

IL CARCINOMA ORALE

EPIDEMIOLOGIA, EZIOLOGIA,
ASPETTI CLINICI, DIAGNOSI

1

DEFINIZIONE

- Neoplasia invasiva, epiteliale con vari gradi di differenziazione squamosa e tendenza a metastatizzare ai linfonodi, che insorge prevalentemente in soggetti fumatori o etilisti nella 5-6^a decade di vita.

(WHO, 2005).

2

- EPIDEMIOLOGIA
- EZIOLOGIA
- ASPETTI CLINICI
- DIAGNOSI



3

NEOPLASIE MALIGNHE DEL CAVO ORALE

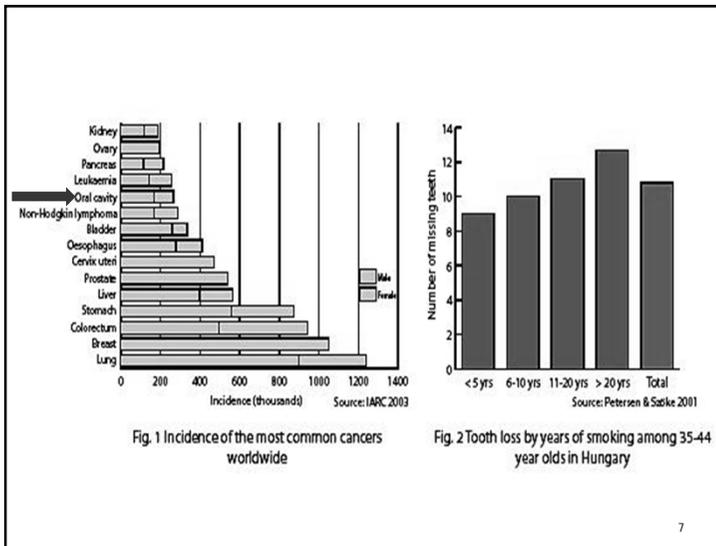
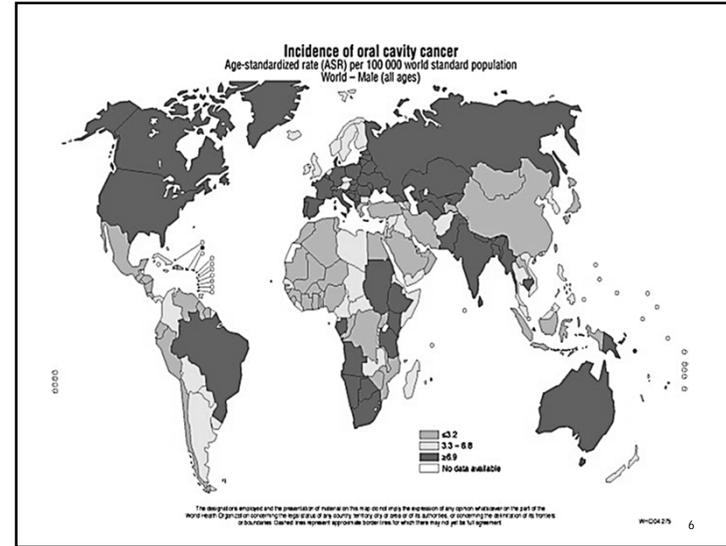
- 6% circa dei tumori maligni
- 30% circa delle neoplasie maligne testa e collo

4

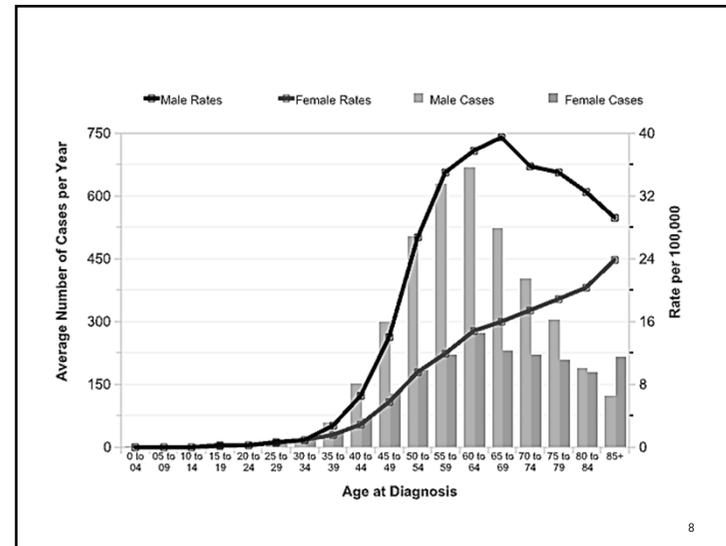
EPI DEMIOLOGIA

- Il carcinoma squamoso (CSO) costituisce il 90% delle neoplasie del cavo orale, dove risulta essere la neoplasia più frequente.
- L'incidenza del CSO è di circa 6 nuovi casi \ 100.000 abitanti \ anno. Tuttavia esistono forti differenze regionali, legate alle abitudini di vita.
- Nei paesi occidentali l'incidenza più alta si verifica in Francia, seguita dalla Svizzera e dall'Italia Settentrionale.
- L'incidenza risulta più alta si verifica in Asia meridionale, soprattutto in India, dove vengono riportati fino a 33 nuovi casi \ 100.000 abitanti per anno.

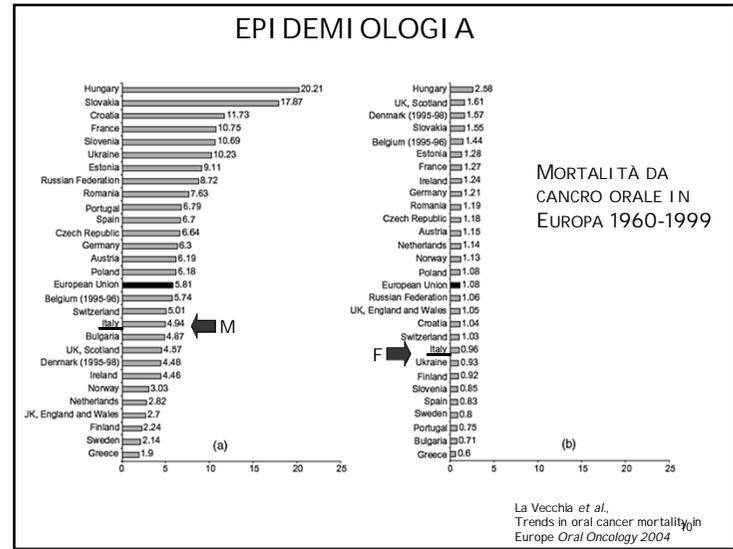
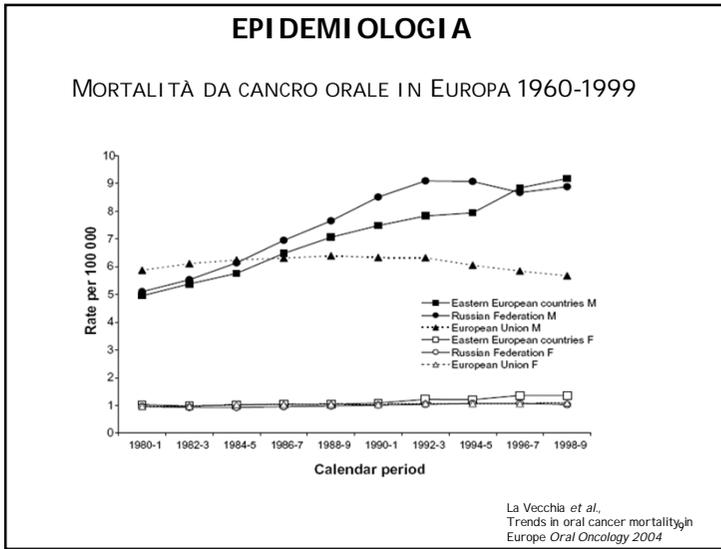
5



7



8



EPIDEMI OLOGIA

• Si calcola che, annualmente, il carcinoma della bocca interessa, in Italia, dalle 2.800 alle 3.200 persone, e, a causa del fatto che molto spesso viene diagnosticato e curato tardi, non è raro che l'esito sia mortale.

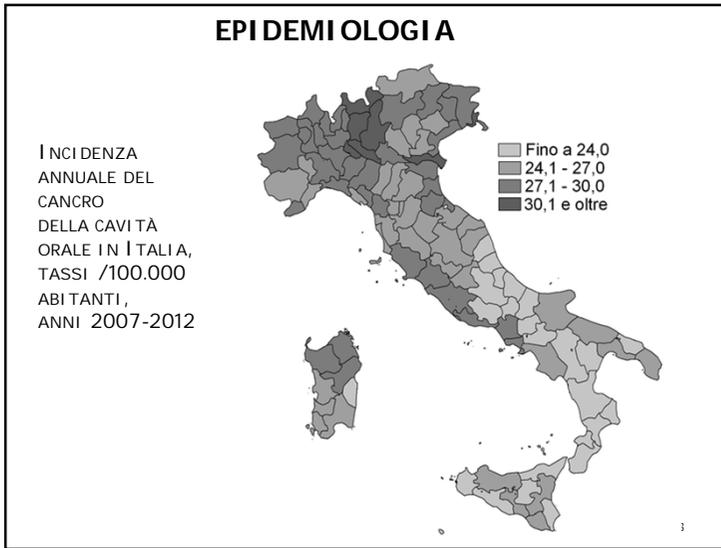
11

EPIDEMI OLOGIA

Centro di Riferimento Oncologico - Aviano (UD)
Tumori del labbro, della lingua, del cavo orale e della faringe 1990-1994
ICD-IX: 140-149

N° MORTI	NORD	7611
N° MORTI	CENTRO	1901
N° MORTI	SUD	2817
N° MORTI TOTALE		12329

12



EZIOLOGIA

- I principali fattori eziologici sono tabacco ed alcool, che risultano correlati al 75% circa dei casi.
- Nei paesi occidentali il tabacco viene principalmente consumato mediante fumo di sigaretta.
- Nei paesi asiatici è estremamente diffusa l'abitudine alla masticazione del tabacco ("betel nut") che è responsabile del 50% dei CSO nei maschi e del 90% dei casi nelle femmine.
- Il potenziale cancerogeno varia a seconda delle preparazioni del tabacco.



