sociali e affettivi.

Il carcinoma orale a cellule squamose è, inoltre, una neoplasia rappresentativa di alcuni paradossi, perché:

è una forma neoplastica di cui, come espresso nei precedenti capitoli, sono disponibili numerose conoscenze riguardo ai principali fattori eziologici, che sono generalmente controllabili. Allontanando i fattori di rischio è possibile rimuovere o ridurre il rischio di contrarre la malattia. Sotto tale punto di vista, il carcinoma orale a cellule squamose è strettamente legato agli stili di vita, e la sua incidenza si

abbasserebbe con l'adozione di semplici interventi, quali cessazione del fumo, riduzione del consumo di alcolici, attenta igiene orale, dieta ricca di frutta e verdura. È una malattia, quindi, che può essere efficacemente contrastata con interventi preventivi.

- I cittadini sono consapevoli dell'esistenza di numerose forme di cancro, in particolare quello del polmone, della mammella, della prostata.
- La stessa consapevolezza non sembra esistere, invece, per quanto riguarda il cancro del cavo orale, la cui esistenza è da molti ignorata.
- Gli odontoiatri appaiono in difficoltà nella gestione clinica dei pazienti affetti da lesioni orali non riconducibili a complicanze della carie, delle parodontiti o dell'uso di protesi rimovibili parziali o totali, anche se questa tendenza appare in riduzione.
- L'attenzione di tutti gli operatori sanitari rispetto alla problematica del carcinoma orale risulta essere bassa. Infatti, la diagnosi di cancro del cavo orale viene spesso posta con ritardo; il 60% dei carcinomi orali viene diagnosticato in stadio III o IV, quando la malattia è in fase avanzata. E' sorprendente ed allo stesso tempo disarmante notare che l'intervallo di tempo necessario per diagnosticare un carcinoma orale a cellule squamose dal momento in cui il paziente si rivolge ad un sanitario sia mediamente simile a quello necessaria per diagnosticare un cancro del colon.

Il carcinoma orale a cellule squamose è, quindi, una malattia con fattori di rischio noti, prevenibile e facilmente diagnosticabile, ma che non gode di misure preventive appropriate sia per quanto riguarda la diagnosi precoce che la lotta ai fattori di rischio.

In questo capitolo affronteremo il problema della prevenzione primaria del cancro del cavo orale, delle misure di contrasto al tabacco e del ruolo che odontoiatri ed igienisti possono svolgere nel counseling per promuovere la cessazione del fumo nei loro pazienti. Sono, questi, temi di primaria importanza riguardo ai quali gli odontoiatri possono svolgere un ruolo di straordinaria rilevanza [2].

■ LA PREVENZIONE PRIMARIA DEL CARCINOMA ORALE A CELLULE SQUAMOSE

Definizione, obiettivi, strategie

La prevenzione primaria del carcinoma orale a cellule squamose si pone come obiettivo la riduzione del numero di nuovi casi di malattia nel singolo individuo o in una popolazione; in quest'ultimo caso, ulteriore obiettivo della prevenzione primaria del carcinoma orale a cellule squamose è la diminuzione del numero di morti causate dal cancro. La prevenzione primaria del carcinoma orale a cellule squamose, sia che si attui a livello individuale sia che sia indirizzata alla popolazione generale, si realizza attraverso il controllo dei fattori di rischio (non essendo noti con piena chiarezza i fattori causali) e il potenziamento dei fattori protettivi.

Controllo dei fattori di rischio e dei fattori predisponenti

L'uso di tabacco e l'eccessivo consumo di alcool sono ritenuti i fattori di rischio più importanti per l'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose. Il rischio di carcinoma orale a cellule squamose risulta, inoltre, maggiore se il consumo di alcool e tabacco avviene in combinazione [3].

L'uso del tabacco è responsabile di più del 90% dei tumori della cavità orale negli uomini e il 60% nelle donne ed è responsabile del 90% delle morti per carcinoma orale a cellule squamose negli uomini. Tutte le forme di consumo di tabacco fumato (sigarette, pipe, sigari), e non fumato (smokeless tabacco) sono implicati come fattore di rischio per l'insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose in tutti i siti anatomici orali. Il consumo di tabacco, peraltro, è il fattore di rischio principale per la localizzazione del carcinoma orale a cellule squamose nel pavimento della bocca [3, 4]. Il consumo di alcool, in particolare di superalcolici, è riconosciuto come il secondo maggiore fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma orale a cellule squamose. Il rischio di carcinoma orale a cellule squamose aumenta in relazione al numero di sigarette fumate al giorno e

alla quantità di alcolici consumati al giorno, con un tipico rapporto dose-dipendente [3, 4].

Nell'eziopatogenesi del carcinoma orale a cellule squamose vengono, inoltre, riconosciuti come fattori predisponenti, le condizioni carenziali vitaminiche, l'esposizione prolungata ai raggi solari, la presenza di alcuni fattori infettivi e traumatici locali, la predisposizione genetica. Le attuali conoscenze sul ruolo dei fattori predisponenti per il carcinoma orale a cellule squamose, e soprattutto sull'effetto del loro controllo sull'incidenza della malattia, sono ancora incomplete e quindi non definitive [3].

Il carcinoma del labbro, prevalentemente localizzato a livello del labbro inferiore, colpisce circa 3600 soggetti all'anno. La sua insorgenza è correlata prevalentemente all'esposizione ai raggi solari sebbene anche l'azione diretta del tabacco (il labbro inferiore è il sito dove usualmente vengono poggiati la pipa o la sigaretta) è associata ad un incremento nel rischio di insorgenza del carcinoma del labbro.

Studi caso-controllo hanno, inoltre, dimostrato un'associazione tra infezione da HPV (in particolare il tipo 16) ed il carcinoma orale a cellule squamose, in particolare a livello dell'orofaringe (base della lingua, palato molle e pilastri palatini). Si ritiene che la combinazione di fumo, alcol e infezione da HPV abbia un effetto additivo nello sviluppo del carcinoma orale a cellule squamose [3, 4].

Almeno il 25% dei casi di carcinoma orale a cellule squamose può essere prevenuta attraverso l'eliminazione del consumo di tabacco e alcol. La rimozione di questi fattori di rischio ridurrebbe, inoltre, il rischio di tumori secondari nei pazienti con carcinoma orale a cellule squamose.

La cessazione dell'uso del tabacco rappresenta l'unica strategia valida, secondo l'evidenza scientifica, per ridurre il rischio di carcinoma orale a cellule squamose, e pertanto in Italia la prevenzione primaria di questa malattia si identifica oggi quasi esclusivamente con la promozione della cessazione dell'abitudine al fumo [5]. La cessazione dell'uso di tabacco è associata ad una rapida riduzione del rischio

di carcinoma orale a cellule squamose, con percentuali di riduzione del 50% in un periodo da 3 a 5 anni; il rischio si normalizza soltanto dopo 10 anni dalla cessazione [6]. Si presume che anche la cessazione del consumo di alcool diminuisca l'incidenza del carcinoma orale a cellule squamose, tuttavia l'evidenza scientifica a tal proposito è inadeguata [3].

Studi caso-controllo e di coorte hanno dimostrato un'associazione inversa tra il consumo di frutta e verdura e lo sviluppo del carcinoma orale a cellule squamose, particolarmente nei soggetti che fanno contemporaneamente uso di tabacco. E' stato dimostrato che il consumo di frutta e verdura può ridurre il rischio di carcinoma orale a cellule squamose dal 30% al 50%, ma, allo stato attuale delle conoscenze, l'evidenza scientifica è ancora inadeguata per dimostrare inequivocabilmente che un cambiamento della dieta riduce significativamente il rischio di insorgenza del carcinoma orale a cellule squamose [3, 7].

Poichè l'elevato numero di partner sessuali e la precocità nell'età di inizio dei rapporti sessuali rappresentano importanti fattori eziologici nell'infezione da HPV, il cambiamento delle pratiche sessuali potrebbe modulare positivamente l'effetto dell'infezione da HPV nello sviluppo del carcinoma orale a cellule squamose, in particolare tra i giovani sono necessarie, tuttavia, ulteriori indagini per confermare tale ipotesi. Non sono disponibili, inoltre, dati sull'effetto del controllo dell'infezione orale da HPV sul rischio di insorgenza di un carcinoma orale a cellule squamose [3, 4].

L'utilizzo di schermi solari è stata associata con una riduzione del cancro della pelle; allo stesso modo, l'incidenza del carcinoma del labbro dovrebbe ridursi utilizzando sistemi di protezione dai raggi solari [3, 6].

Approccio comunitario

Da un punto di vista comunitario, la prevenzione del carcinoma orale a cellule squamose rappresenta una sfida complessa. La malattia, infatti, presenta caratteristiche epidemiologiche e cliniche tipiche di

un problema di salute pubblica. Inoltre, risultano interessanti i dati di prevalenza e i trend epidemiologici degli ultimi decenni: dopo un costante decremento della mortalità dall'inizio del secolo corso fino agli anni '70, negli ultimi decenni i tassi di sopravvivenza sono rimasti sostanzialmente stabili, nonostante il progresso registrato in campo terapeutico. Inoltre, si è osservato un aumento dell'incidenza e della mortalità della malattia, specie fra i giovani maschi. Permangono, peraltro, disuguaglianze sociali nella distribuzione della malattia e della mortalità [8]. Nonostante l'innegabile importanza, a fini prognostici, della diagnosi precoce, e nonostante l'importante ruolo che il team odontoiatrico può svolgere non soltanto in termini di prevenzione secondaria, ma anche in termini di prevenzione primaria a livello del singolo paziente (cessazione del fumo e dell'alcool), la prevenzione individuale del carcinoma orale a cellule squamose non può esitare in risultati efficaci in termini di diminuzione dell'incidenza e della mortalità della malattia nella popolazione. Trattandosi di una malattia inquadrabile come problema di salute pubblica, è necessario affrontarne la prevenzione attraverso un approccio strategico di tipo comunitario. Un approccio strategico per individui ad alto rischio (high-risk approach) o per gruppi di popolazione (targeted population approach) non è attualmente considerato efficace per la prevenzione primaria del carcinoma orale a cellule squamose, poiché la realizzazione di programmi di screening presenta diversi limiti (rapporto costi-benefici, efficacia, realizzabilità, adeguatezza) [9, 10]. Pertanto, l'approccio strategico ritenuto più efficace è quello rivolto a tutta la popolazione (whole-population approach) [9]. Una valida strategia comunitaria per ridurre l'incidenza del carcinoma orale a cellule squamose non può prescindere dalla conoscenza dei determinanti sociali, economici e politici del carcinoma orale a cellule squamose, cioè i fattori che influenzano il consumo di tabacco e alcool e i fattori (barrier) che limitano il consumo di frutta e verdura. La strategia comunitaria dovrebbe essere indirizzata verso tutta la popolazione, con particolare attenzione verso i gruppi ad alto rischio (giovani, fumatori, alcolisti),

tenendo tuttavia in debito conto i limiti degli attuali metodi di screening. Una valida opzione, nell'implementazione di una strategia comunitaria, può essere il common risk factor approach, cioè un approccio basato sui fattori di rischio comuni a più patologie (es. fumo, alimentazione sbilanciata, alcool) attuato dalle diverse categorie di professionisti della salute orale (compresi farmacisti e parasanitari). Come per le altre patologie orali riconosciute come problemi di salute pubblica, una valida strategia preventiva non può prescindere dalla necessità di lavorare in associazione (working in partnerships) attraverso l'azione comune e coordinata di agenzie governative, società scientifiche, associazioni di volontariato, collegi professionali. Inoltre, un principio importante su cui basarsi nella progettazione e nell'implementazione della strategia comunitaria è il riconoscimento della necessità di lavorare con i membri della comunità alla quale è rivolta la campagna di prevenzione, concentrandosi sui problemi comuni e affrontando congiuntamente i determinanti sociali della malattia. Infine, è importante utilizzare un range di approcci strategici complementari finalizzati alla promozione della salute al di là dell'affidamento esclusivo all'educazione alla salute [9, 10]. Basandosi sui principi della carta di Ottawa (WHO 1986), la Tabella 1 sottolinea alcune delle possibili strategie comunitarie per la prevenzione del carcinoma orale a cellule squamose [11].

Tabella 1. possibili strategie comunitarie per la prevenzione del cancro orale rivolte alla cessazione del fumo

Costruire una politica di salute pubblica

- Inasprire le restrizioni sulla pubblicità e la promozione sociale del tabacco e dell'alcool
- Attuare sgravi fiscali o una politica del controllo dei prezzi frutta e verdura e sostituti nicotinici (terapia sostitutiva nicotinic)
- migliorare la legislazione sull'etichettatura dei prodotti contenenti foglie di betel

Creare un ambiente di supporto

- Creare o aumentare gli spazi pubblici smoke-free
- Incrementare la disponibilità di frutta e verdura fresche nelle mense scolastiche e aziendali

Sostenere l'iniziativa comunitaria

- Promuovere la creazione di gruppi comunitari locali di sostegno per la cessazione dal fumo
- Stabilire linee telefoniche di aiuto per i soggetti con forte dipendenza dal fumo
- Supportare la nascita di cooperative locali che vendono frutta e verdura di elevata qualità a basso prezzo

Sviluppare le abilità personali

- Potenziare l'educazione alla salute della popolazione giovanile al fine di modificare abitudini di vita non salutari, promuovendo uno stile di vita corretto
- Inserire programmi di controllo dell'uso del tabacco e dell'alcool all'interno delle iniziative di promozione della salute nelle scuole

Riorganizzare il sistema sanitario

- Formare o aggiornare il personale sanitario sui metodi di cessazione dall'uso del tabacco e dell'alcool
- Istituire servizi di prevenzione dall'uso del tabacco e dell'alcool nell'ambito dell'assistenza sanitaria primaria

**Il contrasto al tabacco**

L'uso di tabacco è associato a più di 5 milioni di morti all'anno ed è considerato la causa principale nel mondo di morte prematura [1]. Infatti, esso è stato dimostrato, in modo ormai esaustivo, essere un fattore di rischio primario per lo sviluppo di numerose malattie, tra cui le malattie cardiovascolari e le pneumopatie croniche ostruttive, nonché per numerosi tipi di cancro, tra cui i tumori delle vie aeree digestive superiore ed in particolare del carcinoma oro-faringeo. Se la tendenza attuale dovesse continuare ci si può aspettare che, entro il 2025, il tabacco provochi 10 milioni di morti all'anno [12] (Figura 1). Questa situazione drammatica si riflette anche sull'economia globale dei vari paesi e dei vari sistemi sanitari: i costi della cura delle malattie tabacco-correlate sono altissimi. Negli USA, ad esempio, i costi sanitari collegati alle malattie da tabacco sono valutati essere 150 miliardi di dollari annui [13]

Le iniziative di contrasto all'uso di tabacco, aspirato e/o masticato, rappresentano una delle principali iniziative di tutela della salute delle popolazioni e prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e neoplastiche. Si tratta di interventi di tipologia diversa che

coinvolgono i governi, i percorsi educativi, le associazioni professionali, i professionisti. Iniziative che idealmente vanno organizzate in modo strategico. I produttori di tabacco rappresentano una lobby forte e determinata oltre ad operare probabilmente nell'unica area produttiva-industriale a non aver mai ridotto i propri profitti durante gli ultimi trent'anni. Una corporazione, quella della filiera del tabacco, che investe in sostegni pubblicitari cifre multiple di quelle destinate dai governi alle iniziative di contrasto e che è in grado di spostare rapidamente il suo target finale investendo in aree geografiche dove le azioni di contrasto siano minori o su fasce d'età meno sensibili al tema della prevenzione delle malattie. Il 70% delle morti attese per l'uso di tabacco entro il 2025, ad esempio, si verificherà nei paesi in via di sviluppo [14]

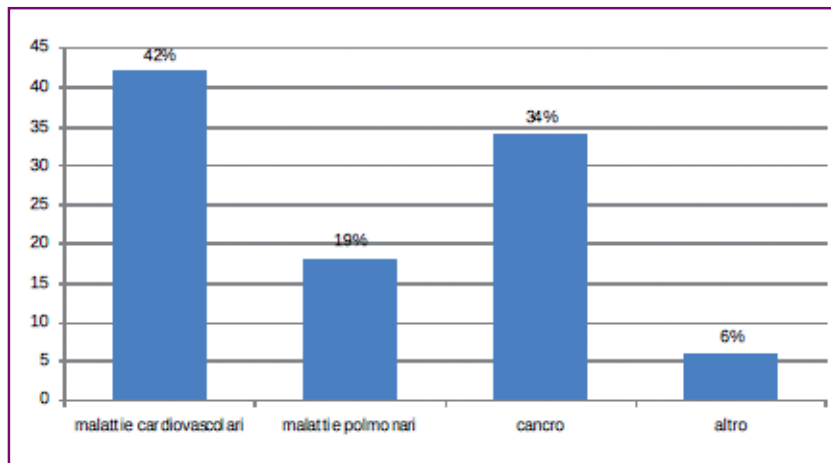


Figura 1. Il tabacco uccide annualmente più di cinque milioni di individui con la previsione che questo numero si raddoppi entro il 2020 se la tendenza al suo consumo non si modificherà nei prossimi anni. In questo grafico vengono indicate le percentuali di mortalità per una data malattia attribuibili all'uso del tabacco (Modificato da [1]).

Il tabacco si associa a gravi danni indotti a vari livelli dell'organismo. Fortunatamente la cessazione del consumo di tabacco consente al paziente di ridurre i livelli di rischio contratti durante l'esposizione al fumo. I benefici della cessazione del fumo sono numerosi, si sus-

seguono e portano nel lungo periodo i livelli di rischio a quelli di un soggetto che non abbia mai fumato (Tabella 2)

Periodo di cessazione	Benefici ottenibili
Un giorno	Miglioramento dei parametri pressori, cardiaci e vascolari. Riduzione del monossido di carbonio
Una settimana	Respirazione migliorata, maggiore energia percepita
Un mese	Migliorata attività sessuale
Un anno	Riduzione di 50% del rischio di evento coronarico acuto
Cinque anni	Rischio di infarto ridotto a quello di chi non abbia mai fumato
Dieci anni	Rischio di ammalare di cancro polmonare ridotto a meno della metà rispetto a chi abbia continuato a fumare
Quindici anni	Rischio di morte per tutte le cause a livello di quello riscontrabile in un soggetto che non abbia mai fumato

Tabella 2. Vengono illustrati i benefici a breve, medio e lungo periodo che fanno seguito alla cessazione del fumo (Adattata da [1] e [15]).

Durante gli ultimi decenni sono state avviate diverse iniziative per il contrasto dell'uso di tabacco nei fumatori e per prevenire tale abitudine soprattutto nei giovani che non abbiano mai fumato.

Alcune strategie sono state indicate come le più efficaci [16], tra queste:

- Divieti/restrizioni al fumo nei locali pubblici
- Aumento della tassazione sul tabacco ed sui prodotti derivati
- Campagne educative sui rischi connessi al consumo di tabacco
- Divieti sulla pubblicità dei prodotti del tabacco
- Indicazioni sui rischi del fumo stampati sulle confezioni dei prodotti del tabacco
- Promozione dei trattamenti per promuovere la cessazione del fumo comprese le misure di terapia con sostituti della nicotina (NRT)

La California è stata il primo stato degli USA a vietare nel 1996 il consumo dei prodotti del tabacco nei locali pubblici. In Europa fu l'Irlanda che diede l'esempio vietando il fumo in tutti i locali pubblici e nei luoghi di lavoro. Questo esempio è stato poi seguito da altri paesi come la Norvegia e l'Italia.

Nel nostro Paese il fumo nei locali pubblici, inclusi bar, ristoranti, aeroporti, stazioni ed ovviamente tutti i posti di lavoro pubblici e privati è stato vietato nel 2005. Nel periodo 2003-2006 la percentuale di fumatori in Italia si è ridotta del 7.4% (passando dal 27 al 25%). Questa significativa riduzione del consumo di tabacco è stata principalmente attribuita alla legislazione promossa dal ministro Sirchia a parte dal gennaio del 2005 [17]. I benefici di questo decremento sono stati presto evidenti; in una recente indagine che ha analizzato le percentuali di ricovero ospedaliero per infarto miocardico prima e dopo questa legislazione è stato suggerito che il divieto di fumare nei locali pubblici abbia ridotto la percentuale di ricoveri per infarto [18].

Il dato italiano è stato poi confermato in una metanalisi eseguita su otto studi condotti per valutare gli effetti della restrizione all'uso di tabacco nei locali pubblici: essa ha stimato una riduzione del 19% degli eventi coronarici acuti nei paesi che avevano introdotto il divieto [19]. La cessazione del fumo dà una protezione significativa anche rispetto alle possibilità di ammalare di carcinoma orale a cellule squamose. Il rischio di contrarre la malattia è nell'ex fumatore molto più basso rispetto a quello riscontrato in chi mantiene l'abitudine al fumo.

