

Dental Cadmos

Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione. Modulo 1. Epidemiologia e fattori di rischio --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	DentalCadmos-D-20-00083R2
Article Type:	Dossier
Section/Category:	Patologia Orale
Keywords:	Cancro orale; Fumo; Alcool; Leucoplachia; Lichen planus orale.
Corresponding Author:	Niccolò Lombardi, DDS, MSc Università degli Studi di Milano Facoltà di Medicina e Chirurgia Milan, ITALY
First Author:	Giovanni Lodi
Order of Authors:	Giovanni Lodi Marco Tarozzi Elisa Baruzzi Davide Costa Roberto Franchini Fiorella D'Amore Antonio Carrassi Niccolò Lombardi
Abstract:	<p>Obiettivi. Questa revisione della letteratura intende aggiornare l'odontoiatra su alcune importanti conoscenze riguardanti il cancro della bocca, in particolare sui suoi aspetti epidemiologici, in termini di frequenza e distribuzione, e sui fattori di rischio modificabili e non.</p> <p>Materiali e metodi. Sono state interrogate le più importanti banche dati biomediche (PUBMED; EMBASE) e Google Scholar alla ricerca di articoli rilevanti per gli obiettivi dell'articolo. Di questi articoli è stato ottenuto il testo intero. Le informazioni qui contenute sono state integrate con testi e dati già a disposizione degli autori.</p> <p>Risultati. La ricerca ci dice che il cancro orale è una malattia poco nota tra popolazione generale in Italia e in molti paesi del mondo, fatto che probabilmente influisce negativamente sulla sua prevenzione primaria, così come sulla tempestività della diagnosi, fattore chiave nella buona riuscita dei trattamenti della malattia in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Tuttavia il cancro orale è tutt'altro che raro, essendo uno dei 20 più frequenti tumori al mondo, con circa 350 mila nuovi casi nel 2018, due terzi dei quali tra i pazienti maschi. Inoltre è gravato da una mortalità piuttosto alta, dal momento che la sopravvivenza a 5 anni si aggira approssimativamente intorno al 50%. Ciò vale anche in Italia, come dimostrano i dati più recenti che indicano che il rischio cumulativo per i tumori delle vie aereo-digestive è nei maschi uguale a 46, il che significa che è sufficiente seguire 46 italiani di sesso maschile dagli 0 agli 84 anni per trovarne uno che sviluppi un tumore. Benché questa sia una malattia multifattoriale, sulla cui patogenesi dobbiamo ancora imparare molto, esistono soggetti a maggior rischio. Tra questi sicuramente i fumatori, per i quali è stato stabilito da anni un legame tra numero di sigarette e possibilità di sviluppare il cancro. Recentemente però si è scoperto che tale rischio esiste per chi fuma anche solo pochissime sigarette al giorno (1-3) soprattutto se lo fa da molti anni. Allo stesso modo, anche il fumo passivo è un riconosciuto fattore di rischio per chi ne è esposto abbastanza a lungo. Oltre al fumo l'altro comportamento a rischio principale è il consumo di alcool, fattore indipendente ma che se associato al fumo ha un effetto più che moltiplicativo sulla possibilità di ammalarsi. Gli altri fattori associati alla malattia comprendono l'infezione da virus del papilloma umano, lo stato di salute e di igiene del cavo orale, le condizioni socio-economiche, le abitudini dietetiche e la familiarità. È possibile che questi abbiano un ruolo in quei soggetti che pur non essendo mai stati esposti a fumo e alcool (circa un quinto del totale), hanno sviluppato un tumore. Un</p>

altro gruppo di individui a maggior rischio di ammalare di cancro orale sono quelli affetti dalle malattie della bocca comprese nel gruppo dei disordini potenzialmente maligni, termine che ha sostituito l'espressione di lesioni premaligne. Questo gruppo è piuttosto eterogeneo e comprende condizioni molto diverse per causa, frequenza, natura e storia clinica, quali leucoplachia, lichen planus, eritroplachia, lupus orale, graft versus host disease della bocca, cheilite attinica e altre malattie meno frequenti nel nostro paese come la fibrosi sottomucosa. Tutte condizioni per cui non abbiamo trattamenti in grado di eliminare o anche solo ridurre significativamente il rischio di cancro orale per il paziente che ne sia affetto.