- ✓ Oltre 50 anni
- ✓ Fumatore
- ✓ Bevitore
- ✓ Maschio

Altieri *et al.*, Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study *Oral Oncology* 2004

14

- ### EZIOLOGIA
- **Rischio in aumento:** paziente di età compresa tra 18 e 39 anni, sessualmente attivo.
 - **Rischio alto:** paziente di oltre 40 anni, ✓ Maschio fumatore.
 - **Rischio altissimo:** paziente di oltre 40 anni, fumatore e consumatore di alcool; presenza di casi di Cancro orale nella storia familiare.
- 15

EZIOLOGIA

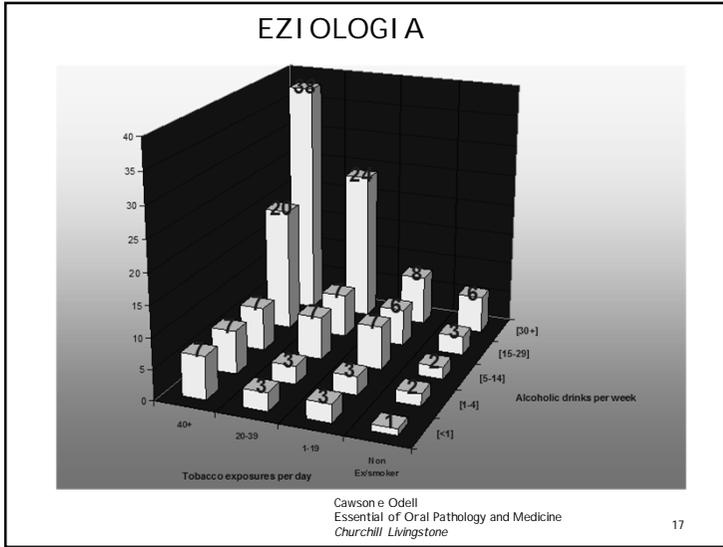
Table 1 Distribution of 749 cases of oral and pharyngeal cancer and 1,772 controls, and corresponding odds ratio^a (OR) and 95% confidence intervals (CI), according to daily consumption of different types of alcoholic beverages (Italy and Switzerland, 1992–1997)

Type (drinks/day)	Cases ^a	Controls ^b	OR	95% CI
Total alcohol				
Non-drinkers	32	223		
1–2	93	796	1	
3–4	95	365	2.1	1.5–2.9
5–7	132	208	5.0	3.5–7.1
8–11	199	118	12.2	8.4–17.6
≥ 12	196	60	21.1	14.0–31.8
χ^2 trend (p-value)			272.07 (< 0.0001)	
Wine^c				
Non-wine drinkers	43	265		
1–2	110	825	1	
3–4	127	393	2.2	1.6–3.0
5–7	157	151	7.1	5.0–10.1
8–11	177	93	11.8	8.1–17.2
≥ 12	134	43	16.1	10.2–25.3
χ^2 trend (p-value)			221.83 (< 0.0001)	
Beer^c				
Non-beer drinkers	284	949		
1–2	380	781	1.2	1.0–1.5
≥ 3	84	41	2.3	1.4–3.7
χ^2 trend (p-value)			9.86 (0.02)	
Spirits^c				
Non-spirit drinkers	297	969		
1–2	386	775	1.0	0.8–1.2
≥ 3	66	27	1.9	1.1–3.3
χ^2 trend (p-value)			1.14 (0.29)	

^a Estimates from multiple logistic regression equation adjusted for sex, age, study centre, years of education and smoking habit.
^b The sum does not add to the total because of some missing values.
^c Adjusted also for other types of alcoholic beverages.

Altieri *et al.*, Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: a case-control study *Oral Oncology* 2004

16



EZIOLOGIA

THE ROLE OF HUMAN PAPILLOMAVIRUS IN ORAL CARCINOGENESIS

Patrick K. Ho*
Joseph A. Califano

The Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, 601 N. Carolina St., 6th Floor, Baltimore, MD 21287; *corresponding author, pha1@jhmi.edu

ABSTRACT: Human papillomavirus (HPV) infection with high-risk types 16 and 18 has widely been reported as one of the prominent mechanisms behind the development of cervical squamous cell carcinoma. Links between HPV and oral cavity cancer have been suggested as well, based on epidemiologic and molecular means, though the association is less well-established. It is likely that HPV plays a role in oral cavity carcinogenesis, though only in a small subset of cases. The difficulty in providing true causal evidence of HPV's role in oral cancer lies in our lack of understanding of the significance of mechanisms by which HPV leads to oral carcinogenesis, as well as limitations in the molecular analysis of HPV. Further studies are necessary for the contribution of HPV in oral cavity malignancy to be better demonstrated.

Key words: Head and neck cancer, pre-malignant.

Critical Review in Oral Biology and Medicine, 2004
18

EZIOLOGIA

- Alcuni genotipi di HPV, soprattutto quelli a maggiore potenziale oncogeno (HPV16 e HPV18), vengono riscontrati in una minoranza di casi di CSO e nel 40% circa dei casi di carcinoma squamoso insorti a livello delle tonsille.
- Pertanto si pensa che HPV svolga un ruolo oncogeno almeno in una minoranza di casi di CSO.
- Altri fattori predisponenti sui quali tuttavia non esistono dati certi sono l'esposizione a carcinogeni, la scarsa igiene orale e il lichen.
- Fattori genetici: non sono ancora noti in dettaglio ma sono descritte mutazioni del gene p16, probabilmente responsabili di forme ereditarie.

19

EZIOLOGIA

TABLE 1
HPV Prevalence in Normal Oral Cavity Mucosa

Study	Mode of Detection	HPV+*	%	Tumor Type
Maitland <i>et al.</i> , 1987	Southern blot	5/ 12	41.6	Normal control mucosa
Jalal <i>et al.</i> , 1992	HPV16-specific primers	21/ 48	43.8	Normal oral mucosa
Holladay and Gerald, 1993	E1 PCR	1/ 6	16.7	Normal control mucosa
Ostwald <i>et al.</i> , 1994	Consensus PCR	1/ 97	1	Normal control mucosa
Eike <i>et al.</i> , 1995	L1 consensus PCR	0/ 61	0	Normal oral mucosa
Cruz <i>et al.</i> , 1996	Consensus PCR	0/ 12	0	Normal control mucosa
Mao <i>et al.</i> , 1996	L1 consensus and E6/7 PCR	0/ 6	0	Normal oral mucosa
Nielsen <i>et al.</i> , 1996	ISH/HPV 16 PCR	0/ 20	0	Normal control mucosa
Lambropoulos <i>et al.</i> , 1997	HPV16-specific primers	4/169	2.4	Normal oral mucosa
Smith <i>et al.</i> , 1998	L1 consensus PCR	2/205	1	Normal control mucosa
Terai <i>et al.</i> , 1999	L1 consensus PCR	26/ 37	70.3	Normal oral mucosa in individuals with cutaneous warts
Bouda <i>et al.</i> , 2000	Nested consensus PCR	0/ 16	0	Normal control mucosa
Sand <i>et al.</i> , 2000	L1 consensus type specific	0/ 12	0	Normal control mucosa
Nagpal <i>et al.</i> , 2002	Consensus PCR	7/ 26	26.9	Normal control mucosa

* These values were taken specifically for HPV 16 and/or HPV 18 when possible.