L'efficacia delle normative di contrasto al fumo nei luoghi pubblici è stata ulteriormente enfatizzata da una revisione sistematica della letteratura [20].

L'aumento del prezzo dei prodotti del tabacco sembra essere una delle più efficaci misure di contrasto all'uso di tabacco, specialmente nei giovani. Si ritiene che ad un aumento del 10% del prezzo di un pacchetto di sigarette possa corrispondere una riduzione dell'8% dei relativi consumi [16, 21].

Importantissime sono anche le campagne informative sulla popolazione. Una revisione sistematica della letteratura condotta sui risultati ottenuti da 11 campagne di sensibilizzazione condotte in paesi diversi ha dimostrato che questo intervento appare efficace nel modificare le abitudini al fumo, specialmente nella popolazione adulta [22]. Significative documentazioni di efficacia sono infine disponibili per gli interventi volti ad impedire o ridurre la pubblicità sui prodotti del tabacco ed agli avvisi di pericolosità stampati sui prodotti del tabacco [23].

La pubblicità può essere considerata uno dei più importanti promotori del consumo di tabacco. Il budget destinato dai produttori di tabacco alla pubblicità ed al marketing è impressionante: nei soli USA questo budget ammonta a più di 13 miliardi di dollari l'anno [24]. Questa importante somma rende anche conto del perché le campagne antifumo debbono essere continue, coordinate tra loro e pianificate in modo strategico. Il prodotto che si vuole ridurre ed eliminare è sostenuto da una significativa capacità d'impresa e da una notevole flessibilità di mercato. I produttori sanno rivolgersi, grazie principalmente alle loro iniziative pubblicitarie, ai mercati meno tutelati da un punto di vista legislativo ed alle fasce d'età meno protette come quelle più deboli ed i giovani.

I messaggi, infine, stampati sui pacchetti di sigarette possono essere uno strumento di dissuasione relativa od assoluta per i fumatori.

La salute orale è fortemente danneggiata dall'uso di tabacco. Il tabacco, oltre ad associarsi al carcinoma orale ed ai PMD, comporta un rischio aumentato di ammalare di parodontopatie, un rischio raddoppiato di fallimento degli impianti ed una riduzione generale dei meccanismi di guarigione delle ferite.

Gli odontoiatri dovrebbero essere competenti nelle misure di contrasto all'uso di tabacco, disponibili alla collaborazione nelle iniziative di lotta al suo uso, ed attivi nelle misure di promozione della cessazione.

La maggioranza dei fumatori sono, nei paesi industrializzati, esaminati dall'odontoiatra almeno una volta l'anno ed i suggerimenti

dell'odontoiatra possono rivelarsi efficaci nella promozione di stili di vita adeguati nei propri pazienti.

La nicotina, i suoi effetti ed i trattamenti sostitutivi

E' stato recentemente affermato che se le sigarette non contenessero nicotina il piacere dato da loro sarebbe simile a quello dato dal fare bolle di sapone. La nicotina è un principio attivo in grado di evocare una forte tossicodipendenza e di provocare, nel caso in cui la sua assunzione sia sospesa, vere e proprie crisi di astinenza. Questa informazione deve essere tenuta in massima considerazione perché l'uso dei sostituti della nicotina nei fumatori che desiderino cessare l'abitudine al fumo raddoppia o triplica le possibilità di successo.

La nicotina inalata nei polmoni viene assorbita rapidamente ed in modo completo e raggiunge il sistema nervoso centrale in 10-16 secondi; più rapidamente, quindi, di quanto avverrebbe somministrandola in bolo per via intravenosa. Ha un'emivita media di circa venti minuti al termine dei quali i suoi effetti decadono sino a cessare completamente dopo due ore dall'assunzione. Tra i principali effetti della nicotina a livello del sistema nervoso centrale c'è quello di indurre il rilascio di dopamina. Un effetto, quindi, simile a quello di altre sostanze psicotrope, come ad esempio le anfetamine e la cocaina. Esattamente come la cocaina, la nicotina produce una forte tossicodipendenza. Smettere di fumare non necessita, quindi, di una semplice decisione e di uno sforzo di volontà ma anche della capacità di affrontare un corteo di disturbi di particolare fastidio. Buona parte delle difficoltà nello smettere di fumare sono legate agli effetti della sospensione della nicotina[25]. Questi sintomi compaiono entro poche ore dalla sospensione del fumo e raggiungono l'apice di intensità durante la prima settimana di sospensione (Tabella 3). Molti di questi disturbi scompaiono entro tre o quattro settimane altri ad esempio l'aumento dell'appetito e l'irrequietezza possono invece protrarsi per molti mesi. Nella tabella (Tabella 3) che segue vengono riportati i principali sintomi associati alla cessazione nell'assunzione della nicotina.

Sintomo	Durata dall'avvenuta cessazione	Incidenza (%)
Stordimento	≤ 48 ore	10%
Disturbi del sonno	≤ una settimana	25%
Difficoltà di concentrazione	≤ due settimane	60%
Forte desiderio di nicotina	≤ due settimane	70%
Irritabilità o aggressività	≤ quattro settimane	50%
Depressione	≤ quattro settimane	60%
Inquietudine	≤ quattro settimane	60%
Aumento dell'appetito	≤ dieci settimane	70%

Tabella 3. Effetti della sospensione della nicotina e loro distribuzione temporale.

I trials clinici randomizzati che dimostrino l'efficacia dei sostituti della nicotina nel migliorare le percentuali di successo dei fumatori che desiderino smettere di fumare sono molte decine e sono disponibili anche revisioni sistematiche della letteratura.

Le basi razionali della terapia sostitutiva sono legate all'obiettivo di ridurre il corteo sintomatologico delle crisi di astinenza attraverso la somministrazione di un prodotto che non contenga le sostanze tossiche presenti nel tabacco, e la cui somministrazione si protragga per qualche mese dalla cessazione del fumo. Molti Autori sostenendo che il fumo di tabacco sia da considerarsi al pari di una malattia cronica propongono che il supporto farmacologico debba essere mantenuto per periodi di tempo molto più lunghi di quelli cui si è sopra fatto riferimento. I prodotti sostitutivi della nicotina sono diversi, a partire dalla nicotina stessa somministrata in forma "pulita" cioè senza tutti gli additivi ed i principi tossici contenuti nel tabacco. I sostituti della nicotina vengono normalmente indicati come di prima e di seconda linea; nei prodotti di prima linea vengono comprese le varie forme di somministrazione della nicotina ed il Bupropione. Nella seconda linea vengono inclusi una serie di ulteriori prodotti tra i quali vanno ricordati la Vareniclina la Clonidina e la Nortriptilina. Si tratta di sostanze non prive di effetti collaterali che vanno ovviamente assunte sotto la guida ed il costante controllo del sanitario. Per l'utilizzazione dei prodotti di seconda linea

dovrà esser posta la massima attenzione nelle donne in gravidanza, e nei soggetti con insufficienza renale.

Il **Bupropione** (Zyban®) è un antidepressivo, unico prodotto non-nicotinico approvato dalla Food and Drug Administration per i trattamenti di cessazione del fumo. La sua somministrazione dovrebbe iniziare 1-2 settimane prima della stabilita data di inizio della cessazione e protrarsi per due-tre mesi. In Italia viene prodotto in compresse di 150 mg; la posologia giornaliera di 150-300 mg in relazione alle caratteristiche dei pazienti. Il Bupropione presenta alcuni effetti collaterali tra i quali, riduzione della salivazione, disturbi gastrointestinali, disturbi del sonno ed occasionalmente viene controindicato nella gravidanza, nell'allattamento, e nei disturbi bipolari.

Anche la **Vanericlina** è stata positivamente impiegata nei trattamenti anti-fumo con modalità simili a quelle utilizzate per il Bupropione. Il trattamento va iniziato 1-2 settimane prima della cessazione e proseguito per 3-4 mesi con dosaggi crescenti. In Italia la Vareniclina è distribuita con il nome commerciale di Champix® e presenta come effetti collaterali cefalea, sonnolenza, secchezza delle fauci. E', come il Bupropione, controindicata durante la gravidanza. La terapia sostitutiva con nicotina resta la modalità di trattamento di supporto per la cessazione di fumo più utilizzata. La nicotina "pulita" può essere assunta sotto diverse forme: cerotti ad assorbimento transdermico, gomme da masticare, compresse sublinguali, pastiglie, spray nasali. Anche la nicotina è gravata da effetti collaterali che vengono riassunti nella tabella che segue (Tabella 4).

Modalità di somministrazione	Controindicazioni	Effetti collaterali
Cerotti transdermici	Non applicare sulle ferite	Eruzioni cutanee locali Insonnia
Gomme da masticare	-	Mal di gola, ulcere orali
Compresse	Grave cardiopatia, infarto recente. Recenti eventi cerebrovascolari	Sete, parestesia, alterazioni del gusto, disturbi del sonno
Spray nasale	-	Mal di gola, irritazione nasale, epistassi

Tabella 4. Controindicazioni ed effetti collaterali delle principali modalità di utilizzo della NRT.

■ IL COUNSELLING PER LA CESSAZIONE DEL FUMO NEL SETTING ODONTOIATRICO

Gli Odontoiatri e gli Igienisti Dentali sono posti in una condizione particolarmente favorevole per promuovere interventi di counselling per la cessazione del fumo. E' noto, infatti, che anche se buona parte della popolazione non frequenta, nel nostro Paese, gli studi odontoiatrici, gli odontoiatri restano gli specialisti più visitati, e con maggiore regolarità. Il 60% circa degli Italiani dichiara di aver frequentato uno studio odontoiatrico durante gli ultimi dodici mesi. L'odontoiatra e l'igienista sono poi abituati a parlare con i propri pazienti, a fornir loro suggerimenti per quanto riguarda l'igiene orale e la salute della propria bocca, e ad effettuare interventi di counselling.

Una situazione, quindi, ideale per promuovere non solo l'igiene orale ma anche stili di vita appropriati, primo fra tutti quello caratterizzato dal non fumare e, nei fumatori, dal cessare tale abitudine. Al di là della frequentazione dei pazienti, esistono altri motivi, compresi quelli etici e morali, per cui l'odontoiatra dovrebbe occuparsi di promuovere la cessazione del fumo:

- Il fumo è il principale fattore eziologico del carcinoma orale a cellule squamose e delle lesioni potenzialmente maligne del cavo orale;
- Subito dopo la placca batterica è il principale fattore di rischio per le parodontiti (O.R.2-7.28);
- La prognosi dei pazienti trattati con impianti è significativamente peggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori. I fallimenti impiantari sono almeno doppi nei fumatori rispetto ai non fumatori;
- La guarigione delle ferite orali è sensibilmente ostacolata dal fumo.

Durante gli ultimi dieci anni il tema della cessazione del fumo nel setting odontoiatrico è divenuto di sempre maggiore attualità. Le ricerche pubblicate su questo tema sono ormai numerose e ad esso

viene periodicamente dedicato un convegno internazionale che raduna i principali esperti del settore rilasciando poi raccomandazioni operative utili per la professione.

Sono ora a nostra disposizione dati provenienti da ricerche condotte in molti paesi con realtà socio-economiche diverse che descrivono la frequenza ed il comportamento con cui gli odontoiatri e gli igienisti effettuano interventi anti-fumo, l'efficacia che questi interventi riconoscono e le barriere che li ostacolano.

Si tratta di ricerche complesse e problematiche per quanto riguarda la loro implementazione e va riconosciuto che la loro qualità appare spesso discutibile per vari motivi tra cui: la ridotta numerosità del campione, la frequente mancanza di controlli, la costante assenza di una verifica biochimica dei risultati ottenuti (esito positivo o negativo basato sulla fiducia di quanto dichiarato dal paziente, senza conferma con tests biochimici della presenza nel sangue di prodotti derivanti dal tabacco). Fatti salvi questi non indifferenti limiti, gli effetti del counselling per la cosiddetta "Tobacco Use Cessation" (TUC) vengono globalmente indicati come positivi.

Le modalità per effettuare interventi di counselling per la TUC prevedono diversi passaggi:

- Informarsi sulle abitudini del paziente riguardo al fumo e dove possibile aumentarne la motivazione alla cessazione (fuma?, quanto fuma?, da quanti anni?, che tipo di tabacco?);
- Valutare la dipendenza del paziente dalla nicotina (dopo quanto tempo dal risveglio accende la prima sigaretta?);
- Fornire un counselling di supporto (indicare i danni prodotti dal tabacco a livello dei vari organi, enfatizzare i benefici ottenibili con la cessazione, ricordare i problemi legati al fumo passivo);
- Incoraggiare l'uso di farmacoterapie per ridurre i fenomeni di astinenza.

Le informazioni riguardo alle abitudini al fumo andrebbero ottenute e registrate in ogni singolo paziente: è necessario conoscere il numero di sigarette fumate giornalmente, il numero di anni di

fumo ed avere informazioni sulla disponibilità ed il desiderio del paziente di smettere di fumare. Nei soggetti che riferiscono di non avere alcuna intenzione di smettere di fumare vanno menzionati i danni a breve ed a lungo termine prodotti dal fumo, ricordando loro che se in futuro cambiassero idea potrebbero trovare in noi un supporto per la cessazione. Nei soggetti, che invece mostrano interesse e desiderio di smettere di fumare il nostro intervento si farà articolato e maggiormente attivo dipendentemente dal ruolo diretto che vorremo svolgere. Potremmo, infatti, riferire i nostri pazienti ai numerosi centri anti-tabacco limitandoci a verificare che seguano il nostro suggerimento e rinforzando il livello motivazionale con visite di controllo.

Volendo impegnarci maggiormente, nel caso avessimo acquisito una formazione specifica, potremmo stabilire con i nostri pazienti una data precisa per smettere completamente di fumare supportando tale decisione con l'uso di prodotti sostitutivi della nicotina. In molti documenti la più adottata procedura di counselling viene definita come quella delle 5 "A":

1. ask (chiedi),
2. advise (informa),
3. assess (valuta),
4. assist (assiti),
5. arrange (segui il paziente).

ASK: Il paziente viene interrogato sulle sue abitudini al fumo e le informazioni ottenute vengono registrate in cartella.



ADVISE: vengono discussi i problemi legati all'assunzione del tabacco sia per la salute orale che per quella generale



ASSESS: viene valutata la disponibilità del soggetto alla cessazione



ASSIST: Il paziente viene dotato di materiale informativo sul fumo, viene identificata una data di cessazione e prescritto un supporto farmacologico



ARRANGE: il soggetto viene seguito nel tempo fornendo tutte le informazioni sui locali centri antifumo

Come precedentemente affermato gli interventi di TUC nel setting odontoiatrico sembrerebbero fornire risultati molto incoraggianti. Nella tabella 5 vengono proposti i risultati ottenuti da alcuni trials clinici.

Durante gli ultimi anni, inoltre, sono state pubblicate alcune interessanti revisioni narrative della letteratura in questo settore [26]. Più recentemente è stata pubblicata una revisione sistematica [27], che ha concluso che gli interventi di TUC da parte degli odontoiatri sono in grado di riscuotere successo.

La letteratura, quindi, sembrerebbe dimostrare che il counselling per la cessazione del fumo può essere offerto con successo dagli odontoiatri ai propri pazienti fumatori. Esistono diverse barriere in grado di ostacolare l'implementazione di questo intervento; tra queste giocano un ruolo di primo piano la mancanza di una formazione specifica, l'apparente assenza di un ritorno economico, i timori che il paziente possa non gradire questo intervento reso dall'odontoiatra, il tempo necessario per il counselling.

Vero è che, ad oggi, raramente le scuole di Odontoiatria offrono nei loro curriculum moduli di formazione per il counselling. Tuttavia, la situazione sta migliorando e sempre più scuole in Europa includono nei loro curriculum, e con un buon successo, lo sviluppo di competenze per la promozione di stili di vita adeguata. Anche se l'intervento non ha un ritorno economico immediato è in grado di promuovere la qualità globale dell'offerta dello studio, punto fon-

damentale per il successo dello studio stesso. I pazienti, infine, sono lieti di aver maggiore comunicazione con il proprio curante.

Primo Autore Anno della pubblicazione ed entità del campione	Tipologia dello studio	Setting	Metodo	Risultato indagato	Percentuale di cessazione
Christen AG, 1984 208 soggetti	Quasi randomizzato	Ambulatori Universitari	Nicotina vs. placebo, gomme	A 15 settimane	Gruppo Test 12.4%
Cohen SJ, 1989	RTC	Dentisti (50) in ambulatori privati	Quattro tipi di intervento	Ad un anno	7.7-16.9% nei vari interventi
Cooper TM, 1989	Prospettico senza gruppo controllo	Ambulatori ospedalieri	Gomme di nicotina in forti fumatori	Ad un anno	Da 0% a 47%
Stevens VJ, 1995 518 soggetti	RTC	Studi privati	Incoraggia- mento a smettere e video	Un anno	Gruppo Controllo 12.5% Gruppo Test 18.4%
Severson HH, 1998 1350 soggetti	RCT	75 studi odontoiatrici	Intervento vs. Controllo	Un anno	Gruppo Controllo 2.4% Gruppo Test 10.2%
Hovell MF, 2001 16.915 soggetti	Quasi randomizzato	154 studi di ortodonzia	Intervento vs. Controllo	Due anni	Protocolli di prevenzione anti fumo possono essere efficaci nel setting ortodontico
Gordon JS, 2005 364 soggetti	Prospettico con gruppo controllo	Due strutture odontoiatriche pubbliche	Quasi sperimentale	Un anno	Gruppo Controllo 4.6% Gruppo Test 18.8%

Tabella 5. In questa tabella vengono illustrati i risultati di interventi per la cessazione del fumo ottenuti in diversi paesi in ambienti odontoiatrici diversi.

■ CONCLUSIONI

Da quanto esposto in questo capitolo risulta chiaro il ruolo fondamentale che l'odontoiatra può giocare nella prevenzione dei tumori del cavo orale. Va sottolineato che le attività dell'Odontoiatra rappresentano solo una delle diverse iniziative implementabili nelle strategie di prevenzione. Sarebbe opportuno che le varie possibili iniziative preventive prendessero avvio all'interno di una campagna coinvolgente oltre alla professione odontoiatrica le scuole con azioni di educazione sanitaria, i governi con azioni di contrasto all'uso del tabacco, le strutture ospedaliere con l'implementazione di un maggior numero di centri anti-fumo, l'Università con una formazione specifica e le Società Scientifiche con un aggiornamento continuo che valorizzi maggiormente le iniziative di prevenzione.

Chiedere all'odontoiatra di effettuare interventi volti alla cessazione del fumo significa contemporaneamente fornirgli strumenti culturali per svolgere questa importantissima attività.

La prevenzione nel setting odontoiatrico rappresenta una misura di promozione della salute dei cittadini che va al di là della prevenzione della carie, delle parodontiti, delle lesioni potenzialmente maligne e del carcinoma orale a cellule squamose.

Promuovere l'igiene orale per la prevenzione di carie e malattia parodontale contribuisce alla riduzione del carico infiammatorio globale del nostro organismo ed alla prevenzione delle patologie correlate al carico infiammatorio globale, promuovere una dieta povera di zuccheri contribuisce a contrastare l'epidemia di sovrappeso ed il diabete, promuovere la cessazione del fumo per contrastare le patologie orali fumo-correlate contribuisce alla prevenzione di tutte le patologie fumo correlate che affliggono l'umanità.