Conclusioni. Nei pazienti che a causa di fattori modificabili e non, siano a rischio di ammalare di cancro della bocca, lo strumento più importante a disposizione del clinico è un attento follow-up, il cui scopo primario è di intercettare prima possibile l'insorgenza della malattia, così da garantire al paziente le maggiori possibilità di sopravvivenza e la migliore qualità di vita possibile.

Significato clinico. Il cancro orale è una malattia che il team odontoiatrico deve conoscere e riconoscere, così da essere in grado di offrire ai pazienti una corretta informazione riguardo alla malattia e ai suoi principali fattori di rischio, e instaurare nei soggetti a rischio un corretto follow-up.

Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione.

Modulo 1. Epidemiologia e fattori di rischio

Oral cancer for the dental practitioner: from risk factors to rehabilitation.

Module 1. Epidemiology and risk factors.

Giovanni Lodi, Marco Tarozzi, Elisa Baruzzi, Davide Costa, Roberto Franchini, Fiorella D'Amore, Antonio Carrassi, Niccolò Lombardi*

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche Università degli Studi di Milano

* autore di riferimento: Niccolò Lombardi niccolo.lombardi@unimi.it - Università degli studi di Milano, Dipartimento di Scienze Biomediche Chirurgiche e Odontoiatriche

Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Modulo 1. Epidemiologia e fattori di rischio

Oral cancer for the dental practitioner: from risk factors to rehabilitation.

Module 1. Epidemiology and risk factors.

Giovanni Lodi, Marco Tarozzi, Elisa Baruzzi, Davide Costa, Roberto Franchini, Fiorella D'Amore, Antonio Carrassi, Niccolò Lombardi*.

Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche Università degli Studi di Milano

* autore di riferimento

RIASSUNTO

Obiettivi. Questa revisione della letteratura intende aggiornare l'odontoiatra su alcune importanti conoscenze riguardanti il cancro della bocca, in particolare sui suoi aspetti epidemiologici, in termini di frequenza e distribuzione, e sui fattori di rischio modificabili e non.

Materiali e metodi. Sono state interrogate le più importanti banche dati biomediche (PUBMED; EMBASE) e Google Scholar alla ricerca di articoli rilevanti per gli obiettivi dell'articolo. Di questi articoli è stato ottenuto il testo intero. Le informazioni qua contenute sono state integrate con testi e dati già a disposizione degli autori.