Ha & Califano
The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004
20

EZIOLOGIA



ORAL
ONCOLOGY

www.elsevier.com/locate/oraloncology

Oral Oncology 36 (2000) 170-174

Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain

L.A. Moreno-López^{a,*}, G.C. Esparza-Gómez^a, A. González-Navarro^b, R. Cerero-Lapiedra^a, M.J. González-Hernández^b, V. Domínguez-Rojas^c

^aDepartment of Maxillofacial Medicine and Surgery, Faculty of Odontology, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain
^bCentral Tumour Registry, Regional Office of Oncologic Coordination, Ministry of Health and Social Services, Community of Madrid, Madrid, Spain
^cDepartment of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

Received 22 June 1999; accepted 1 July 1999

21

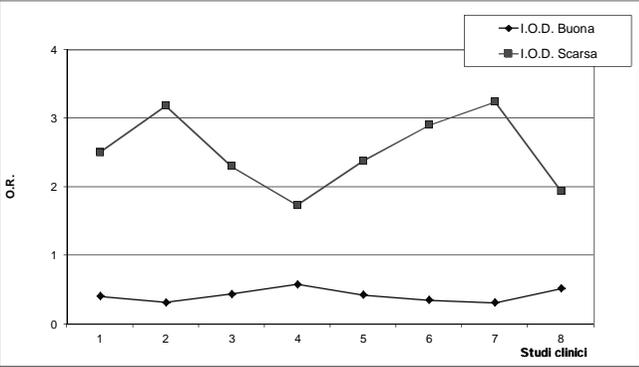
EZIOLOGIA

- >Zheng et al., Dentition, **oral hygiene**, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People Republic of China
Cancer Causes and Control, 1990
- >Schildt et al., **Oral infections** and dental factors in relation to oral cancer: a Swedish case-control study
European Journal of Cancer Prevention, 1998
- >Talamini et al., **Oral hygiene**, dentition, sexual habits and risk of oral cancer
British Journal of Cancer, 2000
- >Moreno-Lopez et al., Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and **oral hygiene**: a case-control study in Spain
Oral Oncology, 2000
- >Balaram et al., Oral cancer in southern India: the influence of smoking, drinking, paan-chewing and **oral hygiene**
International Journal of Cancer, 2002
- >Lissowska et al., **Smoking, alcohol, diet, dentition and sexual practices** in the epidemiology of oral cancer in Poland
European Journal of Cancer Prevention, 2003

22

EZIOLOGIA

Cancro orale e igiene orale: **IGIENE SCARSA O.R. 2.52**
IGIENE BUONA O.R. 0.41



Studi clinici	I.O.D. Buona (O.R.)	I.O.D. Scarso (O.R.)
1	0.4	2.5
2	0.4	3.2
3	0.4	2.3
4	0.5	1.8
5	0.4	2.4
6	0.4	2.9
7	0.4	3.2
8	0.5	2.0

21

EZIOLOGIA

The Role of Diet and Specific Micronutrients in the Etiology of Oral Carcinoma

Eleni Potridou, M.D.^{1,2}
Athanasios I. Zavras, D.M.Sc.³
Dimítrios Lefatzis, M.D.^{4,5}
Nick Desypris, M.Sc.¹
George Laskaris, M.D.⁶
George Dokianakis, M.D.⁴
John Segas, M.D.⁶
Chester W. Douglas, Ph.D.^{2,3}
Scott R. Diehl, Ph.D.⁷
Dimítrios Trichopoulos, M.D.^{1,2}

¹ Department of Hygiene and Epidemiology, Athens University Medical School, Athens, Greece.
² Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts
³ Department of Health Policy and Epidemiology, Harvard School of Dental Medicine, Boston, Massachusetts
⁴ Ear, Nose, and Throat Clinic, Red Cross Hospital, Athens, Greece.
⁵ Department of Dermatology, Athens University Medical School and Syngrou Hospital, Athens, Greece.
⁶ Department of Ear, Nose, and Throat, Athens University Medical School and Hippokratia Hospital, Athens, Greece.

BACKGROUND. Carcinoma of the oral cavity is one of the most common cancers worldwide. Tobacco smoking and the consumption of alcoholic beverages are significant risk factors but to the authors' knowledge the role of nutrition is not adequately understood. The authors undertook an epidemiologic study of oral carcinoma occurring in Greece, where tobacco smoking and alcohol consumption are common but the incidence of the disease is among the lowest reported in Europe.

METHODS. One hundred six patients with histologically confirmed incident oral carcinoma and an equal number of control subjects matched for age and gender were studied. Dietary information was assessed through a validated extensive food frequency questionnaire and the data were analyzed using conditional logistic regression.

RESULTS. After adjustment for energy intake, tobacco smoking, and alcohol consumption, there was evidence that the consumption of cereals, fruits, dairy products, and added lipids (which in Greece are represented mostly by olive oil) was found to be associated inversely with the risk of oral carcinoma. Only with respect to meat and meat products was there adequate evidence of a positive association with the risk of oral carcinoma. Among the micronutrients studied, riboflavin, magnesium, and iron appeared to be correlated inversely with the disease.

CONCLUSIONS. Fruits, cereals, dairy products, and olive oil appear to convey protection against oral carcinoma and their effects may be mediated through higher intakes of riboflavin, iron, and magnesium. The low incidence of oral carcinoma reported in Greece may be explained in part by the higher consumption of the food groups and micronutrients that appear to protect against the disease.

Cancer 2002;94:2081-8. © 2002 American Cancer Society.
DOI 10.1002/ncr.15560

24

EZIOLOGIA

TABLE 4
Conditional Logistic Regression-Derived ORs and 95% CI for Oral Carcinoma by Specified Food Groups Adjusted for the Core Variables

Variable	OR	95% CI		P value
Cereals and starchy roots	0.69 ^a	0.52	0.93	0.01
1 quintile more	0.58 ^b			
Sugar and syrups	1.25 ^a	0.94	1.66	0.12
1 quintile more	— ^b			
Pulses, nuts and seeds	0.99 ^a	0.76	1.21	0.74
1 quintile more	— ^b			
Meats and meat products	1.20	0.85	1.46	0.44
1 quintile more	— ^b			
Fish and shellfish	1.10	0.77	1.28	0.94
1 quartile more	— ^b			
Milk and dairy products	0.67	0.91	1.58	0.21
1 quintile more	— ^b			
Alcohol	0.67	0.81	1.49	0.56
1 quartile more	— ^b			
1 quintile more	0.67	0.61	1.23	0.43
1 quintile more	— ^b			
1 quintile more	0.67	1.07	1.07	0.17

Petridou et al.
The role of diet and specific micronutrients in the etiology of oral carcinoma *Cancer*, 2002

25

EZIOLOGIA



Int. J. Cancer: 107, 283–284 (2003)
© 2003 Wiley-Liss, Inc.

UICC Publication of the International Union Against Cancer

DOES PIZZA PROTECT AGAINST CANCER?

Silvano GALLUSI^{1*}, Cristina BOSETTI¹, Eva NEGRI¹, Renato TALAMINI², Maurizio MONTELLA³, Ettore CONTI⁴, Silvia FRANCESCHI⁵ and Carlo LA VECCHIA^{1,6}

¹Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri," Milan, Italy
²Centro di Riferimento Oncologico, Aviano (PN), Italy
³Istituto Tumori "Fondazione Pascale," Cappella dei Cangiani, Naples, Italy
⁴Istituto "Regina Elena" per lo Studio e la Cura dei Tumori, Rome, Italy
⁵International Agency for Research on Cancer, Lyon, France
⁶Istituto di Statistica Medica e Biometria, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

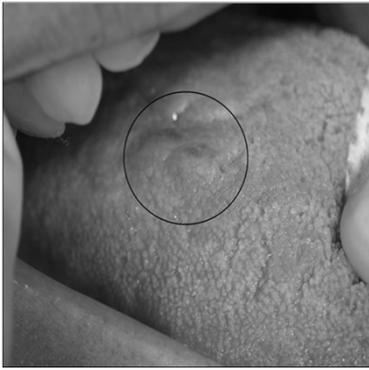


26

- ### EZIOLOGIA
- #### CONDIZIONI PRE-NEOPLASTICHE
- Sono condizioni cliniche associate ad un aumentato rischio di sviluppare un carcinoma squamoso del cavo orale.
 - Il passaggio tra normale e neoplastico, nell'epitelio squamoso del cavo orale avviene per gradi.
 - In pratica si verificano una serie di eventi molecolari che sommandosi tra loro portano al passaggio da epitelio normale, a displasia, a carcinoma in situ ed infiltrante.
- 27

EZIOLOGIA

- La **displasia** si caratterizza all'esame istologico da alterazioni citologiche ed architetturali dell'epitelio squamoso.
- I cheratinociti dell'epitelio squamoso orale presentano alterazioni della forma e delle dimensioni del nucleo, e alterazioni del rapporto nucleo/citoplasma.
- Inoltre l'architettura dell'epitelio è alterata e cheratinociti immaturi persistono negli strati più alti dell'epitelio stesso.



28

EZIOLOGIA LEUCOPLACHIA MUCOSA

- La leucoplachia, o leucoplasia, è una **placca bianca** che si forma soprattutto nella cavità orale a causa di una eccessiva ed anomala cheratinizzazione dell'epitelio e in alcuni casi di un ispessimento distrofico di alcuni strati esterni o dello strato spinoso dell'epitelio stesso.
- Si tratta di una lesione non eliminabile per sfregamento. Il colorito bianco è dovuto ad un aumento dello strato di cheratina superficiale dell'epitelio della mucosa orale.
- Più frequente nel sesso maschile, in soggetti di oltre 40 anni (picco di incidenza intorno ai 60 anni). Il potenziale preneoplastico è variabile e stimato tra il 4 e il 17%.
- **La leucoplachia è considerata una lesione precancerosa** intesa come una alterazione epiteliale pre-maligna nella quale è più probabile lo sviluppo di una neoplasia maligna rispetto alla controparte tissutale indenne.