Il profilo dell'odontoiatra nel prossimo futuro si arricchirà sempre più di competenze in tema di promozione di stili di vita appropriati e contrasto ai fattori di rischio. Questo gli consentirà non solo di tutelare maggiormente la salute dei propri pazienti ma anche di sviluppare un'immagine maggiormente positiva per la nostra professione.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Mackay J, Eriksen M, Shafey O: *The Tobacco Atlas* 2nd edn. Atlanta: American Cancer Society 2006.
2. Tilstone C: **Dentists: a crucial part to play in oral cancer.** *Lancet Oncol* 2007 **8**:575.
3. **Oral cancer prevention** [<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/prevention/oral/Health-Professional/page4>]
4. Laronde DM, Hislop TG, Elwood JM, Rosin MP: **Oral cancer: just the facts.** *J Can Dent Assoc* 2008, **74**:269-272.
5. Pizzo G, Piscopo MR, Pizzo I, Giuliana G: **[Smoking cessation counselling and dental team].** *Ann Ig* 2006, **18**:155-170.
6. **Oral Cancer Prevention.** [<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/oral/prevention/>]
7. Lucenteforte E, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C: **Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk.** *Oral Oncol* 2008.
8. Morse DE, Kerr AR: **Disparities in oral and pharyngeal cancer incidence, mortality and survival among black and white Americans.** *J Am Dent Assoc* 2006, **137**:203-212.
9. Petersen PE: **Oral cancer prevention and control - The approach of the World Health Organization.** *Oral Oncol* 2008.
10. Allison P: **Effectiveness of screening for oral cancer not proven.** *Evid Based Dent* 2004, **5**:40-41.
11. WHO (World Health Organization): **The Ottawa Chart for Health Promotion. Health Promotion 1.** vol. iii-v. Geneva: WHO; 1986.
12. Stewart BW, Kleihues P: *World Cancer Report.* Lyon: IARC; 2003.
13. Fiore MC, Croyle RT, Curry SJ, Cutler CM, Davis RM, Gordon C, Heaton C, Koh HK, Orleans CT, Richling D, et al: **Preventing 3 million premature deaths and helping 5 million smokers quit: a national action plan for tobacco cessation.** *Am J Public Health* 2004, **94**:205-210.
14. Jha P, Chaloupka FJ, Moore J: **Tobacco addiction.** In *Disease control priorities in developing countries.* 2nd edition. Edited by Jamison DT, Breman JG, Measham AR. New York: Oxford University press; 2006: 869-885
15. Faggiano F, Gelormino E, Mathis F: *Cessazione del Fumo di Tabacco. Linee Guida clinico-organizzative per la Regione Piemonte.* Torino; 2007.
16. **Tobacco control at a glance.** [www.worldbank.org/tobacco]
17. Gallus S, Zuccaro P, Colombo P: **Smoking in Italy 2005-2006: Effects of a comprehensive National Tobacco Regulation.** *Prev Med*, **45**:198-201.

18. Barone-Ardesi F, Vizzini L, Merletti F: **Short-term effects of Italian smoking regulation on rates of hospital admission for acute myocardial infarction.** *Eur Heart J* 2006, **27**:2468-2472.
19. Glantz SA: **Meta-analysis of the effects of smokefree laws on acute myocardial infarction: An update.** *Prev Med* 2008.
20. Moher M, Hey K, Lancaster T: **Workplace interventions for smoking cessation.** *Cochrane Database of Systematic Review* 2005.
21. Gallus S, Schiaffino A, La Vecchia C: **Price and cigarette consumption in Europe.** *Tob Control* 2006, **15**:114-119.
22. Bala M, Strzeszynski I, K. C.: **Mass media interventions for smoking cessation in adults.** *The Cochrane Library* 2008.
23. Willemsen MC: **The new EU cigarettes health warning benefit smokers who want to quit the habit: results from the Dutch Continuous Survey of Smoking Habits.** *Eur J Public Health* 2005, **15**:389-392.
24. Frieden TR, Bloomberg MR: **How to prevent 100 million deaths from tobacco.** *Lancet* 2007, **369**:1758-1761.
25. American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th edn. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
26. Needleman I, Warnakulasuriya S, Sutherland G, Bornstein MM, Casals E, Dietrich T, Suvan J: **Evaluation of tobacco use cessation (TUC) counselling in the dental office.** *Oral Health Prev Dent* 2006, **4**:27-47.
27. Carr AB, Ebbert JO: **Interventions for tobacco cessation in the dental setting. A systematic review.** *Community Dent Health* 2007, **24**:70-74.



Prevenzione secondaria del carcinoma orale: il ruolo dell'odontoiatra

FEDERICA DEMAROSI,
MARCO TAROZZI,
ANTONIO CARRASSI

*Università degli Studi di Milano
e Azienda Ospedaliera San Paolo Milano*

A dispetto di una vasta ricerca scientifica, l'incidenza e la mortalità del carcinoma orale a cellule squamose non appiano, ad oggi, ridotte [1]. I numeri sono fundamentalmente simili a quelli di cinquant'anni or sono.

I motivi sottesi a questa situazione sono diversi: l'aggressività della neoplasia, la possibilità di localizzazioni multiple e/o di tumori sincroni, i ritardi con cui spesso viene posta la diagnosi. E' interessante notare che, a dispetto della semplicità con cui sia il paziente che gli operatori sanitari possono apprezzare le lesioni del cavo orale, la diagnosi di carcinoma orale a cellule squamose venga usualmente posta con ritardi anche dell'ordine di diversi mesi.

Questo ritardo è ascrivibile in parte alla mancanza di informazioni da parte dei cittadini ed in parte a comportamenti non appropriati da parte degli operatori sanitari. A tal proposito, analizzeremo i risultati di alcune recenti ricerche che offrono rilevanti spunti di riflessione.

■ LA PRESENTAZIONE CLINICA DEL CARCINOMA ORALE A CELLULE SQUAMOSE ED IL COMPORTAMENTO DEI PAZIENTI

Nella popolazione esiste una scarsa consapevolezza circa la possibilità che il cancro colpisca anche la bocca. Un'indagine condotta in diverse regioni dell'Inghilterra su un campione rappresentativo di adulti ha mostrato, come illustrato nella tabella 1, che circa il 50% degli inglesi ignora che il cancro possa svilupparsi anche nel cavo orale [2].

Localizzazione	Percentuale di soggetti consapevoli
Cancro polmonare	97
Cancro della Cute	96
Cancro della cervice uterina	86
Cancro della prostata	78
Cancro del colon	62
Cancro orale	56
Cancro della pelvi	38

Tabella 1. Percentuale di adulti consapevoli dell'esistenza del cancro in diversi distretti corporei (modificato da Warnakulasuriya et al [2]).

Questi dati appaiono allarmati non solo per quanto riguarda il carcinoma orale a cellule squamose, ma anche per altre forme tumorali molto più frequenti come ad esempio il tumore del colon.

La scarsità di informazioni riscontrata nei cittadini inglesi è emersa anche in ricerche condotte in altre aree geografiche che hanno regolarmente sottolineato la necessità di sviluppare campagne informative. *L'American Dental Association* ha lanciato nel 2001 una campagna educativa volta a promuovere una maggior consapevolezza nei cittadini riguardo al carcinoma orale ad enfatizzare il ruolo che il

dentista può svolgere nella diagnosi precoce di questa malattia. La campagna si basava principalmente su manifesti pubblicitari (Figura 1) che apparvero in 11 città sui mezzi manifesti era il seguente: *“Ora è piccola, non lasciare che diventi un cancro orale. Fatti visitare dal tuo dentista”*



Figura 1. Questi manifesti furono alla base della campagna informativa condotta dall'ADA nel 2001, il messaggio richiamava contemporaneamente la possibilità che una piccola lesione orale potesse essere o diventare un cancro ed il ruolo che il dentista poteva ricoprire nella diagnosi precoce della malattia.

La campagna durò circa sette mesi e venne arricchita da una ulteriore serie di iniziative tra le quali la produzione di materiale divulgativo e poster sul cancro orale da esporre, o distribuire negli studi odontoiatrici. Oltre al messaggio diretto ai cittadini, l'iniziativa incluse anche un intervento diretto a 100.000 odontoiatri attraverso la produzione di materiale educativo sul cancro orale.

L'ADA cercò di valutare l'efficacia di questa campagna e circa quattro mesi dopo condusse su 1270 adulti una intervista telefonica.

I risultati non apparvero soddisfacenti [3]. Il cancro orale veniva collegato al fumo ed all'alcool da meno del trenta per cento del campione esaminato e solo il 25% degli intervistati si dichiarava consapevole delle competenze degli odontoiatri nel settore delle malattie delle mucose orali e nella diagnosi precoce del cancro della bocca. Maggiormente positivi apparvero i risultati ottenuti sugli odontoiatri. Essi, infatti, si dichiararono maggiormente attivi nell'eseguire nel proprio studio lo screening per le lesioni potenzialmente maligne e maligne.

Anche altri studi hanno sottolineato come i cittadini ignorino quali siano i fattori di rischio della malattia e quanto raramente i pazienti

vengano sottoposti negli studi odontoiatrici ad uno screening per il carcinoma orale a cellule squamose. Una coorte di 1773 soggetti di oltre 40 anni residente in Florida è stata recentemente esaminata utilizzando la metodica delle interviste telefoniche. La maggior parte degli intervistati dichiarò di avere conoscenze molto scarse, o nulle, riguardo al carcinoma orale.

Lo stesso campione dichiarò che solo nel 19.5% dei casi aveva ricevuto durante il precedente anno una visita di screening per il carcinoma orale a cellule squamose nello studio del suo odontoiatra [4]. A conclusioni simili giunse anche una ricerca condotta nell'area dello Stato di New York ed in quella dello Stato del New Jersey. Questo studio poté verificare che degli 803 soggetti intervistati solo il 39% era a conoscenza della possibilità che anche la bocca potesse venir colpita dal cancro e che molto bassa era la conoscenza riguardo ai fattori di rischio maggiormente associati alla malattia [5].

Deve essere, inoltre, tenuto in considerazione che il carcinoma orale a cellule squamose può essere asintomatico per lunghi periodi di tempo e l'unico segno della sua presenza può essere rappresentato da una modificazione di colore, di consistenza o di forma dei tessuti [6]. Questi cambiamenti vengono avvertiti dai pazienti ma sono spesso ignorati o minimizzati; infatti, il trenta per cento di soggetti con sintomi o segni ascrivibili ad un carcinoma orale a cellule squamose attendono mediamente oltre tre mesi prima di richiedere il parere di un odontoiatra o di un medico [7].

Una recente revisione sistematica della letteratura ha cercato di chiarire il problema ed individuare quali siano i maggiori responsabili di questi ritardi. I risultati di questa ricerca non hanno però fornito dati chiari. E' emerso che il paziente tende spesso all'auto prescrizione di farmaci nel tentativo di eliminare queste lesioni e che i ritardi nella richiesta di una visita specialistica sono maggiormente rappresentati negli appartenenti a strati sociali disagiati [8].

■ LA PRESENTAZIONE CLINICA DEL CARCINOMA ORALE ED IL COMPORTAMENTO DEGLI ODONTOIATRI

Per descrivere le presentazioni cliniche iniziali del carcinoma orale a cellule squamose è possibile ancor oggi riferirsi ai risultati di alcuni lavori condotti durante gli anni ottanta negli USA e poi costantemente confermati dalla letteratura scientifica [9].

L'aspetto clinico del carcinoma orale a cellule squamose nelle sue fasi iniziali è principalmente caratterizzato da modificazioni del colore del tessuto: spesso può apparire come una lesione rossa e/o bianca. Meno frequentemente la lesione iniziale è una piccola ulcera od una tumefazione. In particolare, per quanto riguarda il colore è utile riportare le indicazioni di Mashberg e Feldman [10] (Tabella 2).

Colore	Carcinoma Invasivo		Carcinoma in situ	
	N.	%	N.	%
Rosso solamente	78	32.7	24	27
Rosso maggiore di Bianco	76	31.9	25	27
Rosso e bianco in egual misura	56	23.5	27	30
Bianco maggiore di rosso	13	5.5	9	10
Bianco solamente	13	5.5	5	8
Altro	2	0.8	0	0
TOTALE	238	100	0	100

Tabella 2. In questa tabella vengono indicate le caratteristiche morfologiche di una serie di 236 ca. orali asintomatici (modificata da Mashberg[10]).

Il rilievo di una lesione della mucosa orale da parte dell'odontoiatra è un compito molto semplice e rapido. Altrettanto semplice è evidenziarne un colore che si discosti da quello della mucosa normale circostante. Il tempo necessario è inferiore ai due minuti [11].

Se tutto è così semplice e rapido per quale motivo i cancri della bocca che giungono nei centri specialisti per il trattamento sono poco frequentemente dei T1 (diametro massimo inferiore ai 2 cm), e quali

interventi potrebbero proporsi per migliorare tale situazione?

Come abbiamo riportato, una parte del problema è legata alla poca informazione esistente nei cittadini ed al ritardo con cui i pazienti richiedono il parere del sanitario, mentre la restante parte del problema risiede in comportamenti inadeguati degli stessi sanitari [12]. Indagini condotte in molti paesi testimoniano come l'attenzione professionale degli odontoiatri sia rivolta pressoché in modo esclusivo alla diagnosi ed al trattamento delle patologie dento-parodontali e delle loro sequele mentre raramente gli odontoiatri sembrerebbero altrettanto attivi nelle attività di diagnosi precoce e screening del cancro del cavo orale. Lo screening ispettivo delle mucose orali condotto nel setting dell'ambulatorio odontoiatrico richiede non più di due minuti ed andrebbe effettuato in ogni paziente, a maggior ragione in quei pazienti esposti ai principali fattori di rischio (fumo, alcool, età, pregresse neoplasie alle vie aereo-digestive superiori, sesso maschile). Questo rapidissimo screening potrebbe portare all'identificazione di lesioni mucose altrimenti non rilevabili ed, in relazione alla competenza specifica del singolo operatore, al loro inquadramento diagnostico e terapeutico od al loro rapido invio ad un centro specialistico.

■ METODOLOGIA DI SCREENING

Esame clinico

L'esame clinico delle mucose del cavo orale viene condotto con una metodologia molto semplice procedendo in senso antero-posteriore ed associando all'esame visivo una gentile palpazione dei tessuti. Vengono, nell'ordine, esaminati la pseudo mucosa delle labbra, le mucose labiali, le aree vestibolari, le mucose geniene, il pavimento orale, il palato duro e quello molle. Il paziente viene quindi invitato ad estrarre la lingua che viene delicatamente afferrata, con una garza bordata, ed esaminata nelle sue superfici dorsale, ventrale, laterali (Figura 2). Questo esame dovrebbe essere considerato di routine ed essere abbinato alle normali procedure diagnostiche che vengono applicate per le più prevalenti malattie dento-parodontali.



Figura 2. L'esame delle mucose orali viene condotto andando in senso antero-posteriore partendo dalle commessure labiali ed arrivando alla regione glosso-amigdalopalatina. L'esame può essere completato dall'esame dei linfonodi laterocervicali e retroauricolari

Durante gli ultimi anni la consapevolezza dell'importante ruolo svolto dagli odontoiatri nella diagnosi precoce del carcinoma orale si è notevolmente accresciuta e diverse ricerche sono state pubblicate per valutare su tale tematica le competenze specifiche, i comportamenti e le attitudini degli odontoiatri stessi. I risultati di queste ricerche (Tabella 3), sebbene effettuate principalmente mediante la compilazione di questionari e pertanto potenzialmente soggette a bias anche significativi, sembrerebbero concordi nel suggerire che ancora oggi esistano ampi spazi per la promozione negli odontoiatri di competenze specifiche nel settore delle lesioni potenzialmente maligne e del carcinoma orale a cellule squamose.

AUTORE, ANNO	CAMPIONE	METODO	COMMENTI
Warnakulasuriya KA, Johnson NW: Dentists and oral cancer prevention in the UK: opinions, attitudes and practices to screening for mucosal lesions and to counselling patients on tobacco and alcohol use: baseline data from 1991. <i>Oral Dis.</i> 1999 Jan;5(1):10-4.	Odontoiatri Abbonati a British Dental Journal 16% di risposte (2519)	Questionario inviato per posta	L'84% ha dichiarato di eseguire di routine lo screening per il carcinoma orale a cellule squamose, ma più del 50% non indaga la presenza di fattori di rischio e non fornisce interventi di counselling. Necessario un miglioramento nei comportamenti
Kujan O, Duxbury AJ, Glenn AM, Thakker NS, Sloan P. Opinions and attitudes of the UK's GPs and specialists in oral surgery, oral medicine and surgical dentistry on oral cancer screening. <i>Oral Dis.</i> 2006 Mar;12(2):194-9	200 Odontoiatri generici e 350 specialisti (chirurgia orale, chirurgia dentale e medicina orale). Il 66.9% del campione intervistato ha fornito risposte	Questionario inviato per posta	Il 95% degli intervistati dichiara di effettuare nei propri pazienti lo screening del ca. orale. Il 70% degli specialisti ed il 41.2% dei non specialisti informa il paziente sui fattori di rischio.
Gajendra S, Cruz GD, Kumar JV Oral cancer prevention and early detection: knowledge, practices, and opinions of oral health care providers in New York State. <i>J Cancer Educ.</i> 2006 Fall;21(3):157-62	1025 odontoiatri e 1025 igienisti dall'albo dello stato di New York. Rispondono all'indagine 904 odontoiatri e 963 igienisti	Questionario inviato per posta	L'85% degli odontoiatri ed il 78% degli igienisti effettua uno screening annuale nei pazienti di oltre 40 anni. La maggior parte del campione interroga i pazienti sull'abitudine al fumo ma pochi valutano anche l'abitudine all'alcool. Gli odontoiatri presentano competenze più sviluppate rispetto agli igienisti

<p>Macpherson LM, McCann MF, Gibson J, Binnie VI, Stephen KW. The role of primary healthcare professionals in oral cancer prevention and detection. Br Dent J. 2003 Sep 13;195(5):277-81 Scozia</p>	<p>357 medici di base e 331 odontoiatri Il 68% dei sanitari invitati a partecipare alla ricerca ha fornito una risposta</p>	<p>Questionario inviato per posta</p>	<p>La maggior parte dei soggetti intervistati ha dichiarato una scarsa confidenza nella diagnosi precoce del cancro del cavo orale sottolineando la necessità di promuovere maggiori interventi formativi sia pre che post laurea</p>
<p>Seoane J, Warnakulasuriya S, Varela-Centelles P, Esparza G, Dios PD. Oral cancer: experiences and diagnostic abilities elicited by dentists in North-western Spain. Oral Dis. 2006 Sep;12(5):487-92.</p>	<p>32 odontoiatri generici</p>	<p>Questionario e verifica attraverso diapositive di 50 casi clinici di lesioni delle mucose orali della competenza diagnostica dei soggetti partecipanti allo studio</p>	<p>L'87.5% dei soggetti ha dichiarato di effettuare routinariamente l'esame delle mucose orali ai propri pazienti. La capacità diagnostica riguardo i casi clinici presentati è risultata bassa. Gli autori enfatizzano la necessità di una educazione medica continua specifica nel settore dell'oncologia orale</p>
<p>Leão JC, Góes P, Sobrinho CB, Porter S. Knowledge and clinical expertise regarding oral cancer among Brazilian dentists. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005 Jun;34(4):436-9</p>	<p>129 odontoiatri 100% accetta di partecipare alla ricerca</p>	<p>Questionario di 21 domande</p>	<p>Il 40% del campione non possiede appropriate conoscenze riguardo gli aspetti clinici delle lesioni neoplastiche orali. Gli odontoiatri con attività in strutture pubbliche dimostrano una competenza maggiore nel settore dell'oncologia orale.</p>

Clovis JB, Horowitz AM, Poel DH. Oral and pharyngeal cancer: knowledge and opinions of dentists in British Columbia and Nova Scotia. J Can Dent Assoc. 2002 Jul-Aug;68(7):415-20	817 odontoiatri generici. 670 (55.2% accettano di partecipare all'indagine	Questionario postale composta da 41 domande	Meno del 45% del campione intervistato è in grado di indicare quali siano gli aspetti clinici iniziali del carcinoma orale
Colella G, Gaeta GM, Moscariello A, Angelillo IF. Oral cancer and dentists: knowledge, attitudes, and practices in Italy. Oral Oncol. 2008 Apr;44(4):393-9.	1000 odontoiatri partecipanti a corsi di aggiornamento nella regione Campania	Questionario diviso in 5 sezioni : demografica, conoscenze sui fattori di rischio del ca. orale, abitudini degli odontoiatri, fonti di informazione nel settore dell'oncologia orale	Un terzo dei rispondenti è stato in grado di descrivere l'aspetto clinico del carcinoma iniziale. Il 64.88% dichiara di essere in grado di effettuare una visita appropriata per lo screening del carcinoma orale a cellule squamose.

Tabella 3. In questa tabella vengono riportati le metodologie ed i principali risultati delle ricerche volte a chiarire le competenze e le attitudini degli odontoiatri di diversi paesi riguardo i fattori di rischio, le lesioni potenzialmente maligne ed il carcinoma orale a cellule squamose.

La semplice ispezione e palpazione delle mucose del cavo orale appare efficace nella diagnosi di carcinoma orale a cellule squamose. Lo screening ispettivo è una metodica rivelatasi appropriata per alcuni altri distretti anatomici e per diverse neoplasie.

L'esame clinico visivo per la ricerca di lesioni cutanee, ad esempio, è un metodo estremamente efficace per lo screening del melanoma ed ha mostrato una sensibilità ed una specificità di circa 0.98 [13].

Ricordiamo che i termini sensibilità e specificità si riferiscono alla capacità di una determinata procedura o di un determinato test di essere sempre positivo in presenza della malattia per cui il test viene utilizzato (sensibilità) e sempre negativo in assenza della malattia (specificità). Un test dotato di sensibilità uguale ad uno e specificità uguale ad uno viene definito come "gold standard".