Risultati. La ricerca ci dice che il cancro orale è una malattia poco nota tra popolazione generale in Italia e in molti paesi del mondo, fatto che probabilmente influisce negativamente sulla sua prevenzione primaria, così come sulla tempestività della diagnosi, fattore chiave nella buona riuscita dei trattamenti della malattia in termini di sopravvivenza e qualità di vita. Tuttavia il cancro orale è tutt'altro che raro, essendo uno dei 20 più frequenti tumori al mondo, con circa 350 mila nuovi casi nel 2018, due terzi dei quali tra i pazienti maschi. Inoltre è gravato da una mortalità piuttosto alta, dal momento che la sopravvivenza a 5 anni si aggira approssimativamente intorno al 50%. Ciò vale anche in Italia, come dimostrano i dati più recenti che indicano che il rischio cumulativo per i tumori delle vie aereo-digestive è nei maschi uguale a 46, il che significa che è sufficiente seguire 46 italiani di sesso maschile dagli 0 agli 84 anni per trovarne uno che sviluppi un tumore. Benché questa sia una malattia multifattoriale, sulla cui patogenesi dobbiamo ancora imparare molto, esistono soggetti a maggior rischio. Tra questi sicuramente i fumatori, per i quali è stato stabilito da anni un legame tra numero di sigarette e possibilità di sviluppare il cancro. Recentemente però si è scoperto che tale rischio esiste per chi fuma anche solo pochissime sigarette al giorno (1-3) soprattutto se lo fa da molti anni. Allo stesso modo, anche il fumo passivo è un riconosciuto fattore di rischio per chi ne è esposto abbastanza a lungo. Oltre al fumo l'altro comportamento a rischio principale è il consumo di alcool, fattore indipendente ma che se associato al fumo ha un effetto più che moltiplicativo sulla possibilità di ammalarsi. Gli altri fattori associati alla malattia comprendono l'infezione da virus del papilloma umano, lo stato di salute e di igiene del cavo orale, le condizioni socio-economiche, le abitudini dietetiche e la familiarità. È possibile che questi abbiano un ruolo in quei soggetti che pur non essendo mai stati esposti a fumo e alcool (circa un quinto del totale), hanno sviluppato un tumore. Un altro gruppo di individui a maggior rischio di ammalare di cancro orale sono quelli affetti dalle malattie della bocca comprese nel gruppo dei disordini potenzialmente maligni, termine che ha sostituito l'espressione di lesioni premaligne. Questo gruppo è piuttosto eterogeneo e comprende condizioni molto diverse per causa, frequenza, natura e storia clinica, quali leucoplachia, lichen planus, eritroplachia, lupus orale, graft versus host disease della bocca, cheilite attinica e altre malattie meno frequenti nel nostro paese come la fibrosi sottomucosa. Tutte condizioni per cui non abbiamo trattamenti in grado di eliminare o anche solo ridurre significativamente il rischio di cancro orale per il paziente che ne sia affetto.

Conclusioni. Nei pazienti che a causa di fattori modificabili e non, siano a rischio di ammalare di cancro della bocca, lo strumento più importante a disposizione del clinico è un attento follow-up, il cui scopo primario è di intercettare prima possibile l'insorgenza della malattia, così da garantire al paziente le maggiori possibilità di sopravvivenza e la migliore qualità di vita possibile.

Significato clinico. Il cancro orale è una malattia che il team odontoiatrico deve conoscere e riconoscere, così da essere in grado di offrire ai pazienti una corretta informazione riguardo alla malattia e ai suoi principali fattori di rischio, e instaurare nei soggetti a rischio un corretto follow-up.

Parole chiave. Cancro orale; Fumo; Alcool; Leucoplachia; Lichen planus orale.

ABSTRACT

Objectives. The aim of the present review is to update the dentist on the current knowledge regarding mouth cancer, in particular on its epidemiological aspects, in terms of frequency and distribution, and on modifiable and non-modifiable risk factors.

Materials and methods. We queried the most important biomedical databases (PUBMED; EMBASE) and Google Scholar in search of articles relevant to the objectives of the article. The full texts of these articles were obtained. The information acquired was further integrated with texts and data already available to the authors.