29

EZIOLOGIA LEUCOPLACHIA MUCOSA

I fattori predisponenti associati sono:

- irritazione meccanica continua locale (spine irritative);
- allergie ai materiali di uso odontoiatrico;
- traumi cronici causati da denti taglienti o apparecchiature odontoiatriche;
- contatto con carcinogeni secondario ad abitudini viziate come tabagismo e abuso di alcool;
- esposizione e inalazione polveri sottili di metalli pesanti;
- esposizione a radiazioni ionizzanti, radiazioni UV, campi elettromagnetici e radiofrequenza;
- fattore luetico;
- patologie sistemiche come anemia sideropenica deficit nutrizionali epatopatie diabete etc.
- infezione da virus di Epstein-Barr in pazienti HIV-positivi

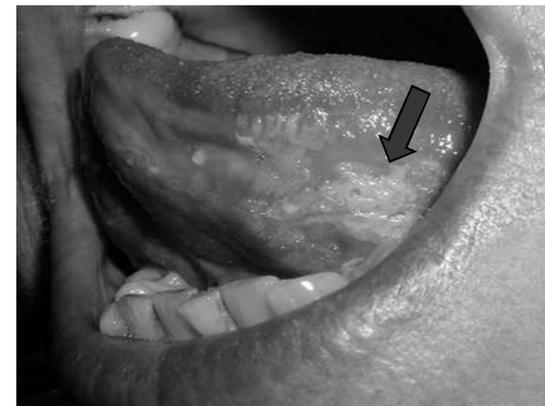
30

EZIOLOGIA LEUCOPLACHIA MUCOSA

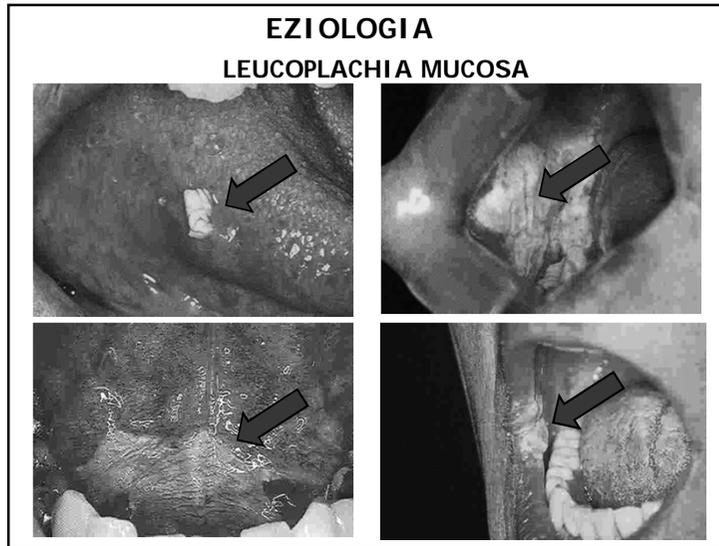
- Più frequente il riscontro di leucoplachie in soggetti che presentano patologie sistemiche quali l'anemia sideropenica, deficit nutrizionali (vit. B12, ac. Folico ecc.), epatopatie, diabete.
- Le sedi più colpite sono la mucosa geniena (la parte interna delle guance), il pavimento orale (la mucosa coperta dalla lingua), i bordi laterali della lingua o la sua porzione ventrale (inferiore) la gengiva.
- Se ne distinguono tre forme cliniche principali:
 - **leucoplachia omogenea:** placca piana a superficie liscia.
 - **leucoplachia verrucosa:** presenta proiezioni bianche simili a verruche. Se una leucoplachia verruciforme si ingrandisce notevolmente si parla di iperplasia verruciforme.
 - **leucoplachia disomogenea:** la superficie è irregolare con aree bianche che si alternano ad aree rosse (eritro-leucoplachia)

31

EZIOLOGIA LEUCOPLACHIA MUCOSA



32

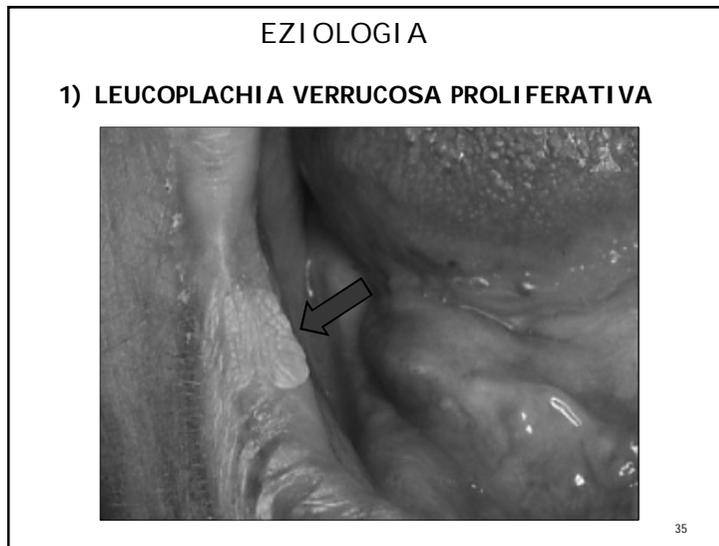


EZIOLOGIA

1) LEUCOPLACHIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

- Un'entità clinica a sè stante descritta la prima volta nel 1985 (Hansen) è la leucoplachia proliferativa verrucosa in cui sono presenti placche verrucose multiple che progressivamente si allargano.
- Sembra essere correlata alla presenza di papilloma virus di tipo 16 (HPV-16).
- Tende a progredire e a trasformarsi in un carcinoma.

34



EZIOLOGIA

1) LEUCOPLACHIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

- Definizione: La Leucoplachia verrucosa proliferativa (Proliferative verrucous leukoplakia, PVL) è una **condizione rara**, caratterizzata da un elevato rischio di sviluppare un carcinoma squamoso del cavo orale.
- Dal momento che non ha criteri istologici ben definiti la diagnosi si basa sulla evidenza sia clinica che istopatologica di progressione verso la neoplasia.
- Biopsie eseguite in sequenza temporale evidenziano progressione verso la displasia e acquisizione di alterazioni a carico del gene Tp53 (WHO, 2005).
- Tra le lesioni che si presentano clinicamente come leucoplachia solo una percentuale variabile dal 10 al 25% a seconda delle casistiche, presenta displasia all'esame istologico.

36

EZIOLOGIA

1) LEUCOPLACHIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA

- L'eziologia della PVL è sconosciuta. Inizia clinicamente come area leucoplachica singola, che diventa poi multifocale.
- Colpisce più frequentemente soggetti di sesso femminile, di età superiore ai 60 anni.
- Istologicamente è caratterizzata inizialmente da marcata ipercheratosi con ipergranulosi dell'epitelio ed infiltrato flogistico cronico del corion.
- Biopsie seguenti evidenziano la progressione verso la displasia e il carcinoma.

37

EZIOLOGIA

2) CARENZA DI FERRO

- Inizialmente descritta in corso di anemia sideropenica è una causa frequente di atrofia epiteliale.
- L'associazione con carcinoma orale era stata evidenziata nel passato.
- Tuttavia negli ultimi 20 anni solo pochi casi di carenza di ferro associata a carcinoma orale sono stati descritti.



38

EZIOLOGIA

3) LICHEN PLANUS (LP)

- LP è considerato essere una condizione clinica infiammatoria cronica, di origine non infettiva, a carico dell'epitelio squamoso stratificato della cavità orale e della sottostante lamina propria e può essere accompagnato da manifestazioni cutanee e da lesioni a carico delle mucose genitali.
- L'eziologia del LP rimane ad oggi sconosciuta e l'andamento della malattia e il decorso clinico suggerirebbero che LP e LP cutaneo possano comprendere delle differenze nei rispettivi meccanismi patogenetici. Le ipotesi e le teorie prevalenti ruotano attorno ad una reazione immuno-patologica linfocito-T mediata, verosimilmente indotta da una serie di triggers esogeni
- La trasformazione maligna è descritta in una percentuale variabile dallo 0 al 5.6% dei casi e non è certo che si tratti di una vera condizione pre-neoplastica.

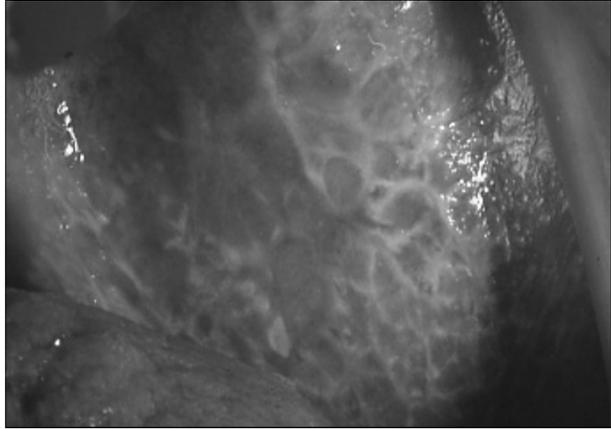
39

EZIOLOGIA

3) LICHEN PLANUS (LP)

- Tra le cause più studiate, è da segnalare il ruolo di determinati induttori locali e sistemici, in grado di scatenare una serie di reazioni di ipersensibilità ritardata cellulo-mediata :
 - gli stress psico-organici;
 - i meccanismi legati a fenomeni di autoimmunità;
 - le infezioni virali e batteriche.