- Sensibilità : **proporzione di soggetti che hanno la malattia ed hanno un test positivo**
- Specificità: **proporzione di soggetti che non hanno la malattia ed hanno il test negativo**

	Malattia presente	Malattia assente
TEST POSITIVO	A Vero positivo	C Falso positivo
TEST NEGATIVO	B Falso negativo	D Vero negativo

$\text{SENSIBILITA}' = \frac{A}{A + B}$	$\text{SPECIFICITA}' = \frac{D}{C + D}$
---	---

Una procedura od un test ideale dovrebbe, quindi, fornire sempre la risposta giusta, essere veloce, innocua, semplice, non dolorosa e possibilmente economica. Difficilmente un test od una procedura soddisfano contemporaneamente tutti i requisiti sopra elencati.

Gli studi volti a determinare la specificità e la sensibilità dell'esame clinico del cavo orale, anche se non sempre concordi nei risultati, ne hanno mediamente evidenziato valori molto alti.

Una recente meta-analisi condotta su cinque ricerche volte a definire sensibilità e specificità dell'esame ispettivo ha individuato valori rispettivamente di 0.85 e 0.98, confermando l'utilità e l'affidabilità dell'esame clinico [14].

E' evidente che l'efficacia dell'esame clinico varia considerevolmente in relazione all'esperienza ed alla competenza specifica dell'operatore che l'esegue.

Gli odontoiatri esperti nel settore delle malattie delle mucose orali sono in grado con il semplice esame ispettivo di porre la diagnosi corretta di molte tipologie di lesioni orali.

All'odontoiatra generico questa precisione non è richiesta; tuttavia, deve essere suo patrimonio professionale la preparazione necessaria per eseguire uno screening per il carcinoma orale a cellule squamose su tutti i pazienti ed individuare una lesione sospetta o con le caratteristiche tipiche di una neoplasia orale iniziale (alterazioni di colore, ulcera), in modo da poter avviare tempestivamente l'iter diagnostico direttamente od inviando il paziente in un centro specialistico. Occorre tenere presente che l'interpretazione del reperto clinico richiede perizia, esistono, infatti, varianti para-fisiologiche o situazioni di normalità come quelle mostrate nelle figure 3, 4, 5 che possono talora creare difficoltà cliniche in un non specialista.



Figura 3. Una cheilite rombica mediana con caratteristiche particolari può talora creare problemi diagnostici.



Figura 4 - 5. Questi tessuti non rappresentano una neoformazione neoplastica ma la normale anatomia della superficie laterale della lingua, particolarmente ricca di tessuto linfatico.

Come comportamento generale raccomandiamo prudenza, mantenendo come atteggiamento minimale l'assunto che *qualsiasi lesione orale non guarisca spontaneamente in quindici giorni dalla rimozione dei possibili fattori causali (es. trauma) va considerata come potenzialmente maligna e riferita per una diagnosi precisa.*

Per quanto riguarda la diagnosi di carcinoma orale il cosiddetto *gold-standard*, cioè il test che presenta meno falsi negativi (pazienti con malattia in cui il test è negativo) e falsi positivi (pazienti senza malattia ma con test positivo) resta l'esame bioptico. La biopsia, oltre a consentire la diagnosi di natura di una lesione, consente di definirne altri parametri di stadiazione necessari alla gestione dell'iter clinico del paziente.

Ausili diagnostici

A volte la modificazione iniziale di un carcinoma orale a cellule squamose può essere così poco espressa da sfuggire all'esame visivo ed anche per questo motivo, durante gli ultimi anni sono stati sviluppati alcuni strumenti diagnostici di supporto proposti come di particolare efficacia. Desideriamo sottolineare che tali metodologie non sono in alcun modo in grado di sostituire né un accurato esame clinico, né il prelievo bioptico. Si tratta di tecniche che sono state messe a disposizione della professione per fornire al clinico un aiuto alle usuali metodiche di diagnosi precoce e prevenzione secondaria, che in alcuni casi mancano di una estensiva validazione clinica.

- *"Brush Cytology"*

È una metodologia introdotta nella pratica clinica molto recentemente, disegnata per individuare lesioni neoplastiche che presentino un aspetto clinico modesto, con un livello di presunzione diagnostica di carcinoma orale a cellule squamose molto basso. La metodica non fornisce una diagnosi definitiva e deve essere in caso di positività perfezionata dall'esame bioptico. Diversi studi hanno mostrato risultati incoraggianti nell'applicazione della brush cytology alla diagnostica delle lesioni precancerose. In particolare un trial clinico multicentrico in doppio cieco condotto

su 945 pazienti con lesioni orali ha proposto che la *brush cytology* sostenuta da un'analisi computerizzata dei preparati istologici sia un metodo affidabile nell'identificare lesioni preneoplastiche e neoplastiche[15]. Gli autori di questa interessante ricerca hanno sottolineato nelle loro conclusioni l'utilità di questo test in particolar modo nelle lesioni apparentemente innocue. La metodica si differenzia dal classico esame citologico sia per lo strumento di prelievo (Figura 8.6), progettato per poter raccogliere cellule non solo dagli strati più superficiali dell'epitelio, che nella metodica di lettura istopatologica che si avvale di un'analisi computerizzata. Questa promettente metodica presenta però il forte svantaggio di necessitare di laboratori attrezzati *ad hoc* per la lettura del preparato.



Figura 6. La lesione in esame viene "grattata" con questo particolare spazzolino che consente un prelievo trans epiteliale di cellule. Il materiale così ottenuto viene strisciato su un vetrino portaoggetti, fissato come negli usuali prelievi citologici, colorato ed analizzato con un ausilio computerizzato.

- *Il test di colorazione vitale con toluidina*

La toluidina è un colorante vitale. Non è la prima volta che tests di colorazione vengono proposti a fini diagnostici in campo oncologico. Ricordiamo, ad esempio, quanto fatto per decenni a livello della cervice uterina con la soluzione di Lugol. Il test è molto semplice e consiste nel sottoporre il paziente ad uno sciacquo con acido acetico all'1% (per rimuovere i detriti di superfici) seguito da uno sciacquo o da una toccatura (a seconda della preferenza dell'operatore) con blu di toluidina all'1% cui infine segue un'ulteriore sciacquo con la soluzione di acido acetico all'1% [16]. Il tessuto neoplastico si colora di blu intenso a differenza del tessuto sano che assume una colorazione azzurro tenue (Fi-

gura 7 e 8). Questo test è particolarmente utile nei pazienti che presentino un carcinoma orale già diagnosticato al fine di evidenziare aree neoplastiche e/o sospette non evidenziabili ad occhio nudo o per selezionare l'area più rappresentativa all'interno di una lesione da sottoporre ad accertamento bioptico. Abbiamo precedentemente indicato che l'esame bioptico è considerato il gold standard per la diagnosi di carcinoma orale. Va, peraltro, ricordato che i parametri diagnostici della biopsia si riferiscono esclusivamente all'area nella quale la biopsia sia stata seguita. Se la biopsia viene effettuata, per la diagnosi di una lesione estesa, in un solo punto ed in particolare poco rappresentativo dell'intera morfologia del quadro clinico si presenta il rischio di porre una diagnosi corretta per quanto riguarda il tessuto prelevato con la biopsia ma errata per quanto riguarda la lesione in toto. Da molti anni è noto che non necessariamente la diagnosi finale di una leucoplachia escissa e sottoposta a sezioni istologiche multiple seriate coincida con la diagnosi posta sui risultati di una isolata biopsia iniziale come originariamente proposto da Chiesa e coll.[17] e recentemente confermato da Holmstrup e coll.[18]. Su queste basi è raccomandabile effettuare nelle lesioni estese più di una biopsia possibilmente effettuate nelle aree più rappresentative della lesione ed in quelle che reagiscono maggiormente al test con il blu di toluidina.



Figura 7 - 8. Le immagini descrivono il risultato ottenuto con il test di colorazione vitale con blu di toluidina su una leucoplachia. La lesione assume il colorito azzurro chiaro tipica di una lesione non neoplastica. Questo test non ha valore diagnostico assoluto e viene principalmente utilizzato per individuare il punto migliore per effettuare una biopsia o per scoprire eventuali lesioni associate non visibili ad occhio nudo.

- *Sistemi diagnostici basati su sorgenti chemiluminescenti*

Molto recentemente sono stati proposti alcuni strumenti diagnostici che sfruttano la luce riflessa dai tessuti (ViziLite Plus®, MicroLux DL®). Anche in questo caso esistono esempi di sistemi simili già utilizzati in altri distretti corporei come la cervice uterina. Questi sistemi hanno come obiettivo quello di facilitare il rilevamento di anomalie tissutali. Il paziente esegue uno sciacquo con acido acetico all'1% per la rimozione dei detriti superficiali cui fa seguito l'osservazione clinica eseguita con il supporto di una sorgente luminosa chemiluminescente blu-bianca. Il tessuto normale appare sotto questa luce blu brillante mentre quello anomalo appare più bianco.

- *Sistemi diagnostici basati su proprietà di fluorescenza tissutale*

VELscope è uno strumento portatile che sfrutta l'autofluorescenza tissutale. Il tessuto normale eccitato da una luce blu intensa (400-460 nm) esprime un'autofluorescenza verde pallido; per contro il tessuto patologico appare scuro e circondato dal tessuto sano verde pallido. Non ci sono, a nostra conoscenza, dati disponibili in letteratura per quanto riguarda i comportamenti degli odontoiatri del nostro paese rispetto alle attività di lotta al cancro orale. Le indicazioni provenienti da altre realtà geografiche non sono particolarmente confortanti e indicano la necessità di:

- Promuovere negli ambulatori odontoiatrici lo screening del carcinoma orale a cellule squamose. Gli Odontoiatri che effettuano nei loro pazienti lo screening del carcinoma orale a cellule squamose sono l'assoluta minoranza;
- Condurre regolarmente, e come parte irrinunciabile dell'anamnesi del paziente, la raccolta e registrazione dei fattori di rischio e là dove possibile avviare interventi di contrasto per il loro allontanamento o riduzione.

Come dovrebbe comportarsi l'odontoiatria che durante lo screening del proprio paziente identifichi una lesione mucosa?

Per molte di queste lesioni, il comportamento può essere sem-

plice ed il percorso diagnostico-clinico gestito appropriatamente dall'odontoiatra di base. L'osservazione dei dati di incidenza delle varie tipologie di lesioni orali in una ampia popolazione occidentale, come ad esempio negli USA, farebbe ipotizzare che le più frequenti tipologie di lesione mucose siano ben familiari all'odontoiatra[19] (Tabella 4).

LESIONE	RANKING	PREVALENZA %
Stomatite Protesica, Tipo 1,2	1	3.60
Tatuaggi d'amalgama	2	3.30
Segni di automorsi guance/labbra	3	3.05
Ipercheratosi frizionali	4	2.67
Stomatite protesica, Tipo 3	5	2.37
Nevo	6	2.00
Lingua a carta geografica	7	1.85
Stomatite Aftosa	8	1.61

Tabella 4. Prevalenza delle lesioni mucose in 17.235 soggetti di oltre 17 anni.



Figura 9. Stomatite protesica di I grado. L'area arrossata corrisponde alle basi di appoggio di una protesi amovibile.



Figura 10. Tatuaggio d'amalgama. E' un reperto molto frequente e di diagnosi relativamente semplice. I melanomi orali sono piuttosto infrequenti e la sede di maggior localizzazione è il palato.

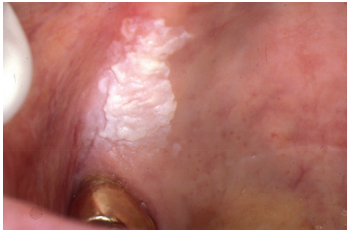


Figura 11 - 12. Le due immagini sono rappresentative di una ipercheratosi frizionale legata nella prima all'uso di una protesi amovibile e nella seconda ad uno spazzolamento eccessivamente energico.



Figura 13. Iperplasia fibrosa da protesi incongrua. Occasionalmente l'odontoiatra può presentare problemi di diagnosi in questa situazione

Come è possibile notare nella tabella, le prime tre condizioni patologiche sono rappresentative di patologie frequentemente incontrate dagli odontoiatri, ma che comunque possono in taluni casi creare delle difficoltà diagnostiche. Allorché non sia possibile porre una diagnosi certa ed allorché non sia possibile per l'odontoiatra di base escludere la presenza di una neoplasia è opportuno assumere un comportamento che preveda l'accertamento istopatologico della lesione. Questo accertamento può essere effettuato dall'odontoiatra stesso, se competente, od inviando il paziente ad una struttura specialistica. Gli scarsi dati presenti in letteratura suggerirebbero come appropriato il delegare l'iter clinico di una lesione non diagnosticata ad una struttura specialistica.

Un'indagine recentemente condotta da un gruppo di ricercatori Italiani, già presentata nella tabella 3, ci fornisce dati interessanti non tanto sulla frequenza con cui gli odontoiatri della Campania effettuano lo screening delle mucose orali ma su quale sia il livello di confidenza da loro recepito per quanto riguarda la loro competenza in questo settore (Tabella5)[20].

AFFERMAZIONE	ACCORDO (%)	INCERTEZZA (%)	DISACCORDO (%)
Sono adeguatamente addestrato per lo screening del cancro orale	53.8	18.8	27.3
Sono adeguatamente addestrato alla palpazione dei linfonodi	66.8	13.4	19.9

Tabella 5. I dati riportati in questa tabella sono relativi l'opinione di 1000 odontoiatri campani su alcune loro competenze[20].

Poco più del 50% degli intervistati si è dichiarato adeguatamente addestrato nello screening del carcinoma orale. E' importante che questo basso valore induca una riflessione su quale sia il livello di formazione dedicato dall'Università all'addestramento degli operatori sanitari in tema di oncologia orale e sulla necessità di fornire al termine del tragitto *undergraduate* iniziative di formazione continua in tema di diagnosi delle lesioni mucose e prevenzione del carcinoma orale a cellule squamose. In effetti, il livello di formazione proposto dalle Scuole di Medicina e da quelle di Odontoiatria riguardo l'ampio tema dell'oncologia orale è largamente migliorabile. Gli studenti in Medicina sono poco addestrati ad esaminare le mucose orali ed altrettanto poco consapevoli dei fattori di rischio e del counselling per il carcinoma orale [21]. In miglioramento la situazione per quanto riguarda gli studenti di odontoiatria.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Shah JS, Singh B: **Keynote comment: Why the lack of progress for oral cancer.** *The Lancet Oncology* 2006, **May**: 356-357.
2. Warnakulasuriya KA, Harris CK, Scarrott DM, Watt R, Gelbier S, Peters TJ, Johnson NW: **An alarming lack of public awareness towards**
3. Stahl S, Meskin LH, Brown LJ: **The America Dental Association's oral cancer campaign.** *JADA* 2004, **135**:1261-1267.
4. Tomar SL, Logan HL: **Florida adults' oral cancer knowledge and examination experiences.** *J Public Health Dent* 2005, **65**:221-230.

5. Cruz GD, Le Geros RZ, Ostroff JS, Hay JL, Kenigsberg H, Franklin DM: **Oral cancer knowledge, risk factors and characteristics of subjects in a large oral cancer screening program.** *J Am Dent Assoc* 2002, Aug;133:1064-1071.
6. Zakrzewska JM: **Fortnightly review: Oral Cancer.** *BMJ* 1999 318:1051-1054.
7. Scott SE, McGurk M, Grunfeld EA: **Patient delay for potentially malignant oral symptoms.** *Eur J Oral Sci* 2008, 116:141-147.
8. Scott SE, Grunfeld EA, McGurk M: **Patient's delay in oral cancer: a systematic review.** *Community Dent Oral Epidemiol* 2006, 34:337-343.
9. Mashberg A, Samit A: **Early Diagnosis of Asymptomatic Oral and Oropharyngeal Squamous Cancers.** *CA Cancer J Clin* 1995, 45:328-351.
10. Mashberg A, Feldman LJ: **Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: Erythroplasia revisited.** *Am J Surg* 1988, 156:273-275.
11. Mignogna MD, Fedele S: **Oral cancer screening to save a life.** *Lancet* 2005, 365:1905-1906.
12. Onizawa K, Nishihara K, Yamagata K: **Factors associated with diagnostic delay of oral squamous cell carcinoma.** *Oral Oncology* 2003, 39:781-788.
13. Whited JD, Grichnik JM: **The rational clinical examination . Does this patient have a mole or a Melanoma?** *JAMA* 1998, 279:696-701.
14. Downer MC, Moles DR, Palmer S, Speight PM: **A systematic review of test performance in screening for oral cancer and precancer.** *Oral Oncology* 2004, 40:264-273.
15. Sciubba JJ: **Improving Detection Of Precancerous And Cancerous Oral Lesions.** *JADA* 1999, 130:1445-1455.
16. Mashberg A: **Final evaluation of telenium chloride rinse for screening of high risk patients with asymptomatic squamous carcinoma.** *JADA* 1983, 196:319-324.
17. Chiesa F, Sala L, Costa L, Moglia D, Mauri M, Podrecca S, Andreola S, Marchesini R, Bandieramonte G, Bartoli C: **Excision of oral leukoplakias by CO2 laser on an out-patient basis: a useful procedure for prevention and early detection of oral carcinomas.** *Tumori* 1986 72:307-312.
18. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K: **Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable?** *J Oral Pathol Med* 2007, 36:262-266.
19. Shulman JD, Beach MM, Rivera-Hidalgo FT: **he Prevalence of oral mucosal lesions in U.S. adults Data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.** *JADA* 2004, 135:1279-1286.
20. Colella G, Gaeta GM, Moscariello A, Angelillo IF: **Oral cancer and dentists: knowledge, attitudes, and practices in Italy.** *Oral Oncol* 2008, 44:393-399.
21. Carter LM, Ogden GR: **Oral cancer awareness of undergraduate medical and dental students.** *BMC Med Educ* 2007, 7:44.



Prospettive future nel carcinoma orale

ANDREA SANTARELLI^{1,3},
SAMAN WARNAKULASURJA²,
LORENZO LO MUZIO¹

*¹Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
Università degli Studi di Foggia*

*²Oral Medicine at King's College Hospital,
Guy's and St Thomas' NHS Hospital Trusts, London, UK*

*³Dipartimento di Scienze Cliniche Specialistiche ed
Odontostomatologiche, Università Politecnica delle Marche*

La comprensione dei meccanismi biologici alla base del processo di metastatizzazione risulta di cruciale importanza per una terapia efficace del carcinoma orale. Inoltre, la possibilità di individuare precocemente le lesioni maligne e quelle che andranno incontro a progressione risulta parimenti fondamentale per il miglioramento della prognosi. Tuttavia, per il carcinoma del cavo orale non sono stati ancora identificati marcatori diagnostici e/o del processo neoplastico in atto come, invece, accade per tumori di altri distretti (es. PSA, CA-19-9, CA-15-3, CEA, ecc.); lo stesso dicasi per quanto riguarda la prognosi, che, mancando di parametri molecolari affidabili, è basata attualmente su criteri clinici ed istopatologici quali la stadiazione TNM, la localizzazione ed il grado di differenziazione cellulare che risultano essere spesso fallaci.

L'aumento globale di incidenza e la prognosi tutt'altro che favorevole hanno portato ad un sempre maggiore interesse per la prevenzione e la diagnosi precoce di tale patologia[1-4], dirigendo, a tal fine, l'attenzione della ricerca all'identificazione di biomarkers molecolari mediante l'applicazione allo studio dei processi di cancerogenesi orale di tecnologie innovative come l'analisi genomica

e proteomica. Il razionale di tale approccio è presto detto: infatti, il carcinoma orale a cellule squamose è una patologia caratterizzata da una proliferazione non controllata di un clone cellulare di derivazione da un tessuto sano[5]. Nonostante alcune variazioni cellulari nell'ambito di uno stesso istotipo tumorale, tutte le cellule mostrano un certo numero di cambiamenti genetici, includendo in molti casi un'alterazione ricorrente di uno o più geni, che sono implicati nei meccanismi molecolari patogenetici del **carcinoma orale a cellule squamose**[6]. La possibilità, quindi, di identificare con accuratezza i geni ed i prodotti genici coinvolti in tali meccanismi ha importanti ripercussioni sia da un punto di vista biologico che clinico.