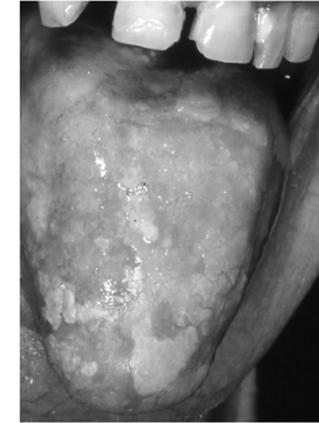
40

EZIOLOGIA**3) LICHEN PLANUS (LP)**

41

EZIOLOGIA**4) FIBROSI ORALE SOTTOMUCOSA**

- E' una patologia cronica e progressiva del cavo orale correlata fundamentalmente con la masticazione delle noci di areca (considerata ora un potente cancerogeno).
- Clinicamente è caratterizzata da rigidità della mucosa, legata a marcata fibrosi del corion.
- Istologicamente l'epitelio è atrofico e la displasia compare nel 25% dei casi.
- Il carcinoma compare nel 7% dei pazienti, in un periodo di 15 -20 anni.



42

EZIOLOGIA**5) XERODERMA PIGMENTOSO**

- Il termine xeroderma pigmentoso (Xp) si riferisce a un gruppo di malattie genetiche ereditarie caratterizzate da un'estrema sensibilità alle radiazioni ultraviolette del Sole.
- Se non sono completamente protette dalla luce, le persone colpite tendono a sviluppare lesioni degli occhi e della pelle che possono dare origine a tumori multipli.
- La malattia si manifesta sin dai primi mesi di vita, con la comparsa di macchie cutanee nelle parti del corpo esposte alla luce solare e con frequenti irritazioni degli occhi. Altri sintomi caratteristici sono l'estrema fragilità e secchezza della pelle.
- A seconda del difetto molecolare responsabile della malattia, si distinguono sette differenti gruppi di XP classico, in alcuni dei quali le lesioni di occhi e pelli possono accompagnarsi ad anomalie neurologiche e dello sviluppo e una forma variante, caratterizzata da un'insorgenza più tardiva della malattia (tra 15 e 40 anni).
- Va detto comunque che i sintomi, la loro gravità e l'età di insorgenza sono piuttosto variabili.

43

EZIOLOGIA**5) XERODERMA PIGMENTOSO**

44

EZIOLOGIA

6) EPIDERMOLISI BOLLOSA DISTROFICA (Tipo Hallopeau-Siemens).

- L'epidermolisi bollosa distrofica (DEB) è una forma di epidermolisi bollosa (EB) ereditaria da fragilità della cute e delle mucose, con conseguente formazione di vescicole e ulcerazioni superficiali al di sotto della lamina densa della membrana basale cutanea, che guariscono con significativa cicatrizzazione.
- Può associarsi alla comparsa di carcinoma orale.



45

EZIOLOGIA

7) ERITROPLACHIA

- Il termine eritroplachia ricalca quello impiegato per la cosiddetta "eritroplasia di Queyrat" che descrive una lesione rossa, di aspetto vellutato, che si sviluppa nel cavo orale di soggetti anziani.
- L'eritroplachia è una lesione precancerosa intendendo come tale un tessuto alterato nel quale è più probabile che si manifesti una neoplasia maligna (nello specifico la neoplasia maligna di cui stiamo parlando è il carcinoma squamo-cellulare).
- L'OMS distingue le precancerosi in potenziali, vere e obbligate:
 - Le **precancerosi potenziali** hanno poca probabilità di degenerare e sono rappresentate principalmente dalle leucoplachie, che si evidenziano clinicamente con una ipercheratosi (macchia bianca) sulla mucosa orale.
 - Le **precancerose vere** vi sono la candidosi cronica iperplastica e la papillomatosi orale florida (o leucoplachia verrucosa diffusa).
 - L'**eritroplachia è una precancerosi obbligata**.

46

EZIOLOGIA

7) ERITROPLACHIA

- Il rischio di trasformazione neoplastica è più alto rispetto a tutte le altre precancerose del cavo orale, in letteratura ci sono dati che parlano di una sua trasformazione maligna tra il 14 e il 50% dei casi ma occorre tener presente che in alcuni studi retrospettivi la percentuale di trasformazione può arrivare al 90%.
- Dal punto di vista epidemiologico si può dire che la prevalenza riportata in letteratura oscilla tra 0.83% e 0.02% e l'età media di incidenza è superiore rispetto alla leucoplachia, intorno alla sesta e settima decade di vita.
- Istologicamente sono evidenti nel 90% dei casi aree di displasia (difetto di maturazione epiteliale) da moderata a severa sino a veri e propri quadri di carcinoma squamo-cellulare in situ o micro-invasivo.
- Abuso di tabacco e di alcool sono i principali fattori di rischio.

47

EZIOLOGIA

7) ERITROPLACHIA

- Clinicamente la lesione si presenta come un'area a superficie liscia omogenea in genere con margini poco definiti (talvolta invece è presente una demarcazione netta dei tessuti alterati rispetto ai tessuti sani limitrofi).
- Il colorito rosso intenso deriva dall'assottigliamento (atrofia) dell'epitelio che lascia trasparire il sottostante connettivo. Le lesioni tendono ad esser multicentriche e di dimensioni solitamente comprese tra 0,5 - 1,5 cm (talvolta sono più grandi).
- L'aspetto di superficie è vellutato.
- Può coinvolgere tutte le sedi ma è più frequente sulle aree del cavo orale ricoperte da mucosa sottile: pavimento orale, ventre e margini linguali, palato molle.

48

EZIOLOGIA

7) ERI TROPLACHIA



EZIOLOGIA

8) Cancerizzazione a campo

- Slaughter e coll. introdussero il concetto di "cancerizzazione a campo" e di "effetto a campo" per indicare quei casi di CSO multiplo che insorgono in presenza di aree indipendenti di lesioni pre-neoplastiche.
(Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. Cancer. 1953 Sep;6(5):963-8).
- Slaughter e coll. osservarono che:
 - il CSO si sviluppa in aree distanti tra loro su mucosa che presenta alterazioni pre-neoplastiche;
 - che la mucosa che circonda il CSO presenta alterazioni istologiche;
 - c) il CSO consiste in lesioni multiple indipendenti che talora si fondono;
 - d) la persistenza di mucosa con alterazioni dopo l'intervento chirurgico può favorire la comparsa di una seconda neoplasia.
- Tale principio suggerisce che i pazienti affetti da un primo carcinoma della mucosa orale corrono il rischio di sviluppare, nel 35-40% dei casi, un secondo tumore in una sede anatomica diversa dal tumore primario.
- Da ciò ne deriva il risvolto pratico che tutti i pazienti devono subire, sia al momento della prima diagnosi che durante il successivo follow-up, un attento controllo di tutte le mucose delle prime vie aereo-digestive (pan-endoscopia).

50

EZIOLOGIA

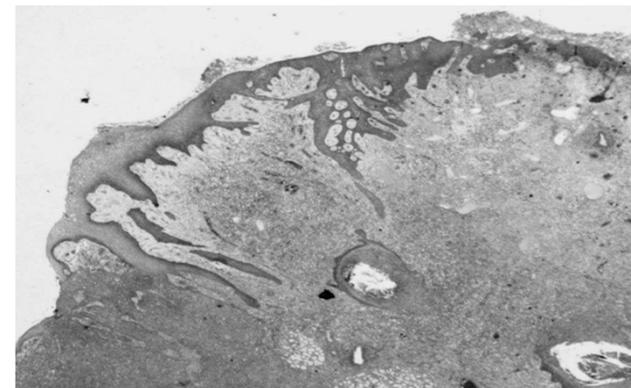
8) Cancerizzazione a campo

- Il "concetto della cancerizzazione di campo" (in lingua inglese "field cancerization") consiste nella teoria che, in una certa area della mucosa orale, le cellule epiteliali subiscono un danno genetico che le induce a proliferare in maniera clonale.
- La progressione del clone è caratterizzata da tappe in cui, nelle cellule, si assommano varie alterazioni genetiche e molecolari che alla fine si traducono nella loro trasformazione maligna. Questo concetto spiega perché certi pazienti sviluppano più di un carcinoma orale con modalità sincrone o metacrone.
- Studi molecolari condotti nell'ultimo decennio hanno confermato il concetto della cancerizzazione a campo: le prime alterazioni iniziano nella mucosa normale e sono costituite da alterazioni a carico del gene Tp53, un gene oncosoppressore localizzato sul cromosoma 17p che è frequentemente mutato in neoplasie di varie sedi.

51

EZIOLOGIA

8) Cancerizzazione a campo



52

VELscope® Vx Enhanced Oral Assessment System



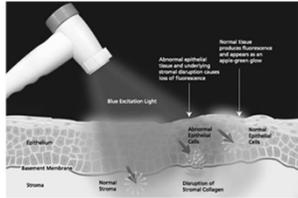
NIH Public Access
Author Manuscript
Full text of this manuscript, available on PMC from May 1, 2011.

Published in final edited form as:
Future Oncol. 2010 July ; 6(7): 1143-1154. doi:10.2217/foc.10.79.

Advances in fluorescence imaging techniques to detect oral cancer and its precursors

Dongsuk Shin¹, Nadarajah Vigneswaran², Ann Gillenwater³, and Rebecca Richards-Kortum^{1,1}

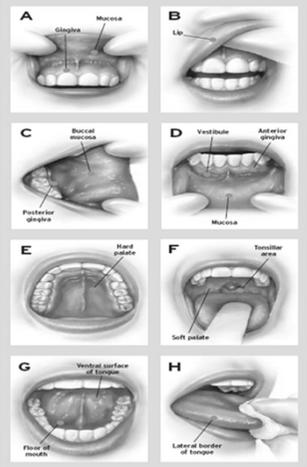
¹Rice University, Department of Bioengineering, 6500 Main St., Houston, TX 77030, USA
²The University of Texas Dental Branch at Houston, Department of Diagnostic Sciences, 6516 MD Anderson, Suite 3.094G, Houston, TX 77030, USA
³The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Department of Head & Neck Surgery, 1515 Holcombe Blvd., Houston, TX 77030, USA




NEOPLASI E MALIGNI DEL CAVO ORALE

Localizzazioni

- Labbro superiore ed inferiore
- Mucosa buccale
- Arcata alveolare inferiore (mandibolare)
- Trigono retromandibolare (mucosa che ricopre il ramo ascendente della mandibola dall'ultimo molare inferiormente all'apice della tuberostà mascellare superiormente)
- Arcata alveolare superiore (mascellare)
- Palato duro
- Pavimento della bocca
- Lingua mobile (2/3 anteriori - V linguale)



54

CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI DEL CAVO ORALE

SEDI	SOTTOSEDI
• Mucosa orale	• Sup. mucosa labbro inf e sup
• Alveolo sup. e gengiva	• Sup. mucosa guancie
• Alveolo inf. e gengiva	• Aree retromolari
• Palato duro	• Solco bucco-alveolare sup. e inf.
• Lingua	• Faccia sup. e bordi laterali (2/3 ant.)
• Pavimento bocca	• Faccia inferiore

55

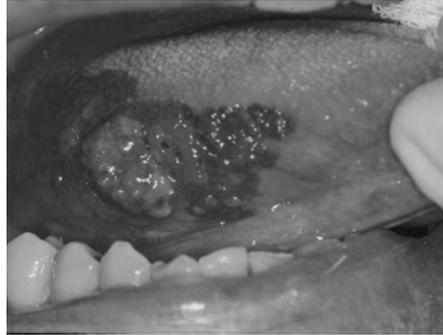
NEOPLASI E MALIGNI DEL CAVO ORALE ANATOMI A PATOLOGICA

- 90% carcinomi a cellule squamose
- Linfomi non-Hodgkin extranodali (palato e gengiva)
- Melanoma maligno della mucosa (palato)
- Carcinoma adenoido-cistico
- Carcinoma mucoepidermoidale
- Sarcoma di Kaposi nei soggetti con AIDS

56

IL CANCRO DELLA CAVITÀ ORALE

• Il cancro della bocca è dotato di una forte aggressività, e può bastare che trascorrono 6-7 mesi dal momento in cui compaiono i segni e le lesioni sospette all'inizio della cura, perché le possibilità di guarigione si riducano di molto.



57

IL CANCRO DELLA CAVITÀ ORALE

- In genere, le lesioni piccole, asportate precocemente e in modo corretto, presentano una prognosi eccellente.
- Le metastasi regionali e a distanza del carcinoma squamocellulare insorto in zone fotoesposte sono rare ma si sviluppano soprattutto per tumori scarsamente differenziati.
- Le caratteristiche dei tumori più aggressivi comprendono:
 - Dimensioni > 2 cm di diametro
 - Profondità d' invasione > 2 mm
 - Invasione perineurale
 - Posizione sull'orecchio o sulle labbra
 - Tuttavia, circa un terzo dei tumori della lingua o delle mucose metastatizza prima di essere diagnosticato

58

IL CANCRO DELLA CAVITÀ ORALE

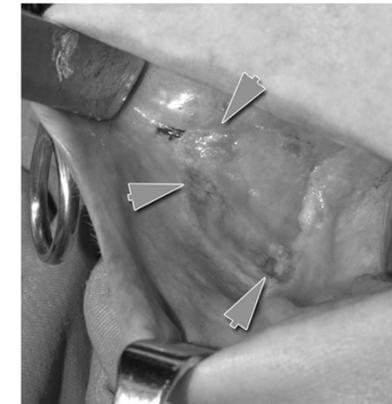
- Una malattia in stadio avanzato, che richiede un intervento chirurgico importante, è molto più probabile che metastatizzi.
- Si diffonde inizialmente a livello regionale alla cute circostante e ai linfonodi e, infine, agli organi vicini.
- Tumori che si insorgono vicino alle orecchie o al bordo vermiglio, che originano su cicatrici, o che presentano un' invasione perineurale hanno una maggiore probabilità di metastatizzare.
- Nella malattia metastatica, la percentuale globale di sopravvivenza a 5 anni è pari al 34% nonostante la terapia.



59

CARCINOMA IN SITU

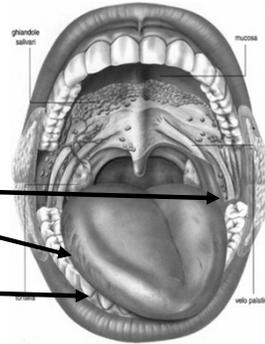
- Con questo termine si intende un epitelio nel quale la trasformazione neoplastica è completa, ma non si è ancora verificata l'infiltrazione.
- In pratica viene diagnosticato quando l'epitelio è costituito completamente da cellule atipiche, che raggiungono quindi anche gli strati più superficiali dove si osservano anche mitosi atipiche.
- La distinzione tra displasia grave e carcinoma in situ si basa su criteri difficilmente riproducibili e pertanto non è semplice.
- L'importanza di tale distinzione è comunque relativa, dal momento che hanno lo stesso significato prognostico.



60

CARCINOMA QUAMOSO INFILTRANTE

- Qualsiasi parte del cavo orale può essere interessata.
- Tuttavia le sedi elettive formano un' area a "ferro di cavallo" costituita da:
 - Pavimento orale
 - Margini laterali della lingua
 - Superficie ventrale della lingua
 - Gengiva mandibolare



61

CARCINOMA QUAMOSO INFILTRANTE

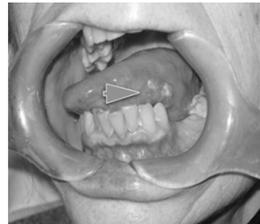
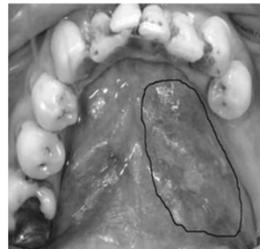
- Il CSO infiltrante nella sua forma avanzata può avere aspetto macroscopico di:
 - Lesione vegetante, quando la neoplasia si sviluppa prevalentemente all'interno del cavo orale;
 - Lesione ulcerata - infiltrante, quando la neoplasia ulcera la mucosa ed infiltra i tessuti sottostanti e adiacenti.



62

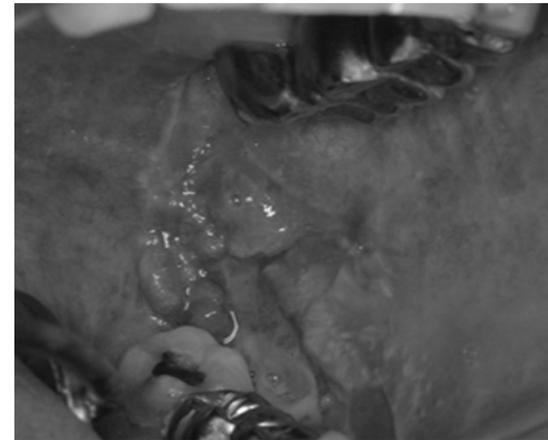
CARCINOMA QUAMOSO INFILTRANTE

- Il CSO è costituito da cellule neoplastiche con vario grado di differenziamento in senso squamoso.
- Viene tradizionalmente classificato in:
 - Carcinoma squamoso ben differenziato.
 - Carcinoma squamoso moderatamente differenziato.
 - Carcinoma squamoso scarsamente differenziato.



63

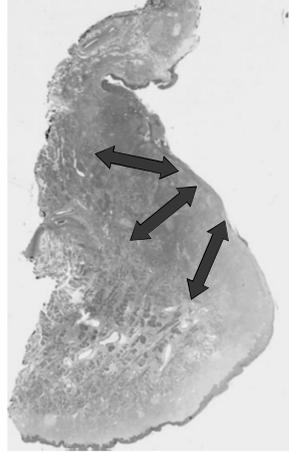
CARCINOMA QUAMOSO INFILTRANTE



64

CARCINOMA QUAMOSO INFLTRANTE

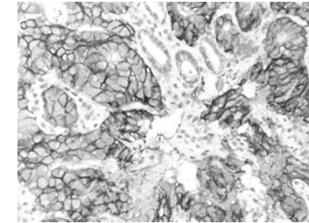
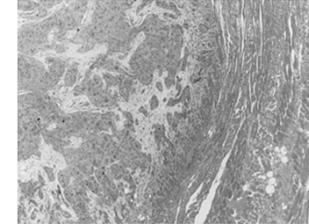
- I **parametri prognostici istopatologici** sono di semplice identificazione sui comuni preparati istologici.
- Un parametro importante per la metastatizzazione ai linfonodi laterocervicali è la **profondità di infiltrazione**.
- CSO con uno spessore inferiore ai 4 mm hanno una percentuale di metastasi latero-cervicali inferiore al 10% ed una sopravvivenza a 5 anni del 100%.