La completa analisi del genoma umano ha fornito l'input per l'utilizzo della tecnologia genomica e proteomica per l'identificazione di marcatori diagnostici e terapeutici delle neoplasie[7, 8]. Per quanto riguarda lo studio dei tumori, il numero dei geni umani coinvolti e delle sequenze espresse (Expressed Sequence Tags o EST) riconosciute è in rapido aumento; inoltre, nuovi mezzi e tecnologie sono in corso di perfezionamento per la loro identificazione[7, 8]. Le tecniche di screening innovative ad alta prestazione nella genomica e proteomica sono adesso ampiamente accessibili a tutti i ricercatori per valutare rapidamente la presenza di nuovi geni, trascritti di mRNA e/o proteine[9]. In particolare, tali tecniche permettono di verificare la differente espressione di queste molecole nella neoplasia e nel tessuto normale consentendo ai ricercatori di identificare geni e meccanismi biomolecolari coinvolti nell'insorgenza del tumore, nella fisiologia dell'epitelio normale e nella risposta alla terapia antitumorale[10]. La più grande sfida in questo campo è l'identificazione dei costituenti del proteoma umano. Infatti, la disponibilità di tecnologie come il microarray, in grado di identificare in modo simultaneo un vasto numero di geni diversamente espressi, falliscono nella determinazione di molteplici proteine derivanti dai geni e quindi nell'identificazione del loro significato funzionale[11]. L'analisi proteomica ha lo scopo non solo di chiarire i cambiamenti dell'espressione proteica, e della sua evoluzione temporale, ma

anche le modifiche post-translazionali, le interazioni tra le proteine e la distribuzione cellulare e sub-cellulare. Il principale scopo dell'analisi proteomica differenziale e funzionale è l'ottenimento di questa informazione che poi condurrà alla miglior conoscenza dei meccanismi cellulari e le loro relazioni tra le cellule e gli organismi viventi. Questa tecnica in realtà ha già evidenziato molti potenziali targets di diverse malattie[12]. La nuova era della proteomica sta iniziando adesso ad investigare come tale tecnologia possa servire al clinico per le procedure diagnostiche e prognostiche del **carcinoma orale a cellule squamose**[12-14].

■ LA TECNOLOGIA GENOMICA

Il microarray, o DNA-chip, è un nuovo potente mezzo per lo studio dell'espressione genica di campioni biologici, con la possibilità di determinarne le basi molecolari su larga scala, condizione impossibile usando l'analisi convenzionale[15]. Dall'inizio della sua applicazione nel 1995, sono stati ampiamente rivisitati e rivalutati i concetti fondamentali dell'impiego di tale approccio, la tecnologia necessaria per il funzionamento dei chips, e le molte dotazioni statistiche impiegate per l'analisi dei dati[15]. Questa tecnica è riuscita a risolvere numerosi interrogativi della ricerca attraverso l'esame simultaneo in diversi campioni biologici dell'espressione di milioni di geni. La promessa è quella di arrivare ad approcci terapeutici più razionali e facilitare la diagnosi e la prognosi delle malattie, assicurando tra pochi anni la sua entrata nella pratica clinica e negli ospedali[15].

Un microarray è costituito da una superficie sulla quale sono depositate migliaia di sequenze specifiche di nucleotidi, ciascuna delle quali identifica un particolare gene. Le diverse migliaia di cDNA (DNA copia di un RNA messaggero) sono poste in spot separati. Ciascuno spot rappresenta un gene, in quanto contiene numerose copie di un cDNA corrispondente a tale gene. Ibridando tale superficie con cDNA ottenuti dalla retro-trascrizione dell'RNA estratto da due campioni diversi è possibile determinare il livello di espressione

dei singoli geni per confronto diretto dell'RNA prodotto. Per effettuare tale confronto i cDNA corrispondenti ai due diversi campioni vengono marcati con sostanze fluorescenti diverse e, ad ibridazione avvenuta, il microarray viene esposto ad una sorgente di luce laser. Gli spettri di emissione vengono quindi raccolti da uno scanner e le immagini monocromatiche indicanti i livelli diversi di espressione genica vengono infine pseudocolorate da un software di acquisizione d'immagine[16, 17].

Attualmente, la tecnologia è una metodica ben stabilita per lo studio dell'espressione genica e degli EST nei laboratori e nei campioni clinici dove migliaia di geni possono essere esaminati contemporaneamente attraverso l'amplificazione di RNA con marcatori fluorescenti e applicando poi i trascritti marcati ai vetrini dell'array che contengono un ampio numero di oligonucleotidi o cDNA. I progressi nella metodica del micro-array portano ad un'elevata capacità di approccio nel monitorare gli array di cDNA per l'espressione di mRNA o RNA, del polimorfismo genomico di singoli nucleotidi (SNP) e per l'ibridazione genomica comparativa (comparative genomic hybridization o CGH)[15]. Questa tecnologia si sta utilizzando per l'identificazione dei patterns di espressione genica, degli SNP e CGH che possono essere indicativi di alcune malattie incluso il **carcinoma orale a cellule squamose**, per il quale è possibile effettuare una dettagliata espressione del profilo genomico rapportata a quello del tessuto sano.

Il rapporto del profilo dell'espressione genica tra il carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo e il tessuto sano ha evidenziato un'alterata espressione dei geni coinvolti nel controllo della crescita cellulare, differenziazione, angiogenesi, apoptosi, ciclo cellulare, ed è stato analizzato in pochi ma ben verificati studi, utilizzando la tecnologia dei microarray e riscontrando significativi risultati[18-24]. Schmalbach et al.[23] riportavano nelle loro ricerche un incremento nell'espressione di 101 geni tra carcinomi orali-orofaringei metastatici e non, con un subset di 57 geni che mostravano differenze nell'espressione genica importanti tra i tumori metastatici e la mu-

cosa normale. Tale profilo riscontrato includeva geni coinvolti nella formazione della matrice extra-cellulare, nell'adesione, motilità, infiammazione e inibizione proteasica, la cui conoscenza può facilitare la diagnosi precoce dei tumori aggressivi e la scelta del piano di trattamento più accurato[23]. Belbin et al.[18] hanno identificato 375 geni che mostrano differenze significative nell'espressione e suddiviso i pazienti con carcinoma testa-collo in due sottogruppi clinicamente distinti basati sui diversi patterns genici, suggerendo che il profilo genico può essere impiegato come fattore predittivo della prognosi[18]. In un altro studio, Ginos et al.[20] hanno studiato il profilo dell'espressione genica in 41 casi di carcinoma a cellule squamose della regione testa-collo, trovando un'associazione significativa tra 2890 geni e proliferazione, produzione di matrice extra-cellulare, espressione di citochine-chemochine, risposta immune, invasione e metastasi. I geni presi in esame mostravano differenze nella loro espressione, suggerendo una prova evidente per i nuovi biomarkers basati sull'espressione genica, del fallimento del trattamento locale in questi tumori[20].

La tecnologia dei Microarray riconosce però delle limitazioni legate ai costi, al prelievo del campione ed all'esame dell'espressione genica limitato alla valutazione della presenza di mRNA. I costi elevati della metodica si traducono nel fatto che dai paesi in via di sviluppo, dove la gravità del carcinoma orale è alta, vi sono pochi studi in letteratura che hanno utilizzato il microarray DNA ed altre tecnologie avanzate nel campo della biologia molecolare. Uno dei limiti principali del microarray è l'eterogeneità delle cellule presenti in un campione tissutale: la Laser capture microdissection, sviluppata al National Cancer Institute (Bethesda, Md, USA) permette di selezionare le cellule da esaminare[25-30]. Leethankul et al.[22] hanno applicato con successo la microdissezione laser per ottenere nello specifico 5000 cellule dai campioni rappresentativi di carcinoma a cellule squamose della regione testa-collo e dai loro tessuti sani controlaterali per essere utilizzati negli esperimenti con il microarray. I ricercatori hanno riscontrato tra le cellule tumorali e quelle

sane una notevole diminuzione nell'espressione dei marcatori di differenziazione come citocheratine, ed un aumento dei segnali di trasduzione e delle molecole che regolano il ciclo cellulare, come le proteasi, i fattori di crescita e angiogenetici[22]. È stato ipotizzato che la microdissezione può facilitare in questo tipo di tumore l'identificazione dei marcatori candidati per la diagnosi precoce delle lesioni preneoplastiche, come nuovi bersagli che possono essere raggiunti dai farmaci[22].

In un recente studio, è stato descritto un cromosoma artificiale batterico specifico del carcinoma orale (BAC) chiamato l'array regionale genomico del **carcinoma orale a cellule squamose (OCGR)**, che è capace di rilevare alterazioni numeriche nel **carcinoma orale a cellule squamose**[19]. Questo è stato ottenuto mediante l'array CGH con i metodi tradizionali per l'identificazione delle alterazioni genetiche nel **carcinoma orale a cellule squamose**, come l'analisi microsatellite e il CGH, attraverso il miglioramento della scoperta delle alterazioni numeriche alla singola scomposizione del clone BAC[19]. Lo studio rilevava sia una diminuzione del numero di copie che un aumento nei 14 campioni clinici di **carcinoma orale a cellule squamose** nelle nove regioni cromosomiali coinvolte nella progressione della neoplasia. Sebbene il numero delle regioni selezionate in questo array era relativamente piccolo, le singole alterazioni del clone BAC sono state osservate nelle regioni 7p11 e 11q13, le quali sono rappresentative del EGFR e della ciclina D1, rispettivamente, evidenziando la necessità dell'impiego di tecniche ad alta risoluzione. La maggior espressione di ciclina D1 viene ben descritta nel **carcinoma orale a cellule squamose**, ed è associata alla progressione della malattia e alla prognosi infausta, e la metà dei casi analizzati negli studi precedenti rivela un aumento del numero di copie in questa regione[19]. Questo lavoro rappresenta il primo array CGH cancro-specifico, e i dati presentati evidenziano l'uso di una copertura ad alta risoluzione delle regioni cromosomiali specifiche per facilitare la mappatura precisa delle variazioni e infine i risultati portano alla scoperta di nuovi oncogeni e/o geni tumor

suppressor. Questo array può essere senza dubbio subito sviluppato per la produzione di un mezzo utile nella diagnosi precoce del **carcinoma orale a cellule squamose**.

■ LA TECNOLOGIA PROTEOMICA

Il termine proteomica indica la scienza che studia l'assetto globale delle proteine espresse da un genoma in cellule, tessuti, o fluidi corporei, e rappresenta l'analisi sistematica dei profili proteici dei tessuti in parallelo alla genomica[31]. Il campo della proteomica è stato, fino ad oggi, familiare solo a pochi ricercatori nel settore del carcinoma orale. Tuttavia, più studi stanno producendo nuovi risultati con implicazioni importanti per poter diagnosticare precocemente il carcinoma orale e predire la prognosi[32-36]. La valutazione della struttura, funzione e regolazione proteica è evoluta rapidamente nei decenni, e molte informazioni riguardo all'attivazione e le interazioni di una determinata proteina possono ora essere ottenute in pochi minuti con nuovi metodi[31].

L'utilità di tale approccio risiede nel fatto che le proteine, più che il DNA e l'RNA, sono responsabili della maggior parte delle funzioni cellulari e l'esame diretto dei livelli di una proteina e della sua attività in una popolazione cellulare o in un tessuto è forse il miglior metodo per valutare una determinata funzione cellulare[37].

Il pilastro della proteomica è ancora la combinazione di un gel elettroforetico ad alta risoluzione di 2-D PAGE e lo spettrometro di massa (MS)[38]. Recenti conquiste nel campo del microarray proteico hanno condotto alla produzione commerciale di arrays capaci di testare lisati cellulari usando specifici chips proteici. I microarrays proteici dipendono anche da interazioni specifiche anticorpo ligando, ma risolvono alcune complicazioni dell'immunoistochimica permettendo un rapido e quantitativo confronto delle proteine di interesse usando i programmi di immagine basati sulla fluorescenza[31, 38].

Il "desorbimento laser matrice-assistito con il tempo di ionizzazione" (MALDI-TOF) e il "surface enhanced laser desorption/ioniza-

tion time of flight" (SELDI-TOF) sono due dei metodi ora impiegati per questo scopo[31, 38]. Il principio generale del MALDI-TOF si incentra attorno alla rapida foto-volatilizzazione di un campione incluso in una matrice di assorbimento UV, seguito dall'analisi TOF-MS[39]. Il MALDI-TOF-MS sta diventando un metodo popolare e versatile per analizzare un ampio range di macromolecole dall'origine biologica cellulare ai tessuti [36]. Grazie alla sua abilità di desorbire molecole termolabili ad alto peso molecolare, la sua alta accuratezza e sensibilità, combinata con il suo ampio range di massa (1-300 kDa), il MALDI-TOF-MS sta diventando un metodo promettente per i laboratori chimici per l'identificazione di biomolecole in campioni complessi, includendo peptidi, proteine, oligosaccaridi e oligonucleotidi[39]. L'altro nuovo sistema d'analisi proteica (SELDI) è stato recentemente applicato per la separazione, identificazione e analisi di diverse proteine in piccole quantità (≈ 10 ng) di tessuto tumorale micro-dissezionato[39]. Questo sistema facilita la cattura proteica, la purificazione, l'analisi e il trattamento da un miscuglio biologico complesso direttamente alle superfici del chip proteico e la detezione delle proteine purificate viene realizzata dal TOF-MS. L'aspetto più importante nel SELDI-TOF-MS è l'abilità nello stabilire un profilo proteico rapido da una varietà di campioni biologici e clinici. L'impiego di questi metodi per l'identificazione dei biomarcatori, come lo studio del rapporto proteina-proteina, e proteina-DNA, è apparso adatto per ricerche anche sul **carcinoma orale a cellule squamose** da quando la metodica è stata utilizzata nei progetti di ricerca con lo scopo di identificare i marcatori diagnostici per le neoplasie della prostata, vescica, mammella e ovaio[38]. In questi tumori non solo si è arrivati all'identificazione di nuovi biomarkers ma pannelli multi-markers identificati con tecnologia SELDI hanno mostrato una sensibilità e specificità superiore all'utilizzo singolo di markers quali il PSA nel tumore della prostata, il CA15.3 per il cancro della mammella e il CA125 per quello ovarico[40-42]. Per quanto concerne il carcinoma orale, pochi studi hanno applicato queste tecniche per scoprire proteine tumorali che possono avere

potenziali applicazioni cliniche come biomarcatori capaci di condurre all'identificazione della neoplasia ad uno stadio iniziale nei pazienti ad alto rischio, predire la risposta alla terapia e le recidive tumorali[32-36, 43-46].

He et al.[44] hanno esaminato con il MALDI-TOF-MS l'espressione proteica nei carcinomi orali e nel tessuto sano ai loro margini di resezione, e hanno trovato un numero di proteine associate al tumore quali le heat shock proteins HSP60, HSP27, α B-cristallino, ATP sintetasi β , calgranulina B, miosina, tropomiosina e galectina-1 la cui espressione è significativamente alterata nelle neoplasie in rapporto al tessuto sano[44]. Tuttavia, per i componenti complessi ed eterogenei dei campioni tissutali, le proteine estratte sono spesso miscelate con molte altre molecole come lipidi e carboidrati, che possono essere difficilmente rimosse durante la preparazione proteica del campione, il quale risulta scarsamente separato e con bassa risoluzione degli spot proteici. Per ottenere una popolazione cellulare omogenea, Knezevic et al.[45] hanno analizzato l'espressione proteica nel tessuto di un carcinoma orale usando un microarray anticorpale e microdissezione laser, per avere le proteine totali dalle popolazioni cellulari specifiche. Sebbene le quantità cellulari ottenute con la microdissezione laser sono generalmente basse, il che rende difficile il rilevamento delle proteine, e la possibilità di artefatti causati dalle procedure di fissazione e mantenimento, gli autori hanno dimostrato che differenze quantitative e potenzialmente qualitative, nell'espressione di molteplici proteine, correlano con la progressione del tumore[45]. Nel tentativo di mappare le proteine presenti nella saliva attraverso la 2-D PAGE, Ghafouri et al.[43] identificarono 100 proteine rappresentate da 20 differenti identità. Molte proteine espresse in forme differenti erano: α -amilasi, immunoglobulina A, proteina che induce la prolattina, zinco- α (2)-glicoproteina e cistatine (S, SA, D e SN), mentre altre nuove erano l'antagonista del recettore interleukina-1, la proteina della ghiandola di von Ebner (lipocalina-1) e la calgranulina A e B (S100A8 e A9), apolipoproteina A-I, β (2)-microglobulina, glutatione S-transferasi

P e la proteina grassa a legame acido, dimostrando che la saliva contiene un largo numero di proteine coinvolte nelle risposta infiammatoria ed immune[43]. Wu et al.[46] hanno impiegato la 2-D PAGE/SELDI-TOF-MS per identificare proteine differentemente espresse in due linee cellulari testa-collo (una derivava da un tumore primitivo e l'altra da un linfonodo metastatico) ottenute dallo stesso paziente. Le due proteine membrana-associate, annessina I e II, e la proteina glicolitica enolasi α , hanno un controllo positivo a differenza del precursore della calumenina che è controllato negativamente nelle linee metastatiche, suggerendo che queste proteine possono essere molecole importanti nell'invasione e metastasi del carcinoma squamocellulare della regione testa-collo[46]. Per alcune delle proteine trovate, come la p56dok2 e la NEK2, questo è il primo studio nel carcinoma orale. Attraverso il MALDI-TOF-MS/2-DE, le proteine associate al tumore, quali la psoriasina, calgranulina-B e glutatione transferasi, erano alterate nelle neoplasie in rapporto ai controlli. I risultati, con i due metodi differenti, suggerivano la presenza di cambiamenti specifici nei tumori orali delle proteine in entrambe le popolazioni, ciò può indicare il coinvolgimento di molteplici meccanismi nel processo della tumorigenesi, perciò molte proteine dovrebbero essere simultaneamente colpite come bersaglio nel carcinoma orale[47].

■ LA SALIVA COME POSSIBILE MATRICE DIAGNOSTICA

Negli ultimi dieci anni è aumentato l'interesse scientifico verso il possibile utilizzo della saliva come mezzo diagnostico[14, 48-52].

La raccolta e la valutazione delle secrezioni salivari sono utili primariamente per le rivelazioni di patologie specifiche della ghiandola come infezione e ostruzione. Tuttavia, l'interesse scientifico verso le proprietà diagnostiche di questo fluido è aumentato esponenzialmente negli ultimi 10 anni, come testimoniato dagli imponenti finanziamenti erogati negli USA[51].

L'analisi della saliva offre un metodo sicuro, semplice, ben tollerato e accurato, con diversi vantaggi comparati a quella del siero. Il fluido

raccolto con metodiche non invasive elimina il rischio di infezione per i lavoratori sanitari; si semplifica anche il processo diagnostico in individui con un accesso venoso compromesso (tossicodipendenti), pazienti affetti da emofilia e bambini[53].

Diverse sono le ricerche che evidenziano la possibilità di utilizzare un fluido biologico non convenzionale come la saliva per valutare la presenza di biomarkers utilizzabili nella diagnosi e/o monitoraggio di neoplasie localizzate al cavo orale e/o in altri organi ed apparati. L'opportunità di utilizzare markers multipli per la diagnosi e soprattutto il monitoraggio delle neoplasie del cavo orale è stata considerata da diversi ricercatori tra gli anni Ottanta e Novanta. Visto il contatto diretto tra la saliva e la mucosa, tale fluido biologico risulta ideale per lo screening di queste patologie.

El-Nagger e altri autori[54] hanno realizzato su 37 pazienti un'analisi microsatellite nelle regioni cromosomiali, frequentemente alterate del carcinoma squamocellulare della testa e del collo, utilizzando la saliva come matrice biologica d'indagine. I risultati hanno evidenziato la perdita di eterogeneità di 25 markers nel 49% dei campioni in esame e la combinazione di più marcatori quali il D3S1234, D9S156, D17S799, nel 72%. Dalla ricerca si evidenzia che le cellule epiteliali presenti nella saliva di tali pazienti costituiscono materiale eccellente per l'analisi genetica[54].

Uno studio condotto da Boyle e collaboratori[55] in pazienti affetti da tumore della regione testa-collo ha esaminato il possibile valore della p53 nella saliva come marker per il carcinoma squamocellulare. I risultati riportano mutazioni della p53 nel 71% dei campioni salivari pre-operatori. L'accumulo di p53 inattiva nelle lesioni preneoplastiche (55%) e nel carcinoma orale (75%) porta alla produzione di anticorpi contro tale proteina, che possono essere individuati nella saliva permettendo una diagnosi precoce. Uno studio condotto da Warnakulasurya e collaboratori[56], utilizzando l'IgA-ELISA come test di laboratorio, ha rivelato la presenza di alti livelli anticorpali nel siero e nella saliva in 7 dei 26 (27%) pazienti con carcinoma orale istologicamente confermato. Un'altra ricerca ha scoperto

elevati livelli salivari di IgG anti-p53, in soggetti che presentano il carcinoma orale e sono soliti masticare foglie di betel[57]. Inoltre, lo studio effettuato da Pao-Hsin Liao e collaboratori[58], riportando la delezione dell'esone 4 codone 63 del gene della p53 nel 62,5% dei campioni salivari pre-operatori in pazienti con carcinoma orale, ha suggerito la possibile applicazione clinica delle mutazioni genetiche come markers nella diagnosi neoplastica.