65

CARCINOMA QUAMOSO INFLTRANTE

- Il CSO può crescere ed infiltrare i tessuti adiacenti in vari modi:
 - a **margini netti**: quando forma una massa solida con un margine netti rispetto ai tessuti circostanti;
 - a **cellule singole (Spidery spread)** o a **piccoli nidi cellulari**: quando singole cellule neoplastiche o gruppi di poche cellule neoplastiche si staccano dalla massa neoplastica principale ed infiltrano i tessuti circostanti.

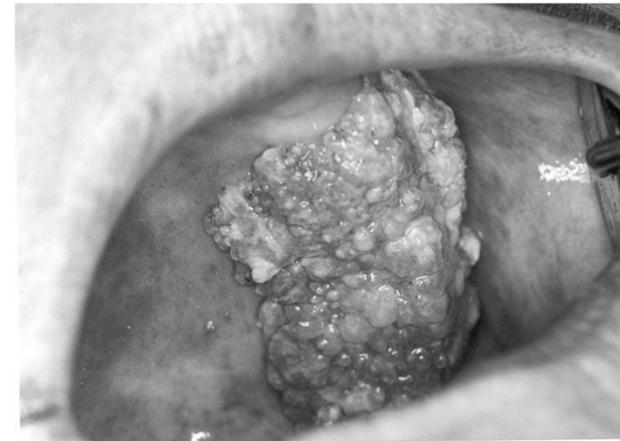


CARCINOMA VERRUCOSO

- E' una neoplasia a crescita esofitica, con margini espansivi, non infiltranti.
- Anche il carcinoma verrucoso presenta una relazione con fumo ed infezioni virali (HPV).
 - Maschi > Femmine
 - Età > 50 anni
- Sedi elettive come il carcinoma squamoso "classico".
- Lesione a lenta crescita, a crescita superficiale, spesso presente da lungo tempo (anni).
- Microscopicamente si presenta come una lesione biancastra, vegetante.
- All'esame istologico è caratterizzato da strutture simil-papillari di epitelio squamoso con modeste atipie.
- La diagnosi è spesso difficile soprattutto su piccole biopsie pre-operatorie.
- La prognosi è BUONA.

67

CARCINOMA VERRUCOSO



68

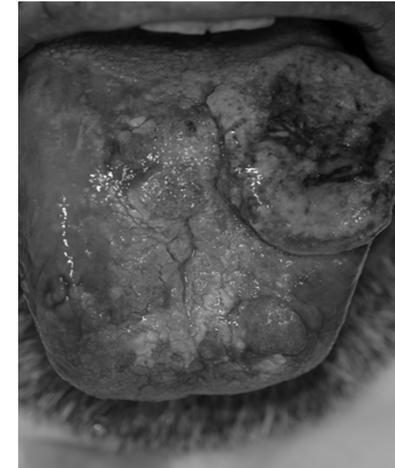
CARCINOMA BASALOIDE

- Forma rara ed aggressiva, tipica del pavimento orale, ma che può colpire anche la zona orofaringea.
- Istologicamente si distingue per la presenza contemporanea delle cellule tipiche del carcinoma squamoso, a volte con aspetti di cheratinizzazione, mescolate alle strutture a nidi caratteristiche della neoplasia di origine basale, con cellule di piccola dimensione ma con nuclei voluminosi, e talvolta presenza della tipica disposizione periferica delle cellule a palizzata.
- Tende rapidamente alla diffusione tramite metastasi linfonodali, e presenta per questo prognosi severa.



69

CARCINOMA BASALOIDE



70

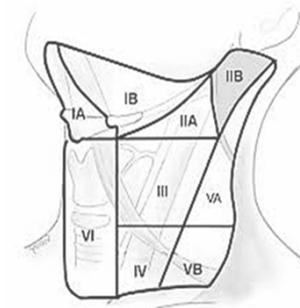
STADIAZIONE DEI TUMORI DEL CAVO ORALE

- **T1** Tumore di 2 cm o meno nella sua dimensione massima
- **T2** Tumore sup. a 2 cm ma inf. a 4 cm nella sua dimensione massima
- **T3** Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima
- **T4** Tumore che invade le strutture adiacenti (corticale ossea, muscoli profondi estrinseci della lingua, seno mascellare, cute..)

71

STADIAZIONE DEI TUMORI DEL CAVO ORALE

- N0 Nessun linfonodo
- N1 Linfonodo ipsilaterale < 3 cm
- N2a Linfonodo ipsilaterale tra 3 e 6 cm
- N2b Linfonodi multipli ipsilaterali < 6 cm
- N2c Linfonodi bilaterali/controlaterali < 6 cm
- N3 Linfonodi > 6 cm
- M0 Assenza di metastasi a distanza
- M1 Presenza di metastasi a distanza



72

FATTORI CHE INFLUENZANO IL PROTOCOLLO TERAPEUTICO

- 30% dei pz con metastasi cervicale all'iniziale esame clinico.
- I tumori del labbro, dell'arcata dentaria e del palato duro difficilmente coinvolgono il collo (10-20% clinicamente, soprattutto in caso di localizzazione alla commissura).
- Il pavimento della bocca presenta un alto rischio di coinvolgimento della collo anche bilaterale (15-40%).
- Il rischio più alto di metastasi linfonodale è nella localizzazione alla lingua mobile (50%) ed il fallimento nel controllo del collo è la causa più comune di morte in questo gruppo di pazienti.

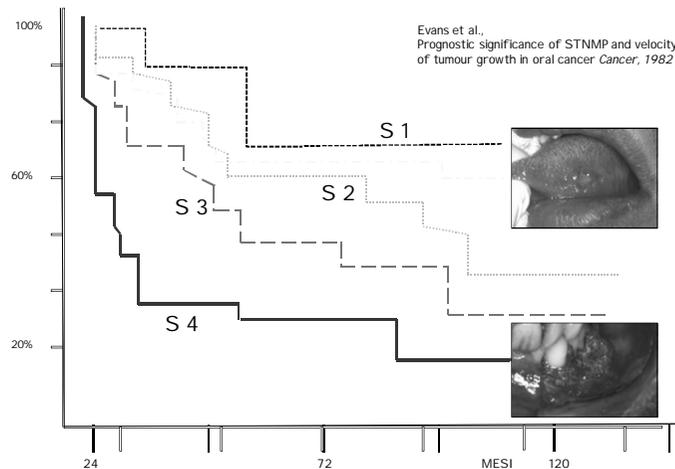
73

FATTORI CHE INFLUENZANO IL PROTOCOLLO TERAPEUTICO

- Il dogma tradizionale che i tumori localizzati più posteriormente (base della lingua) di quelli localizzati più anteriormente (lingua orale) siano più aggressivi non è considerato più corretto.
- La classificazione TNM non valuta la "terza dimensione" o profondità dell'invasione tumorale, fattore correlato con l'invasione metastatica occulta al collo.
- Una profondità di estensione > di 2 mm impone un trattamento elettivo del collo. Altre informazioni predittive possono essere date dall'invasione vascolare e perineurale e dallo studio di altri parametri istologici.

74

ASPETTI CLINICI: PROGNOSI



FATTORI CHE INFLUENZANO LA PROGNOSI: IL RITARDO DI AGNOSTICO

Le cause principali del ritardo diagnostico sono:

- La tendenza ad attribuire a qualsiasi lesione orale l'etichetta generica di: "infiammazione", definizione che sottintende caratteri di benignità e di tendenza a guarire nel tempo.
- I portatori di protesi dentaria tendono ad incolpare le protesi di tutte le eventuali ferite o ulcere presenti in bocca senza esaminare criticamente se esiste davvero un rapporto causa-effetto.
- La scarsa tendenza a sottoporsi a visite di prevenzione soprattutto se si è esposti a maggior rischio di ammalarsi di carcinoma orale (fumatori - consumatori di alcol - persone con scadenti cure dentarie e protesi non adeguate - portatori di una malattia infiammatoria cronica della bocca come ad es. il lichenorale - portatori di lesioni precancerose).