Le defensine, una famiglia di sei peptidi con proprietà antimicrobiche, possono essere realmente ricercate nella saliva, la cui concentrazione stimata è di circa 150 ng/ml[59]. Una correlazione altamente positiva tra i livelli di defensina-1 salivare e plasmatica è stata osservata in uno studio condotto da Mizukawa e collaboratori ($r = 0,879$)[60], suggerendo quindi che la presenza di elevati livelli salivari di defensina-1 possa essere indicativo della comparsa del carcinoma squamocellulare. Infatti, alti tassi salivari vengono ritrovati in pazienti affetti da carcinoma orale rispetto alle concentrazioni salivari presenti in soggetti affetti da adenocarcinoma o in persone sane. Inoltre, la quantità di defensina-2 riscontrata in campioni di cellule di carcinoma orale risulta molto più alta rispetto all'epitelio orale sano[61].

Depositi di fibronectina, una glicoproteina adesiva multifunzionale, definita fetale quando associata alle neoplasie, sono stati ritrovati in 30 tipi di tumore diversi, ma vi sono pochi studi che ne attestano la presenza nella saliva in pazienti con carcinoma orale squamocellulare. Lyons e collaboratori[62] hanno raccolto 14 campioni salivari di soggetti con carcinoma orale diagnosticato e hanno analizzato mediante ELISA la presenza della glicoproteina. I risultati ne mostrano l'esistenza in piccole ma significative quantità; il livello più basso è di 0,010 $\mu\text{g/ml}$ e quello più alto di 0,047 $\mu\text{g/ml}$. Tuttavia le concentrazioni di fibronectina fetale nella saliva dei pazienti malati non sono risultate significativamente più alte rispetto al gruppo controllo; di conseguenza la misura della molecola nella saliva non sembra aver valore diagnostico per il **carcinoma orale a cellule squamose**.

Nelle cellule tumorali l'espressione della telomerasi è elevata, per cui è aumentato negli ultimi anni l'interesse verso questa molecola come possibile biomarker dei processi di cancerogenesi e come possibile target per la terapia. Mediante un metodo di amplificazione ripetuta del telomero (TRAP), l'attività della telomerasi è stata dimostrata, in vari tipi di tumori solidi, di neoplasie ematologiche[63] e nei fluidi biologici, quali liquido pleurico[64], bronchiale[65], urina[66], plasma[67], e sciacquo orale[68]. Califano e collaboratori hanno valutato la presenza della telomerasi nella saliva dei pazienti affetti da tumore della testa e del collo, dimostrando che la sensibilità per il metodo TRAP è solo del 32%, sebbene la telomerasi sia positiva nell'80% delle neoplasie[68].

La ricerca dell'antigene gastrointestinale cancro-associato (GICA), riconosciuto da anticorpi monoclonali nei pazienti con neoplasia del tratto enterico, e l'antigene carcinoembrionale (CEA), condotta da Negri e collaboratori[69] nella saliva e nel siero di 19 pazienti sani, 43 presentanti lesioni benigne del cavo orale e 26 con **carcinoma orale a cellule squamose**, ha mostrato livelli sierici di CEA uguali nei 3 gruppi, mentre i valori salivari risultano significativamente più alti nei pazienti malati rispetto ai controlli. La concentrazione plasmatica e salivare di GICA dà una valutazione opposta, risultando più bassa nel carcinoma rispetto ai soggetti sani e alle lesioni benigne. Il significato della differenza tra i valori dei 2 antigeni lascia una discussione ancora aperta.

Sebbene la saliva fosse già usata per la ricerca di proteine ed RNA virale o batterico, solo recentemente è stato scoperto che nella saliva è presente anche RNA umano[70]. Da questa evidenza un'altro studio ha mostrato come fosse possibile predire la presenza del **carcinoma orale a cellule squamose** con il 91% di accuratezza partendo dal rilevamento di sette RNA combinati[71]. Dato confermato poi su 272 pazienti affetti da **carcinoma orale a cellule squamose**. Inoltre, confrontando questi dati con quelli relativi alla ricerca di mRNA nel siero di pazienti affetti da **carcinoma orale a cellule squamose**, i risultati ottenibili con la saliva quale substrato sembrano essere migliori[72].

Tali studi sono l'esempio di primi passi verso nuovi strumenti diagnostici, basati sull'analisi del profilo dell'espressione genica, per la diagnosi precoce del **Carcinoma orale a cellule squamose**.

Incoraggianti risultano essere anche le applicazioni della proteomica nell'analisi della saliva al fine di individuare markers diagnostici per l'individuazione precoce del carcinoma orale.

In uno studio condotto sul carcinoma mammario, grazie alla tecnologia SELDI-TOF-MS, sono stati confrontati campioni salivari di soggetti sani e delle pazienti affette da tumore alla mammella. I protein chips impiegati hanno rilevato come alcune proteine risultavano maggiormente espresse nella saliva delle pazienti affette da tumore[73].

Uno studio simile, condotto però sul **carcinoma orale a cellule squamose**, è attualmente in esecuzione nei nostri laboratori. I dati preliminari ottenuti confrontando, tramite analisi con Protein Chip, campioni salivari di 30 soggetti sani e 56 pazienti affetti da **carcinoma orale a cellule squamose** risultano molto promettenti. Sono stati, infatti, riscontrati dei profili proteici salivari differenti nei casi rispetto ai controlli, che potrebbero essere così utili per permettere l'identificazione dei pazienti affetti dalla patologia.

La ricerca maggiormente avanzata nel campo della proteomica ed individuazione di markers salivari allo scopo di effettuare la diagnosi precoce del carcinoma squamocellulare della regione testacollo è quella condotta dall'equipe coordinata dal Prof. David Wong all'Università della California (UCLA). Grazie ad un finanziamento di 15 milioni di dollari da parte del National Health Institute Americano, è stato istituito l'UCLA-Collaborative Oral Fluid Diagnostic Research Center (UCLA-COFDRC) che ha messo a punto l'Oral Fluid MEMS/NEMS Chip (OFMNC), un sistema all'avanguardia micro- e nano-elettrico (MEMS and NEMS) per il rilevamento diagnostico salivare ultrasensibile e ultraspecifico per applicazioni con strumenti portatili, in tempo reale e a basso costo. Gli acidi nucleici possono venir individuati senza l'utilizzo di un cycler termico e le proteine senza necessità della classica metodica ELISA.

Questo chip è stato sviluppato fino a poter individuare DNA o RNA a concentrazioni femtomolari senza amplificazione PCR, utilizzando campioni con volumi di 2,5 micromolari. L'identificazione di biomarkers associati al carcinoma, come l'RNA messaggero dell'interleuchina 8, avviene in 30 minuti circa con campioni di saliva intera. Le proteine inoltre possono venir rilevate con una sensibilità di 1 picogrammo/millilitro. Il test è sicuro e riproducibile e necessita di una quantità di soli 20 microlitri di saliva intera. L'utilizzo di saliva intera, sia per gli acidi nucleici che per le proteine, senza bisogno di processi intermedi, risulta essere un inconfutabile vantaggio.

Nel 2005, grazie a questa tecnologia ed all'alleanza con un'azienda leader in bionanotecnologia e microfluidi, l'UCLA-COFDRC ha messo a punto l'Oral Fluidic NanoSensor Test (OFNASET), un dispositivo portatile, automatico, facile da utilizzare che permette un rilevamento rapido e simultaneo di proteine salivari ed acidi nucleici multipli. Tuttora in continuo sviluppo e prova, questo dispositivo appare essere la promessa più interessante, dal punto di vista diagnostico, per il carcinoma orale, sia dal punto di vista applicativo che temporale.

■ TERAPIA GENICA ED IMMUNOLOGICA

Le metodiche per il perseguimento della terapia antitumorale possono essere essenzialmente così schematizzate:

- trattamenti tradizionali (chemioterapia, radioterapia, chirurgia)
- terapia genica
- terapia immunologica.

Chemioterapia

La chemioterapia è il trattamento del cancro o della lesione potenzialmente cancerosa con farmaci atti a distruggere le cellule alterate. Il farmaco ideale dovrebbe essere in grado di uccidere solo le cellule alterate risparmiando le cellule normali. Poiché soltanto la percentuale di divisioni cellulari rende la cellula tumorale sensibile all'azione del chemioterapico (citoriduzione), le cellule normali in

attiva replicazione sono suscettibili all'azione del chemioterapico, avendosi così a creare i ben noti effetti a carico del midollo osseo, colon e capelli.

Inoltre, un secondo problema risulta essere la resistenza acquisita. Dopo diversi cicli di chemioterapici con risoluzione e/o remissione le cellule tumorali diventano resistenti con prevalenza degli effetti collaterali sui benefici. Si produce così uno stop al trattamento con conseguente ripresa della crescita tumorale.

TERAPIA GENICA

Le limitazioni delle terapie convenzionali ed il progredire delle conoscenze hanno spinto la ricerca ad indagare nuove modalità terapeutiche, quali la terapia genica.

Cronologicamente, la terapia genica nell'uomo riconosce nel 1980 il primo tentativo, non autorizzato, effettuato per la β -talassemia. Successivamente, nel 1989, la terapia genica fu ufficialmente approvata per l'uomo negli USA. Il gene della thymidine kinase fu trasferito in cellule di paziente per investigare su un nuovo metodo di terapia antitumorale. Nel 1990 negli USA fu trattato il primo paziente per la deficienza dell'adenosine deaminase. Nel 2005 è stato riportato il primo trattamento di terapia genica per la X-linked severe combined immunodeficiency disease (X-SCID) in Francia e Gran Bretagna. Comunque, diversi pazienti hanno contratto la leucemia per l'attivazione di un oncogene.

L'approccio alla terapia genica è fondamentale per il trattamento di molte malattie, tuttavia, per raggiungere strategie promettenti per il carcinoma orale, risulta indispensabile comprendere i meccanismi molecolari coinvolti nella malattia, e ancora non c'è una singola molecola che caratterizza tutte le tipologie di carcinomi orali a cellule squamose. Sotto tale punto di vista, anche se il meccanismo molecolare di base è conosciuto, nel clone neoplastico si accumulano molti danni genetici che sono probabilmente responsabili dell'eterogeneità dei tumori, della variazione nella risposta terapeutica, dell'evoluzione e del comportamento difficilmente ri-

producibile. In aggiunta, il cambiamento da tessuto normale a neoplastico è accompagnato da una modifica del livello di espressione di un numero variabile di geni, riflesso nell'alterazione della quantità di mRNA corrispondenti, come pure dall'eventuale presenza di trascritti anormali.

Attualmente la terapia genica può essere perseguita con tre differenti modalità:

- *sostituzione genica*
- *silenziamento genico*
- *target per terapia specifica*

Sostituzione Genica

Tale forma di terapia genica prevede la sostituzione, all'interno della cellula tumorale, di un gene iperattivo/attivo (oncogene) con uno inattivo oppure la sostituzione di un gene non funzionante (gene soppressore tumorale o gene regolatore dell'apoptosi) con uno funzionante. Nella prima categoria rientra, ad esempio, lo studio di Grossman e coll.[74] nel quale veniva inibita la trascrizione del gene Survivin in linee cellulari e in topi in cui era stato indotto un melanoma. Nelle cellule tumorali veniva indotta la produzione di una forma difettosa di survivina (con 1 aminoacido modificato Thr34 ® Ala) con azione di blocco dell'attività della proteina ed induzione dell'apoptosi. Numerosi studi inerenti carcinomi squamocellulari della regione testa-collo hanno messo in evidenza come nel 45-70% di queste neoplasie si possano riscontrare mutazioni del gene che codifica per la proteina p53 (un noto oncosoppressore). Si è pensato quindi di utilizzare questo gene come target per la terapia genica nella regione testa-collo creando un adenovirus contenente il gene wild-type della p53 (AD-TP53). Studi preliminari in pazienti con carcinoma squamocellulare della regione testa-collo avanzato mostrano risultati promettenti.

I risultati di questa sperimentazione hanno permesso di ottenere già nel 2003 il primo prodotto di terapia genica disponibile in commercio: **Gendicine** un adenovirus modificato rilasciante p53

contro carcinomi squamocellulare di testa e collo, licenziato in Cina dall'Industria cinese Shenzhen SiBiono.

Un prodotto simile, **Advexin**, sta per essere registrato negli USA (attualmente in fase III della sperimentazione clinica contro carcinomi squamocellulare di testa e collo, tumori del polmone e della mammella).

Silenziamento Genico

Nei tumori, nella malattia di Huntington o in altre patologie ereditarie può essere utile sopprimere la funzione di un determinato gene o sostituendolo con uno inattivo o inattivando la copia mutata con la tecnica del *RNA interference* capace di riconoscere anche la differenza di un singolo nucleotide (single nucleotide polymorphism o SNP): risulta perciò possibile usare la tecnica del RNA interference per colpire i SNPs associati con un gene specifico per la sua manipolazione.

Target per terapia specifica

I virus oncolitici sono virus umani che infettano e si replicano selettivamente solo nelle cellule tumorali (le cellule tumorali inattivano la pathway dell'interferon o mutano dei tumour suppressor genes, permettendo la replicazione virale). Sono per lo più adenovirus e herpes simplex virus, mutati per replicarsi più velocemente nelle cellule tumorali. La loro replicazione provoca la lisi della cellula con distruzione delle cellule tumorali ma lasciano le cellule normali per lo più non infettate.

La terapia con virus oncolitici riconosce diversi vantaggi, quali un alto indice terapeutico, una maggiore efficacia antitumorale ed un attività sinergica antitumorale. L'elevato indice terapeutico si traduce in un rapporto di 100.000 cellule tumorali morte per 1 cellula normale morta, contro un rapporto di 6 ad 1 riscontrabile con la chemioterapia. La maggiore efficacia antitumorale è dovuta alla replicazione virale: il virus prolifera e rimane nell'organismo fino alla morte di tutte le cellule tumorali, senza quindi necessità di un

ritrattamento estensivo. La terapia con virus oncolitici può essere associata alle terapie tumorali convenzionali esplicando così un'azione sinergica. Attualmente per il cavo orale, e più in generale per il distretto testa-collo, è in fase di sperimentazione (sono in corso Trials clinici di fase III) un adenovirus mutato, l'AD-ONYX-015, che difetta di E1b-55k e non può replicarsi in cellule con una pathway p53 normale. Ad oggi risulta essere il virus oncolitico di maggior impiego; utilizzato per il trattamento dei tumori p53-correlati, si replica nelle cellule tumorali e ne provoca la lisi.

Il primo trial clinico con questo virus fu effettuato su un campione di 22 pazienti affetti da recidiva di carcinoma squamocellulare della regione testa-collo. Nella fase I del trial nessuno dei pazienti mostrò segni di seria tossicità con l'iniezione intratumorale del virus, ma anzi con evidenza di un'attività antitumorale[75].

Nella fase II del trial fu evidenziata una maggiore efficacia con iniezioni multiple nell'arco della giornata. Inoltre, quando combinata con la chemioterapia l'efficacia risultava ulteriormente aumentata[76, 77].

L'iniezione intratumorale di ONYX-015 associato a cisplatino e fluorouracile mostrò una percentuale di risposta del 63%, con una progressione della sopravvivenza libera da malattia migliore rispetto alla sola chemioterapia. Questo risultato ha suggerito la possibilità di un'utilizzo additivo e sinergico di questi agenti antitumorali[78].

La Onyx e la Pfizer Inc. stanno sviluppando un collutorio a base di ONYX-015 con prospettive interessanti. Nello studio condotto da Rudin e coll.[79] 22 pazienti, dopo biopsia per valutare la mucosa ed alcuni markers come p53, ciclina D1, e Ki-67, sono stati trattati con il collutorio ottenendo una risoluzione istologica della displasia in 7/19 pazienti (37%), mentre solo in un caso il grado della displasia è peggiorato.

Terapia Antitumorale Immunologica

La terapia antitumorale immunologica può essere perseguita con tre differenti modalità:

- *vaccini*
- *potenziamento risposta immunitaria*
- *terapia immunitaria specifica*

Vaccini

I vaccini a loro volta possono essere suddivisi in quelli di I generazione, ottenuti utilizzando lisati di cellule tumorali in toto o masse tumorali autologhe o allogeniche, e quelli di II generazione, ottenuti utilizzando antigeni tumorali specifici. Gli antigeni tumorali individuati a tale scopo sono principalmente quelli della famiglia MAGE espressi nel 10-70% dei tumori solidi, presenti nei tumori ed assenti o poco espressi in tessuti normali con limitata espressione di MHC Classe I (testicolo, placenta); essi rappresentano dei targets per cellule T e/o anticorpi. Altri antigeni sono, invece, quelle proteine che sono normalmente espresse nei tessuti ma che vengono espresse in forma modificata nei tessuti tumorali, come p53 (50% dei tumori solidi), RAS, beta-catenina e CDK4 (melanoma), Caspasi 8 (tumori testa-collo). Questa differenza tra il tessuto tumorale e quello normale risulta di primaria importanza in quanto la risposta immunitaria seguente al vaccino deve essere diretta esclusivamente verso le cellule del tessuto patologico, risparmiando, quanto più possibile, il tessuto sano.

Un medesimo tumore, comunque, come quello del cancro del colon, può differire notevolmente in pazienti diversi, ponendo quindi il problema sulla scelta dell'antigene da utilizzare. Una soluzione al problema può essere quella di utilizzare il tumore del paziente stesso quale materiale per la preparazione dell'antigene immunizzante. Si è giunti quindi alla sperimentazione di un vaccino cellulare autologo, nel quale cellule tumorali pseudo-vive o completamente uccise del paziente vengono impiegate per la preparazione del vaccino, tramite l'aptenizzazione delle proteine tumorali che vengono successivamente re-iniettate al paziente per stimolarne la risposta immunitaria.

Potenziamento Risposta Immunitaria

Sono in corso trials clinici che cercano di potenziare la risposta immunitaria nel carcinoma orale: una serie iniziale di 60 pazienti è stata trattata con iniezioni di interleukina-2 ricombinante (rIL-2) in associazione con chirurgia e radioterapia per indurre una risposta antiflogistica antitumore[80].

Terapia Immunitaria Specifica: Farmaci Biologici

Un importante passo in avanti nel campo della chemioterapia concomitante è stato fatto con l'avvento delle terapie con target molecolari[81]. Il razionale di tale approccio deriva dall'osservazione che il recettore per il fattore di crescita epidermico (EGFR) risultava over-espresso nella maggior parte dei tumori testa-collo e che tale iper-espressione era associata ad uno stato avanzato della patologia, con metastasi linfonodali ed una bassa sopravvivenza[82]. Inoltre, l'espressione di EGFR aumentava progressivamente con l'aumentare della displasia e diventava marcatamente elevata nel carcinoma, suggerendo che la up-regulation del EGFR costituiva un evento precoce nella carcinogenesi dei tumori testa-collo[83]. Da queste evidenze che sembravano suggerire un ruolo significativo per EGFR nel carcinoma squamocellulare testa-collo, sono partiti degli studi clinici randomizzati condotti su pazienti affetti da carcinoma testa-collo localmente avanzati, ma senza metastasi, atti a confrontare la radioterapia da sola o con aggiunta di cetuximab (un anticorpo monoclonale contro il EGFR)[84, 85]. L'associazione cetuximab-radioterapia oltre a mostrare un aumento dal 48% al 56% della percentuale di controllo loco-regionale della malattia a 2 anni rispetto alla sola radioterapia, non indicava un incremento degli effetti tossici che si evidenziavano sottoforma di dermatiti, mucositi, disfagia e, nel caso del cetuximab, rush acneiforme che si risolveva senza cicatrici al termine della terapia. Questo trial fornisce una prova importante di come la modulazione della biologia dei carcinomi del distretto testa-collo in combinazione con la somministrazione di agenti target possa avere un impatto significativo sull'outcome

terapeutico[81].

Questo implica un aumento della gamma di farmaci a disposizione che possono essere attivi in combinazione alla radioterapia. Attualmente il cetuximab risulta essere l'unico farmaco biologico approvato dalla FDA (Food and Drugs Administration) Americana per il trattamento dei tumori testa-collo (in combinazione con la radioterapia).

Inoltre, il profilo favorevole di tossicità del cetuximab ne permette l'utilizzo in combinazione con i regimi di chemioterapia già in uso. Altri studi hanno mostrato l'efficacia dell'aggiunta di cetuximab ai regimi chemioterapici a base di platino [86, 87]. Cetuximab in monoterapia, in pazienti refrattari alla terapia con il platino, od in associazione con cisplatino ha mostrato una percentuale di risposta del 13% ed una sopravvivenza media di 6 mesi nel primo caso, ed una percentuale di risposta maggiore (26%) rispetto al cisplatino in monoterapia (10%), anche se con una sopravvivenza mediana simile, nel secondo caso.

In un trial clinico randomizzato (EXTREME), condotto su 442 pazienti, che valutava la combinazione cetuximab con cisplatino/ carboplatino e 5-FluoroUracile quale trattamento di prima scelta di carcinomi squamocellulari della regione testa-collo ricorrenti o metastatici, ha evidenziato come l'aggiunta di cetuximab alla chemioterapia migliorasse la sopravvivenza mediana senza aumentare il profilo di tossicità [88].

Nel corso degli ultimi 3 decenni, questa è la prima terapia sistemica per i carcinomi squamocellulari della regione testa-collo ricorrenti/metastatici a mostrare benefici nell'ambito della sopravvivenza rispetto alla chemioterapia con il platino[81].

Altri farmaci sono allo studio in fase di trials I o II e sembrano promettenti nella cura dei carcinomi a cellule squamose del distretto testa-collo.

Attualmente le strategie clinicamente più avanzate tendono a colpire il dominio extracellulare del EGFR o quello intracellulare con piccole molecole in grado di inibire la tirosin-chinasi. Tali molecole,

come gefitinib ed erlotinib, i due composti di questa categoria ad oggi maggiormente studiati, legandosi al dominio tirosin-chinasico del recettore ne inibiscono la fosforilazione e l'attivazione della cascata dei secondi messaggeri.

Gefinitib ed erlonitib si sono dimostrati attivi nei confronti dei carcinomi squamocellulari della regione testa-collo metastatici. La somministrazione orale di gefinitib 500 mg/die ha portato ad una percentuale di risposta dall'8% all'11% ed una sopravvivenza media da 6 a 8 mesi[89-91]. Allo stesso modo, la somministrazione orale di erlonitib 150 mg/die ha mostrato una percentuale di risposta del 4% con una sopravvivenza media di 6 mesi. Entrambi i farmaci risultavano ben tollerati e gli effetti collaterali descritti si limitavano a rash cutanei di lieve entità e a diarrea. Una forte correlazione tra tossicità cutanea e miglioramento clinico è stata osservata sia in caso di somministrazione di gefinitib sia di erlonitib[81].

L'associazione di erlonitib con docetaxel e cisplatino ha mostrato, in uno studio di fase II condotto su 47 pazienti affetti da carcinomi squamocellulari della regione testa-collo ricorrenti/metastatici, una percentuale di risposta del 66% senza un aumento significativo della tossicità rispetto al regime di monoterapia[92].

Visto il modesto profilo di tossicità dei nuovi farmaci, oggi giorno vi è un aumentato interesse nella ricerca di inibitori di 2 o più targets coinvolti nella patogenesi dei carcinomi squamocellulari della regione testa-collo[81].

Sorafenib, un inibitore multichinasico di C-Raf, B-Raf, VEGFR e PDGFR, ha mostrato una percentuale di risposta del 3% in pazienti con chemioterapia, ma la sopravvivenza mediana risultava di 7 mesi, mentre quella libera da progressione di malattia era di 4 mesi. [93].

Nonostante il razionale scientifico dei nuovi farmaci target c'è da dire che non tutti risultano efficaci. Lapatinib, ad esempio, un inibitore del EGFR e di Her2/neu, risultava inefficace, quale monoterapia, nei confronti dei carcinomi squamocellulari della regione testa-collo metastatici e per questo viene, ad oggi, testato come terapia

adiuvante in associazione a radioterapia e cisplatino nel trattamento dei pazienti con HNSCC localmente avanzati[94].

Recentemente, sono stati identificati numerosi meccanismi di resistenza nei confronti dei segnali inibitori a monte, quali la presenza di proteine a valle attivate indipendentemente e la up-regulation di altri recettori di superficie. Attualmente vi sono trials clinici volti ad individuare come target gli attivatori a valle, come mTOR (target a livello mammario della rapamicina)[81].

E' noto che l'up-regulation del VEGF potrebbe essere alla base della resistenza nei confronti della terapia anti EGFR. Un significativo miglioramento delle risposte cliniche è stato osservato inibendo l'attivazione dei recettori dell'EGF e del VEGF con erlonitib e bevacizumab[95].

■ BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P: **Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006.** *Ann Oncol* 2007, 18:581-592.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ: **Cancer statistics, 2007.** *CA Cancer J Clin* 2007, 57:43-66.
3. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF: **Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world.** *J Clin Oncol* 2006, 24:2137-2150.
4. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ: **Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000.** *BMC Cancer* 2002, 2:37.
5. Kupferman ME, Myers JN: **Molecular biology of oral cavity squamous cell carcinoma.** *Otolaryngol Clin North Am* 2006, 39:229-247.

6. Graziano A, d'Aquino R, Tirino V, Desiderio V, Rossi A, Pirozzi G: **The stem cell hypothesis in head and neck cancer.** *J Cell Biochem* 2008, **103**:408-412.
7. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody MC, Baldwin J, Devon K, Dewar K, Doyle M, FitzHugh W, et al: **Initial sequencing and analysis of the human genome.** *Nature* 2001, **409**:860-921.
8. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA, Holt RA, et al: **The sequence of the human genome.** *Science* 2001, **291**:1304-1351.
9. Tanke HJ: **Genomics and proteomics: the potential role of oral diagnostics.** *Ann NY Acad Sci* 2007, **1098**:330-334.
10. Wright JT, Hart TC: **The genome projects: implications for dental practice and education.** *J Dent Educ* 2002, **66**:659-671.
11. Slavkin HC: **The human genome, implications for oral health and diseases, and dental education.** *J Dent Educ* 2001, **65**:463-479.
12. Zimmermann BG, Park NJ, Wong DT: **Genomic targets in saliva.** *Ann N Y Acad Sci* 2007, **1098**:184-191.
13. Hu S, Loo JA, Wong DT: **Human saliva proteome analysis.** *Ann N Y Acad Sci* 2007, **1098**:323-329.
14. Wong DT: **Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics.** *J Am Dent Assoc* 2006, **137**:313-321.
15. DeRisi J, Penland L, Brown PO, Bittner ML, Meltzer PS, Ray M, Chen Y, Su YA, Trent JM: **Use of a cDNA microarray to analyse gene expression patterns in human cancer.** *Nat Genet* 1996, **14**:457-460.
16. DeRisi JL, Iyer VR, Brown PO: **Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale.** *Science* 1997, **278**:680-686.
17. Heller RA, Schena M, Chai A, Shalon D, Bedilion T, Gilmore J, Woolley DE, Davis RW: **Discovery and analysis of inflammatory disease-related genes using cDNA microarrays.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997, **94**:2150-2155.
18. Belbin TJ, Singh B, Barber I, Socci N, Wenig B, Smith R, Prystowsky MB, Childs G: **Molecular classification of head and neck squamous cell carcinoma using cDNA microarrays.** *Cancer Res* 2002, **62**:1184-1190.
19. Garnis C, Campbell J, Zhang L, Rosin MP, Lam WL: **OCGR array: an oral cancer genomic regional array for comparative genomic hybridization analysis.** *Oral Oncol* 2004, **40**:511-519.
20. Ginos MA, Page GP, Michalowicz BS, Patel KJ, Volker SE, Pam-

- buccian SE, Ondrey FG, Adams GL, Gaffney PM: **Identification of a gene expression signature associated with recurrent disease in squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Cancer Res* 2004, **64**:55-63.
21. Kim DS, Watkinson JC: **Gene chip expression analysis in head and neck cancer.** *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2002, **27**:296-303.
 22. Leethanakul C, Patel V, Gillespie J, Pallente M, Ensley JF, Koon-tongkaew S, Liotta LA, Emmert-Buck M, Gutkind JS: **Distinct pattern of expression of differentiation and growth-related genes in squamous cell carcinomas of the head and neck revealed by the use of laser capture microdissection and cDNA arrays.** *Oncogene* 2000, **19**:3220-3224.
 23. Schmalbach CE, Chepeha DB, Giordano TJ, Rubin MA, Teknos TN, Bradford CR, Wolf GT, Kuick R, Misek DE, Trask DK, Hanash S: **Molecular profiling and the identification of genes associated with metastatic oral cavity/pharynx squamous cell carcinoma.** *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004, **130**:295-302.
 24. Warner GC, Reis PP, Makitie AA, Sukhai MA, Arora S, Jurisica I, Wells RA, Gullane P, Irish J, Kamel-Reid S: **Current applications of microarrays in head and neck cancer research.** *Laryngoscope* 2004, **114**:241-248.
 25. Bonner RF, Emmert-Buck M, Cole K, Pohida T, Chuaqui R, Goldstein S, Liotta LA: **Laser capture microdissection: molecular analysis of tissue.** *Science* 1997, **278**:1481,1483.
 26. Curran S, McKay JA, McLeod HL, Murray GI: **Laser capture microscopy.** *Mol Pathol* 2000, **53**:64-68.
 27. Emmert-Buck MR, Bonner RF, Smith PD, Chuaqui RF, Zhuang Z, Goldstein SR, Weiss RA, Liotta LA: **Laser capture microdissection.** *Science* 1996, **274**:998-1001.
 28. Fend F, Raffeld M: **Laser capture microdissection in pathology.** *J Clin Pathol* 2000, **53**:666-672.
 29. Mikulowska-Mennis A, Taylor TB, Vishnu P, Michie SA, Raja R, Horner N, Kunitake ST: **High-quality RNA from cells isolated by laser capture microdissection.** *Biotechniques* 2002, **33**:176-179.
 30. Sirivatanauksorn Y, Drury R, Crnogorac-Jurcevic T, Sirivatanauksorn V, Lemoine NR: **Laser-assisted microdissection: applications in molecular pathology.** *J Pathol* 1999, **189**:150-154.
 31. Pandey A, Mann M: **Proteomics to study genes and genomes.** *Nature* 2000, **405**:837-846.
 32. Hu S, Loo JA, Wong DT: **Human saliva proteome analysis and disease biomarker discovery.** *Expert Rev Proteomics*

- 2007, 4:531-538.
33. Koike H, Uzawa K, Nakashima D, Shimada K, Kato Y, Higo M, Kouzu Y, Endo Y, Kasamatsu A, Tanzawa H: **Identification of differentially expressed proteins in oral squamous cell carcinoma using a global proteomic approach.** *Int J Oncol* 2005, 27:59-67.
 34. Overall CM, Dean RA: **Degradomics: systems biology of the protease web. Pleiotropic roles of MMPs in cancer.** *Cancer Metastasis Rev* 2006, 25:69-75.
 35. Schipper R, Loof A, de Groot J, Harthoorn L, van Heerde W, Dransfield E: **Salivary protein/peptide profiling with SELDI-TOF-MS.** *Ann NY Acad Sci* 2007, 1098:498-503.
 36. Turhani D, Krapfenbauer K, Thurnher D, Langen H, Fountoulakis M: **Identification of differentially expressed, tumor-associated proteins in oral squamous cell carcinoma by proteomic analysis.** *Electrophoresis* 2006, 27:1417-1423.
 37. Lakhani SR, Ashworth A: **Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past?** *Nat Rev Cancer* 2001, 1:151-157.
 38. Schramm A, Apostolov O, Sitek B, Pfeiffer K, Stuhler K, Meyer HE, Havers W, Eggert A: **Proteomics: techniques and applications in cancer research.** *Klin Padiatr* 2003, 215:293-297.
 39. Marvin LF, Roberts MA, Fay LB: **Matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry in clinical chemistry.** *Clin Chim Acta* 2003, 337:11-21.
 40. Adam BL, Qu Y, Davis JW, Ward MD, Clements MA, Cazares LH, Semmes OJ, Schellhammer PF, Yasui Y, Feng Z, Wright GL, Jr.: **Serum protein fingerprinting coupled with a pattern-matching algorithm distinguishes prostate cancer from benign prostate hyperplasia and healthy men.** *Cancer Res* 2002, 62:3609-3614.
 41. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW: **Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer.** *Clin Chem* 2002, 48:1296-1304.
 42. Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM, Mills GB, Simone C, Fishman DA, Kohn EC, Liotta LA: **Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer.** *Lancet* 2002, 359:572-577.
 43. Ghafouri B, Tagesson C, Lindahl M: **Mapping of proteins in human saliva using two-dimensional gel electrophoresis and peptide mass fingerprinting.** *Proteomics* 2003, 3:1003-1015.
 44. He QY, Chen J, Kung HF, Yuen AP, Chiu JF: **Identification of tumor-associated proteins in oral tongue squamous cell**

- carcinoma by proteomics. *Proteomics* 2004, **4**:271-278.
45. Knezevic V, Leethanakul C, Bichsel VE, Worth JM, Prabhu VV, Gutkind JS, Liotta LA, Munson PJ, Petricoin EF, 3rd, Krizman DB: **Proteomic profiling of the cancer microenvironment by antibody arrays.** *Proteomics* 2001, **1**:1271-1278.
46. Wu W, Tang X, Hu W, Lotan R, Hong WK, Mao L: **Identification and validation of metastasis-associated proteins in head and neck cancer cell lines by two-dimensional electrophoresis and mass spectrometry.** *Clin Exp Metastasis* 2002, **19**:319-326.
47. Ibrahim SO, Miron T, Krohn M, Amaratunga AN, Warnakulasuriya S, Vasstrand EN: **Tumour-associated Proteins in Oral Squamous Cell Carcinomas by Proteomics.** *Cancer Genomics & Proteomics* 2006, **02**:353-364.
48. Choo RE, Huestis MA: **Oral fluid as a diagnostic tool.** *Clin Chem Lab Med* 2004, **42**:1273-1287.
49. Forde MD, Koka S, Eckert SE, Carr AB, Wong DT: **Systemic assessments utilizing saliva: part 1 general considerations and current assessments.** *Int J Prosthodont* 2006, **19**:43-52.
50. Kaufman E, Lamster IB: **The diagnostic applications of saliva--a review.** *Crit Rev Oral Biol Med* 2002, **13**:197-212.
51. Streckfus CF, Bigler LR: **Saliva as a diagnostic fluid.** *Oral Dis* 2002, **8**:69-76.
52. Wong DT: **Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer 'oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explored for health and disease surveillance'.** *Expert Rev Mol Diagn* 2006, **6**:267-272.
53. Archibald DW, Farley JJ, Jr., Herbert CA, Hines SE, Nair P, Johnson JP: **Practical applications for saliva in perinatal HIV diagnosis.** *Ann NY Acad Sci* 1993, **694**:195-201.
54. El-Naggar AK, Mao L, Staerkel G, Coombes MM, Tucker SL, Luna MA, Clayman GL, Lippman S, Goepfert H: **Genetic heterogeneity in saliva from patients with oral squamous carcinomas: implications in molecular diagnosis and screening.** *J Mol Diagn* 2001, **3**:164-170.
55. Boyle JO, Mao L, Brennan JA, Koch WM, Eisele DW, Saunders JR, Sidransky D: **Gene mutations in saliva as molecular markers for head and neck squamous cell carcinomas.** *Am J Surg* 1994, **168**:429-432.
56. Warnakulasuriya S, Soussi T, Maher R, Johnson N, Tavassoli M: **Expression of p53 in oral squamous cell carcinoma is associated with the presence of IgG and IgA p53 autoantibodies in sera and saliva of the patients.** *J Pathol* 2000,

- 192:52-57.
57. Tavassoli M, Brunel N, Maher R, Johnson NW, Soussi T: **p53 antibodies in the saliva of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity.** *Int J Cancer* 1998, **78**:390-391.
 58. Liao PH, Chang YC, Huang MF, Tai KW, Chou MY: **Mutation of p53 gene codon 63 in saliva as a molecular marker for oral squamous cell carcinomas.** *Oral Oncol* 2000, **36**:272-276.
 59. Lamkin MS, Oppenheim FG: **Structural features of salivary function.** *Crit Rev Oral Biol Med* 1993, **4**:251-259.
 60. Mizukawa N, Sugiyama K, Fukunaga J, Ueno T, Mishima K, Takagi S, Sugahara T: **Defensin-1, a peptide detected in the saliva of oral squamous cell carcinoma patients.** *Anticancer Res* 1998, **18**:4645-4649.
 61. Sawaki K, Mizukawa N, Yamaai T, Yoshimoto T, Nakano M, Sugahara T: **High concentration of beta-defensin-2 in oral squamous cell carcinoma.** *Anticancer Res* 2002, **22**:2103-2107.
 62. Lyons AJ, Cui N: **Salivary oncofetal fibronectin and oral squamous cell carcinoma.** *J Oral Pathol Med* 2000, **29**:267-270.
 63. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW: **Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer.** *Science* 1994, **266**:2011-2015.
 64. Yang CT, Lee MH, Lan RS, Chen JK: **Telomerase activity in pleural effusions: diagnostic significance.** *J Clin Oncol* 1998, **16**:567-573.
 65. Xinarianos G, Scott FM, Liloglou T, Prime W, Turnbull L, Walshaw M, Field JK: **Evaluation of telomerase activity in bronchial lavage as a potential diagnostic marker for malignant lung disease.** *Lung Cancer* 2000, **28**:37-42.
 66. Kavalier E, Landman J, Chang Y, Droller MJ, Liu BC: **Detecting human bladder carcinoma cells in voided urine samples by assaying for the presence of telomerase activity.** *Cancer* 1998, **82**:708-714.
 67. Chen XQ, Bonnefoi H, Pelte MF, Lyautey J, Lederrey C, Movarekhi S, Schaeffer P, Mulcahy HE, Meyer P, Stroun M, Anker P: **Telomerase RNA as a detection marker in the serum of breast cancer patients.** *Clin Cancer Res* 2000, **6**:3823-3826.
 68. Califano J, Ahrendt SA, Meisinger G, Westra WH, Koch WM, Sidransky D: **Detection of telomerase activity in oral rinses from head and neck squamous cell carcinoma patients.** *Cancer Res* 1996, **56**:5720-5722.
 69. Negri L, Pacchioni D, Calabrese F, Giacomasso S, Mastromatteo V, Fazio M: **Serum and salivary**

- CEA and GICA levels in oral cavity tumours. *Int J Biol Markers* 1988, 3:107-112.
70. Li Y, Zhou X, St John MA, Wong DT: **RNA profiling of cell-free saliva using microarray technology.** *J Dent Res* 2004, 83:199-203.
 71. Li Y, St John MA, Zhou X, Kim Y, Sinha U, Jordan RC, Eisele D, Abemayor E, Elashoff D, Park NH, Wong DT: **Salivary transcriptome diagnostics for oral cancer detection.** *Clin Cancer Res* 2004, 10:8442-8450.
 72. Li Y, Elashoff D, Oh M, Sinha U, St John MA, Zhou X, Abemayor E, Wong DT: **Serum circulating human mRNA profiling and its utility for oral cancer detection.** *J Clin Oncol* 2006, 24:1754-1760.
 73. Streckfus CF, Bigler LR, Zwick M: **The use of surface-enhanced laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry to detect putative breast cancer markers in saliva: a feasibility study.** *J Oral Pathol Med* 2006, 35:292-300.
 74. Grossman D, Kim PJ, Schechner JS, Altieri DC: **Inhibition of melanoma tumor growth in vivo by survivin targeting.** *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001, 98:635-640.
 75. Ganly I, Kim D, Eckhardt G, Rodriguez GI, Soutar DS, Otto R, Robertson AG, Park O, Gulley ML, Heise C, et al: **A phase I study of Onyx-015, an E1B attenuated adenovirus, administered intratumorally to patients with recurrent head and neck cancer.** *Clin Cancer Res* 2000, 6:798-806.
 76. Nemunaitis J, Ganly I, Khuri F, Arseneau J, Kuhn J, McCarty T, Landers S, Maples P, Romel L, Randlev B, et al: **Selective replication and oncolysis in p53 mutant tumors with ONYX-015, an E1B-55kD gene-deleted adenovirus, in patients with advanced head and neck cancer: a phase II trial.** *Cancer Res* 2000, 60:6359-6366.
 77. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly I, Arseneau J, Posner M, Vokes E, Kuhn J, McCarty T, Landers S, Blackburn A, et al: **Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer.** *J Clin Oncol* 2001, 19: 289-298.
 78. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, Gore M, Ironside J, MacDougall RH, Heise C, et al: **A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer.** *Nat Med* 2000, 6: 879-885.
 79. Rudin CM, Cohen EE, Papadimitrakopoulou VA, Silverman S, Jr., Recant W, El-Naggar AK, Stenson K, Lippman SM, Hong WK, Vokes EE: **An attenuated**

- adenovirus, ONYX-015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia. *J Clin Oncol* 2003; 21:4546-4552.
80. De Stefani A, Valente G, Forni G, Lerda W, Ragona R, Cortesina G: Treatment of oral cavity and oropharynx squamous cell carcinoma with perilymphatic interleukin-2: clinical and pathologic correlations. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol* 1996; 19:125-133.
 81. Choong N, Vokes E: Expanding role of the medical oncologist in the management of head and neck cancer. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 32-53.
 82. Xia W, Lau YK, Zhang HZ et al: Combination of EGFR, HER-2/neu, and HER-3 is a stronger predictor for the outcome of oral squamous cell carcinoma than any individual family members. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 4164-74.
 83. Shin DM, Ro JY, Hong WK et al: Dysregulation of epidermal growth factor receptor expression in premalignant lesions during head and neck tumorigenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 3153-9.
 84. Bonner JA, Giralt J, Harari PM et al: Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14s: Abstract 5507.
 85. Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354: 567-78.
 86. Trigo J, Hitt R, Koralewski P et al: Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): results of a phase II study [abstract]. *J Clin Oncol* 2004; 22: 14s: Abstract 5502.
 87. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W et al: Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646-54.
 88. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R et al: Open-label, uncontrolled, multicenter phase II study to evaluate the efficacy and toxicity of cetuximab as a single agent in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck who failed to respond to platinum-based therapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2171-7.
 89. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM et al: Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1980-7.