76

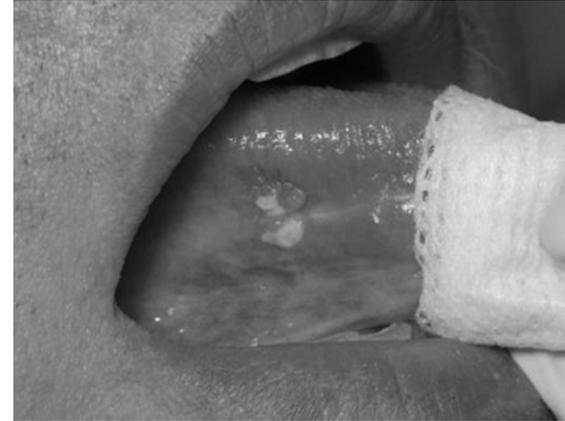
ASPETTI CLINICI



lesioni iniziali

77

ASPETTI CLINICI



lesioni iniziali

78

ASPETTI CLINICI



lesione iniziale sarcoma di Kaposi

79

ASPETTI CLINICI



lesioni intermedie

80

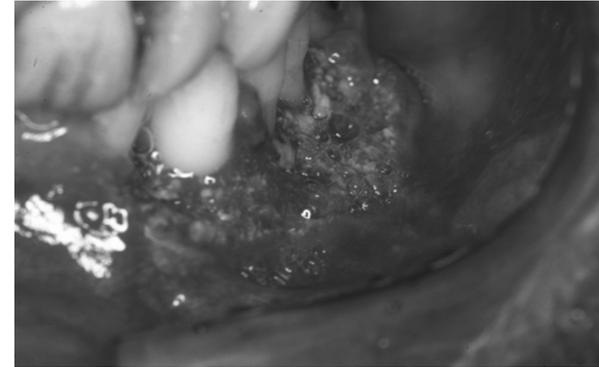
ASPETTI CLINICI



lesioni intermedie

81

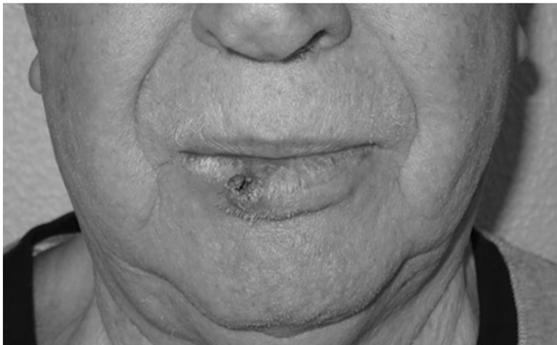
ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

82

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

83

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

84

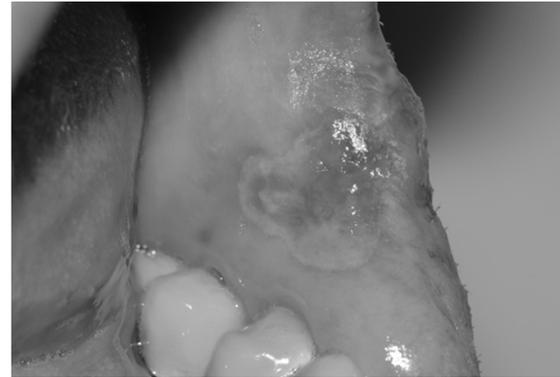
ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

85

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

86

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

87

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

88

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate

89

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate sarcoma di Kaposi

90

ASPETTI CLINICI



lesioni avanzate linfoma non-Hodgkin

91

TERAPIA

- La **rimozione chirurgica del tessuto neoplastico** rappresenta uno dei momenti fondamentali della terapia del carcinoma.
- Gli interventi possono essere eseguiti sia con gli strumenti tradizionali quali il bisturi sia con altri mezzi (elettrobisturi, laser).
- Indipendentemente dalle dimensioni i ca. del cavo orale vanno asportati in "toto" insieme ad una certa porzione di tessuto sano circostante (circa 1cm); i risultati migliori si ottengono ovviamente nei casi in cui il tumore primitivo sia di modeste dimensioni.
- Oltre che agire sul tumore primitivo spesso il chirurgo è chiamato ad intervenire sulle stazioni linonodali che drenano i territori del cavo orale (linfonodi mentonieri, sottomandibolari, laterocervicali).

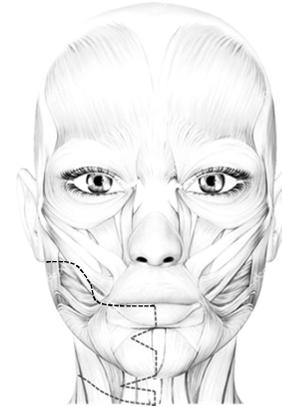
92

TERAPIA

- In caso di metastasi o presunta metastasi, lo svuotamento latero cervicale è importante poiché se non si elimina la diffusione secondaria del cancro a nulla serve intervenire sulla lesione primitiva.
- Secondo Vercellino et al. le più importanti controindicazioni alla terapia chirurgica sono:
 - Eccessive dimensioni della neoplasia
 - Et  del paziente
 - Cattive condizioni cliniche del malato
 - Rifiuto del paziente al trattamento

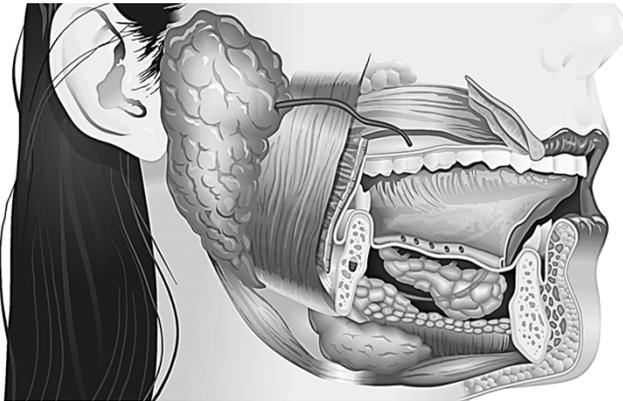
93

TERAPIA



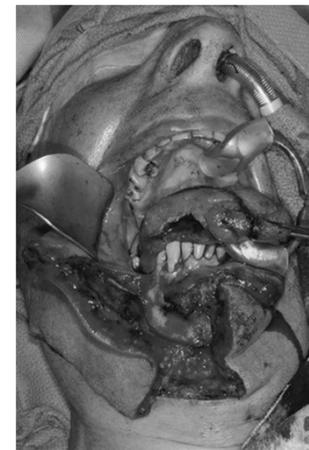
94

TERAPIA



95

TERAPIA



96

TERAPIA



97

TERAPIA



98

TERAPIA



99

TERAPIA



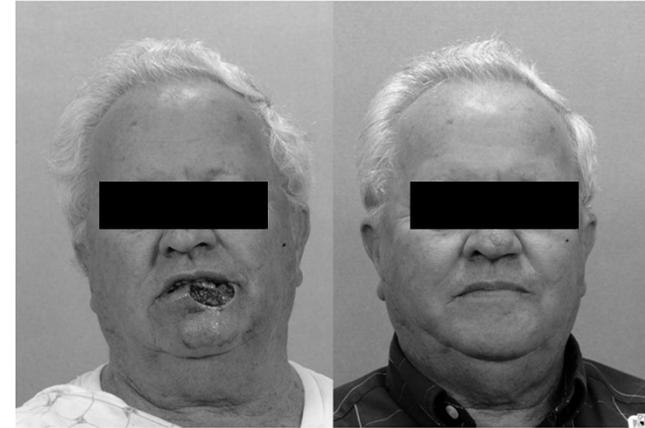
100

ESITI TERAPIA CHIRURGICA



101

ESITI TERAPIA CHIRURGICA



102

TERAPIA

CRIOCHIRURGIA

E' una tecnica indicata da sola per:

- lesioni molto piccole e superficiali non in rapporto con il tessuto osseo
- carcinoma verrucoso ad esclusione della forma profondamente invasiva o a diffusione ossea.
- recidive non altrimenti trattabili.

In associazione con chemio e radioterapia:

- nei carcinomi nello stadio T1, T2, T3
- nei carcinomi clinicamente N0.

103

TERAPIA

RADIOTERAPIA

La radioterapia può essere utilizzata:

- Come trattamento esclusivo
- Combinato con la chirurgia
- Dopo un trattamento chirurgico non riuscito come palliativo

Le metodiche radioterapiche impiegate nel trattamento dei carcinomi orali sono essenzialmente due: radioterapia transcutanea e curieterapia.

104

TERAPIA

CHEMIOTERAPIA

- La chemioterapia è particolarmente indicata per ridurre un grosso tumore prima di resecarlo chirurgicamente e/o irradiarlo e come palliativo. La sola chemioterapia non condurrebbe infatti ad una eliminazione microscopica del carcinoma.
- I principali farmaci attivi in questo campo sono:
 - methatrexate
 - bleomicina
 - 5 fluorouracile
 - ciclofosfamide
 - vincristina
 - cis-diamino-dicloroplatino
- I migliori risultati si ottengono con una associazione di più farmaci antitumorali.
- Le modalità di somministrazione possono essere: per via venosa e per via arteriosa retrograda incanalando l'arteria temporale superficiale e per tale via arrivando alla arteria interessata (mascellare interna, linguale, ecc.).

105

PREVENZIONE

- La **diagnosi precoce** può fare un'enorme differenza: la speranza di vita se diagnosticato in fase iniziale è del 90%.
- L'**esame della cavità orale**, con l'ausilio della luce chemiluminescente dopo uno sciacquo con una soluzione diluita di acido acetico, rende chiaramente visibili le anomalie del tessuto squamoso, che appariranno di colore bianco.
- La **chemiluminescenza** ha dimostrato la propria efficacia in numerosi studi per migliorare la capacità di visualizzare lesioni della mucosa e individuare lesioni clinicamente sospette allo stadio iniziale.
- L'Associazione Nazionale Dentisti Italiani raccomanda di effettuare, almeno una volta all'anno, un **test di screening** per la prevenzione del tumore del cavo orale.

106

*"Il più sicuro ma più
difficile mezzo di
prevenire ... è di
perfezionare
l'educazione."*



CESARE BECCARIA

107