90. Kirby AM, A'Hern RP, D'Ambrosio C et al: **Gefitinib (ZD1839, Iressa) as palliative treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer.** *Br J Cancer* 2006; **94**: 631-6.
91. Wheeler RH, Jones D, Sharma P et al: **Clinical and molecular phase II study of gefitinib in patients (pts) with recurrent squamous cell cancer of the head and neck (H&N Ca) [abstract].** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; **23**: 16s: Abstract 5531.
92. Sattler M, Abidoye O, Salgia R: **EGFR-targeted therapeutics: focus on SCCHN and NSCLC.** *Scientific World Journal* 2008; **8**: 909-19.
93. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP et al: **Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study.** *Cancer Invest* 2007; **25**: 182-8.
94. Abidoye OO, Cohen E, Wong SJ et al: **A phase II study of lapatinib (GW572016) in recurrent/ metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [abstract].** *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; **24**: 18s: Abstract 5568.
95. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG et al: **Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study.** *Lancet Oncol* 2009; **10**: 247-57.

Tavola sinottica per l'ispezione del cavo orale allo scopo di individuare lesioni potenzialmente maligne e forme di carcinoma invasivo

prof. E. Bucci, G. Campisi, L. Lo Muzio



Leucoplachia omogenea localizzata su mucosa genemero sinistro: si osservi la placca bianca ben definita, non rimovibile manualmente



Leucoplachia omogenea di aspetto ovale nel ventre linguale sinistro con bordi rilevati e induriti



Leucoplachia omogenea su mucosa genemero sinistro con fissurazioni in sede retrocommissurale



Leucoplachia non omogenea (eritroleucoplachia) nella mucosa palatina con lesioni bianche e rosseastre



Leucoplachia non omogenea ("speckled leukoplakia") su mucosa genemero destro: si osservino i noduli bianchi su base eritematosa



Leucoplachia non omogenea (leucoplachia verrucosa proliferativa): si osservino le placche bianche, spesse e rilevate in associazione a lesioni rosse



Leucoplachia non omogenea (leucoplachia verrucosa proliferativa) su mucosa genemero destro: si evidenziano placche bianche rilevate di aspetto verrucoso



Lichen planus nella mucosa labiale inferiore di destra: si notino gli anelli circolari con le strie di Wickham, bianche e rilevate



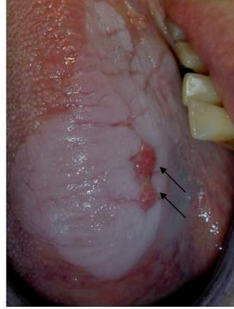
Eritroleucoplachia margine linguale destro: si noti la lesioni rossa vellutata e la presenza di lesioni ipercheratosiche



Lichen Planus Orale su dorso linguale: si notino le placche bianche ipercheratosiche associate a zone di erosione (freccia) e perdita delle papille linguali



Carcinoma invasivo nella zona retrocommissurale di destra con proiezioni verrucose



Trasformazione maligna di una leucoplachia omogenea, come evidenziato dalla presenza di noduli duri (freccia) sul margine linguale destro



Crescita esofitica e proliferativa nel margine laterale sinistro della lingua: si noti la coesistente ulcerazione centrale



Lesione avanzata di carcinoma orale invasivo e proliferativo nel dorso e nel margine laterale sinistro della lingua



Carcinoma del palato: si noti la chiazza vegetante ed ipercheratinizzata

Curatori

Prof. Lorenzo Lo Muzio

Il Prof. Lo Muzio, laureato in Medicina e Chirurgia, Specialista in Odontostomatologia ed in Oncologia, Dottore di Ricerca, è attualmente Professore di I fascia presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Foggia, Presidente del Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria, titolare degli insegnamenti di Odontostomatologia e Patologia Speciale Odontostomatologica del Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia – A.A. 2008-9 presso l'Università degli Studi di Foggia e per supplenza dell'insegnamento di Patologia Speciale Odontostomatologica del Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria – A.A. 2008-9 presso l'Università Politecnica delle Marche. Delegato del Rettore per la Ricerca Scientifica dell'Università di Foggia, per il triennio 2008-2010. Dal 2005 è il Presidente della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO), membro fondatore della International Academy of Oral Oncology (IAOO), nonché membro della International Association of Oral Pathologist (IAOP), della European Academy of Oral Medicine (EAOM) e della International Association of Dental Research (IADR). Editor in Chief della rivista "The Open Otorhinolaryngology Journal", è anche componente dell'Editorial Board delle riviste "Oral Oncology", "European Journal of Inflammation", "Minerva Stomatologica", "Avances en Odontostomatología", "Avances en Periodoncia e Implantología Oral". Delegato del rettore dell'Università di Foggia per il Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia (CINBO)

con decreto ministeriale, quale componente del Consiglio Direttivo, per il triennio 2007-2010. La sua attività scientifica è principalmente volta allo studio dell'oncologia orale con riferimento alla prevenzione, diagnosi precoce e terapia delle precancerosi e del cancro orale, tematiche per cui ha ricevuto finanziamenti da enti pubblici e privati, in collaborazione con autorevoli Istituti di Ricerca Italiani ed Esteri, per ricerche pubblicate su riviste di rilevanza nazionale ed internazionale. Coautore di oltre 500 tra lavori in extenso, relazioni, comunicazioni e posters a congressi nazionali ed internazionali, libri, monografie e capitoli di libri di cui 210 pubblicazioni su riviste in lingua inglese (192 con un IF totale di 535 ed IF medio di 2,8).

Prof. Sandro Pelo

Laureato in Medicina e Chirurgia nel 1976 presso l'Università degli Studi di Roma "La Sapienza". Specializzato in Chirurgia Generale nel 1981. Dal 1980 assistente di Chirurgia Maxillo-Facciale e dal 1985 Aiuto presso il Servizio di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Istituto di Clinica Odontoiatrica della Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Roma "La Sapienza". Nel 1990 ha attivato la Divisione di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Ospedale George Eastman di cui è diventato primario ad interim nel dicembre del 1993. Dal 1997 è titolare del Centro di Riferimento della Regione Lazio per la Disciplina di Chirurgia Maxillo-Facciale. Da marzo del 1999 è Dirigente di II livello dell'Unità Operativa di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Ospedale G. Eastman di Roma. Dall'anno accademico 2000/2001 è Professore Associato e titolare dell'insegnamento di Clinica Odontostomatologica I presso l'Istituto di Clinica Odontoiatrica dell'Università Cattolica del Sacro Cuore – Policlinico "A. Gemelli" – Roma. Dal 1 Ottobre 2003 è direttore della U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale del CIC, Università Cattolica del Sacro Cuore. Detiene, per affidamento, l'insegnamento di Chirurgia Maxillo-Facciale presso i corsi di Laurea in Medicina e Chirurgia, Odontostomatologia e Protesi Dentale ed Igienisti Dentali dell'Università Cattolica del Sacro Cuore. Presidente Nazionale della Società Italiana di Odontoiatria e Chirurgia Maxillo-Facciale dal 2005 al 2008.

Co-autori

Dott. Giorgio Bertolusso

Laureato in Odontoiatria e Protesi Dentaria dal 2003 medico frequentatore presso la Struttura Semplice di Patologia ed Oncologia Orale, diretta dal prof. S. Gandolfo, annessa SCUD Riabilitazione orale e Protesi Maxillo-Facciale del Dipartimento Ospedaliero di Odontostomatologia ASO S. Giovanni Battista, Torino; per il periodo 2006-2008: professore a contratto per il corso di Clinica Odontostomatologica del CLSOPD (Università di Torino).

Dott. Paolo Biondi

Laureato in Medicina e Chirurgia presso la Seconda Università degli Studi di Napoli. Assistente in formazione in Chirurgia Maxillo-Facciale. Formazione oncologica presso il reparto di Chirurgia Maxillo-Facciale (Istituto Ortopedico Galeazzi di Milano) diretto dal Prof. R. Molinari e P. Salvatori.

Prof. Giuseppina Campisi

Nata a Sciacca (AG) nel 1965. Laurea in Odontoiatria (Università di Palermo, 1989), Specializzazione in Ortognatodonzia (Università di Milano). Dal Febbraio 2005, Professore Associato per il settore scientifico disciplinare MED/28 presso l'Università di Palermo, docente di Patologia Speciale Odontostomatologica. Dal 2003 Segretario-Tesoriere SIPMO. Socio EAOM, SIOCMF, AIRA. Componente Editorial Board di Oral Diseases, Minerva Stomatologica, referee ad hoc di numerose riviste internazionali

ISI del settore odontostomatologico. Esercita presso il Settore di Medicina Orale (Dipartimento di Scienze Stomatologiche), Responsabile del Centro di Riferimento Regionale AIRA per la ricerca sull'alitosi, dei Percorsi trasversali della AOUP "PROMOGE" (Progetto di Medicina Orale-Gastroenterologia ed Epatologia) e "PROMaB" (Prevenzione e Ricerca su Osteonecrosi dei Mascellari da Bifosfonati).

Da anni la sua attività scientifica e clinica si è indirizzata verso le problematiche odontostomatologiche delle patologie sistemiche, con particolare interesse per il management delle lesioni orali carcinomatose o a potenzialità maligna, l'infezione orale da HPV e da Candida spp, il transmucosal delivery locale e sistemico. Dal 2004 al 2008 work project manager per il progetto europeo "Intellidrug" - Strep Proposal N° 002243 (IST-FP6); responsabile di Unità di Ricerca PRIN per gli anni 2005-2006 e 2009-2010. Dal 2009 project manager per il progetto europeo "Home-based Empowered Living for Parkinson's disease patients". Acronimo: HELP" (Progetto Unione Europea- AAL). E' coautrice di oltre 250 tra lavori in extenso, relazioni, comunicazioni e posters a congressi nazionali ed internazionali, libri, monografie e capitoli di libri di cui circa 60 pubblicazioni ISI (con un IF medio di 2,6).

Prof. Antonio Carrassi

Nato a Milano, si laurea in Medicina e Chirurgia e specializza in Clinica Odontostomatologica prima ed in Anatomia Patologica e Tecniche di Laboratorio poi. Dal 1980 al 1990 ha operato della Clinica Odontoiatrica dell'Ospedale San Paolo di Milano prima come Assistente e poi come Aiuto Corresponsabile di Odontostomatologia. Ricercatore al Dipartimento di Anatomia dell'University College di Londra nel 1982 e nel 1983. Vincitore nel 1990 di un Concorso a posti di Professori di Prima Fascia di Patologia Speciale Odontostomatologica. Ha insegnato all'Università di Bologna dal 1990 al 1994 anno in cui è stato trasferito all'Università di Milano dove tuttora opera nella Facoltà di Medicina e Chirurgia e nell'Azienda Ospedaliera San Paolo. È stato Presidente dell'European Association for Dental Education (ADEE), dell'European Association of Oral Medicine(EAOM) e della Società Italiana di Parodontologia (SIIdP). Membro dell'Editorial Board di Oral Biosciences and Medicine, Oral Health and Preventive Dentistry, e di Journal of Applied Biomaterials.

E' attualmente il Direttore Scientifico di Minerva Stomatologica e di Dental Clinics ed è Vice-Presidente della Società Italiana di Odontostomatologia

e Chirurgia Maxillo-Facciale. I suoi principali interessi scientifici sono centrati nell'area delle malattie delle mucose orali, della parodontologia e dei biomateriali.

Prof. Giuseppe Colella

Professore Associato di Chirurgia Maxillo-facciale presso la Seconda Università degli Studi di Napoli (SUN). Docente presso le Scuole di Specializzazione in Chirurgia Maxillo-facciale, Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Chirurgia Odontostomatologica della SUN. Docente al Corso di Laurea in Igiene Dentale della Seconda Università degli Studi di Napoli. Docente di Clinica Odontoiatrica al Corso di Laurea in Odontoiatria e protesi dentaria dell'Università degli Studi di Cagliari. Docente di Chirurgia Orale al Corso di Laurea in Odontoiatria e protesi dentaria dell'Università degli Studi di Foggia.

Dott.ssa Federica Demarosi

Laureata in Odontoiatria ed in Medicina e Chirurgia. E' stata titolare di un assegno di ricerca finalizzato all'implementazione di protocolli e procedure di prevenzione e trattamento nei soggetti sottoposti a regimi radio-chemioterapici in particolare nei soggetti avviati a trapianto di midollo. Sta attualmente concludendo il suo PhD. Opera nei Reparti di Patologia e Medicina Orale del Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e nel Dipartimento Testa-Collo dell'Ospedale San Paolo ove è responsabile degli schemi di prevenzione della salute orale e di trattamento delle complicanze intraorali nei soggetti affetti da malattie oncologiche. E' vicepresidente del Consiglio Direttivo del Cenacolo Odontostomatologico Milanese.

Prof. Sergio Gandolfo

Il Prof. Sergio Gandolfo è Medico Chirurgo specialista in Odontostomatologia e Oncologia, è Direttore della Clinica Odontostomatologica della Facoltà di Medicina San Luigi Gonzaga di Torino, Direttore della Scuola di Specializzazione in Chirurgia Orale e del Master in Medicina Orale. È Socio Fondatore e Past President della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale e membro della International Association of Oral Pathologist, della European Academy of Oral Medicine e della International Academy of Oral Oncology. È membro del Comitato Scientifico della Associazione per la prevenzione e la cura dei tumori in Piemonte. Ha ricevuto numerosi

finanziamenti da enti pubblici e privati per ricerche sul cancro orale ed ha pubblicato su riviste di rilevanza internazionale sovente in collaborazione con autorevoli Istituti di Ricerca Italiani ed Esteri.

Dott. Giulio Gasparini

Dirigente medico presso la Unità operativa complessa di Chirurgia maxillo-facciale (CIC), Policlinico Gemelli, Roma.

Prof. Gianfranco Gassino

Professore Associato presso il Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana dell'Università degli studi di Torino.

Dott. Nicola Giannone

Nato a Bari il 06/07/1973, si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Bari e specializzato in Chirurgia Maxillo-Facciale presso l'Università degli Studi di Udine. Assegnista di ricerca presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università degli Studi di Foggia, docente per la didattica integrativa di Malattie Odontostomatologiche presso il CDLS in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche (2007/2008) e di Chirurgia Maxillo-Facciale presso il Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia (2008/2009).

Dott. Lucio Lo Russo

Il Dott. Lucio Lo Russo, è laureato in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Dottore di Ricerca in "Scienze Odontostomatologiche"; attualmente, è Ricercatore e Professore Aggregato di Parodontologia presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Foggia. È autore di oltre settanta lavori scientifici su riviste internazionali e nazionali attinenti problematiche di ricerca clinica e/o di base in campo odontostomatologico. Si occupa dello studio delle precancerosi e del cancro orale, in particolar modo delle problematiche relative alla loro diagnosi precoce e caratterizzazione clinico-prognostica. Conduce, inoltre, studi sulle patologie autoimmuni del cavo orale, sui loro aspetti etiopatogenetici, diagnostici e terapeutici, sulla diagnostica differenziale e sulle implicazioni clinico-prognostiche delle patologie parodontali non legate a placca e sugli effetti avversi da farmaci nel distretto orale

Dott. Alessandro Moro

Laureato in Medicina e Chirurgia nel 1986 e specializzato in "Odontosto-

matologia e Protesi Dentaria" nel 1989. Dal 1990 assistente di Chirurgia Maxillo-Facciale presso l'Ospedale di Terni, dal 1998 è in servizio presso l'U.O. di Chirurgia Maxillo-Facciale dell'Ospedale "G. Eastman" di Roma. Dal 1 ottobre 2008 è dirigente medico di I livello presso la U.O. di Chirurgia Maxillo Facciale del CIC, Università Cattolica del Sacro Cuore.

Dott.ssa Vera Panzarella

Odontoiatra, PhD in Scienze Stomatologiche (XIX ciclo – Università di Palermo), esercita la sua pratica clinica, finalizzata alla didattica ed alla ricerca, prestando particolare interesse al management di pazienti oncologici. Ha partecipato attivamente a numerosi congressi ed è autrice di diverse pubblicazioni scientifiche inerenti l'argomento.

Dott. Luca Pastore

Laureato in Odontoiatria e Protesi Dentaria presso l'Università degli Studi di Bari; titolare di Assegni di Ricerca presso l'Università degli Studi di Bari e l'Università degli Studi di Foggia per progetti di ricerca in Patologia e Medicina Orale; Professore a contratto presso il Corso di Laurea Specialistica in Odontoiatria e Protesi Dentaria dell'Università degli Studi di Foggia; socio attivo della Società Italiana di Patologia e Medicina Orale (SIPMO).

Dott.ssa Monica Pentenero

Ricercatore di Malattie Odontostomatologiche, svolge la sua attività presso la Clinica Odontostomatologica della Facoltà di Medicina San Luigi Gonzaga di Torino dove è responsabile del reparto di Medicina e Oncologia Orale.

La sua attività scientifica è principalmente volta allo studio dell'oncologia orale con riferimento alla prevenzione, diagnosi precoce e terapia delle precancerosi e del cancro orale. È socio attivo della SIPMO e membro della European Academy of Oral Medicine e della International Academy of Oral Oncology.

Dott. Giuseppe Pizzo

Nato a Palermo nel 1969. Laureato in Odontoiatria e Protesi dentaria nel 1992. Dal 2000 Ricercatore presso il Dipartimento di Scienze Stomatologiche "G. Messina" dell'Università di Palermo. E' Professore aggregato di Odontoiatria di comunità e di Parodontologia presso lo stesso Ateneo.

Dott.ssa Monica Rampino

Dirigente Medico presso la S.C. Divisione Universitaria Radioterapia - Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche ASOU S. Giovanni Battista di Torino

Prof. Umberto Ricardi

Professore ordinario di Radioterapia - Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche ASOU S. Giovanni Battista di Torino

Dott. Alessio Rizzatti

Ricercatore presso il Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Torino.

Dott. Andrea Santarelli

Nato a Jesi (Ancona) il 18/01/1978, Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università Politecnica delle Marche. Nel 2004 perfezionato in "Medicina Orale" (Università Politecnica delle Marche); socio attivo della S.I.P.M.O. Per gli A.A. 2006/07 e 2007/08 Docente per didattica integrativa e A.A 2008/09 Prof. a.c. del CLSOPD (Univ. Foggia). Dal 2004 al 2009 ha preso parte allo sviluppo e alla realizzazione di progetti di ricerca in campo oncologico presso l'Università Politecnica delle Marche (Istituto di Scienze Odontostomatologiche). E' autore di 55 tra pubblicazioni, comunicazioni, relazioni e posters editi a stampa di carattere scientifico e clinico.

Dott. Marco Tarozzi

Laureato in Odontoiatria e Protesi Dentaria, è prossimo alla Laurea in Medicina e Chirurgia. Opera nei Reparti di Patologia e Medicina Orale del Dipartimento di Medicina, Chirurgia ed Odontoiatria dell'Università degli Studi di Milano e nel Dipartimento Testa Collo dell'Ospedale San Paolo ove è titolare di un contratto per attività didattiche integrative per gli studenti del Corso di Laurea in Odontoiatria e Protesi Dentaria dell'Università Statale di Milano.

Collabora alla formazione clinica degli studenti del Corso di Laurea in Odontoiatria in particolar modo operando nei reparti di Terapia Odontoiatrica Integrata ed in quelli di Medicina Orale.

I suoi principali interessi scientifici sono attualmente focalizzati sui rapporti tra HPV e salute orale nei soggetti affetti da immunodeficienza acquisita.

Prof. Saman K. A.A. Warnakulasuriya

BDS, FDSRCS (Eng & Edin) PhD (Glasg), DSc. Professor of Oral Medicine & Experimental Oral Pathology at the Department of Oral Medicine King's College Dental Institute (London, UK). Lead Clinician and Honorary Consultant: King's College Hospital Foundation and Trust and Guy's and St Thomas' Hospitals Foundation Trust. 2006-7 European Commission – Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (Working Group on Smokeless Tobacco).

Lined area for text or illustrations.