Results. Awareness of oral cancer among the general population in Italy, as in many countries around the world, is not satisfactory. Which probably negatively affects primary prevention, as well as the timeliness of diagnosis, a key factor in the success of treatment disease in terms of survival and quality of life. However, oral cancer is far from rare, being one of the 20 most frequent cancers in the world, with approximately 350,000 new cases in 2018, two thirds of which among male patients. It is also affected by high mortality, since the 5-year survival is approximately of 50%. This is also true in Italy, as shown by the most recent data indicating that the cumulative risk for cancers of the air-digestive tract is equal to 46 in males, which means that it is sufficient to follow 46 Italian males from 0 to 84 years of age, to find one that develops a cancer. Although this is a multifactorial disease, about whose pathogenesis we still have to learn a lot, there are subjects at greater risk. Among them certainly smokers, for whom a link between the number of cigarettes and the possibility of developing cancer has been established for years. However, it has recently been shown that this risk exists for those who smoke even only a few cigarettes a day (1-3), especially if they have been doing it for many years. Likewise, second-hand smoke is also a recognized risk factor for those exposed for long enough. In addition to smoking, the other major risk behaviour is alcohol consumption, an independent factor which, when associated with smoking, has a more than multiplicative effect on the possibility of developing cancer. Other factors associated with the disease include human papilloma virus infection, the health and hygiene of the oral cavity, socio-economic conditions, dietary habits and familiarity. It is possible that these factors play a role in those subjects, who developed cancer, despite lack of exposure to smoke and alcohol (about one fifth of the total). Another group of individuals at greater risk of getting oral cancer are those suffering from a group of mouth diseases defined potentially malignant disorders, a term that replaced the expression of premalignant lesions. This group is quite heterogeneous and includes conditions very different for aetiology, frequency, nature and clinical history, such as leukoplakia, lichen planus, erythroplakia, oral lupus, graft versus host disease of the mouth, actinic cheilitis and other less frequent diseases in our country such as submucosal fibrosis. For all those conditions we do not have treatments that can eliminate or even significantly reduce the risk of oral cancer for the affected patients.

Conclusions. The most important tool available to the clinician for the management of patients who, due to modifiable or non-modifiable factors, are at risk of getting mouth cancer, is careful follow-up. The primary purpose of which is to intercept the onset of the disease as soon as possible, in order to guarantee the best chance of survival and the best possible quality of life the affected patient.

Clinical significance. Oral cancer is a disease that the dental team must know and recognize, to be able to offer to patients a sound information about the disease and its main risk factors, and to establish correct follow-up in subjects at risk.

Parole chiave. Oral cancer; Smoking; Alcohol; Leukoplakia; Oral lichen planus.

GUIDA

1
2 In questo modulo del corso “Odontoiatria e cancro della bocca: dai fattori di rischio alla riabilitazione”, dal
3 titolo “Epidemiologia e fattori di rischio” verranno affrontati gli aspetti del cancro della bocca relativi alla
4 sua diffusione nella popolazione italiana e straniera e alla sopravvivenza dei pazienti che ne vengono colpiti.
5 Inoltre si discuteranno i più comuni fattori che rendono un individuo maggiormente soggetto ad ammalare
6 di carcinoma squamocellulare, che è di gran lunga il più frequente tumore maligno che può colpire le
7 mucose del cavo orale. Per più di una ragione è necessario che l’odontoiatra, e più in generale il team
8 odontoiatrico, conosca bene questi aspetti della più comune neoplasia maligna del distretto di sua
9 competenza. La prima è che tra tutte le figure mediche, la sua è quella nella posizione migliore e più adatta
10 a fare informazione su questo tumore e i suoi fattori di rischio, non solo tra i pazienti che quotidianamente
11 si sottopongono alle sue cure, ma più in generale nella propria comunità, assumendo un ruolo di
12 divulgatore. Ciò è particolarmente importante, in considerazione della scarsissima conoscenza che l’uomo e
13 la donna comuni hanno di questa malattia affatto rara. Inoltre, la conoscenza dei principali fattori di rischio
14 modificabili, permette all’odontoiatra e all’igienista di assumere un ruolo attivo nella prevenzione primaria
15 del cancro della bocca, individuando i pazienti a rischio per abitudini quali fumo e alcool e intervenendo con
16 azioni mirate alla cessazione delle stesse e a promozione di stili di vita più salubri, argomento che verrà
17 approfondito in un successivo modulo del corso. Ultimo degli argomenti trattati sarà il gruppo di condizioni
18 note come *disordini potenzialmente maligni*, malattie di diversa natura che interessano le mucose orali e
19 rappresentano fattori di rischio non modificabili per il cancro orale. Gruppo che comprende tra le altre
20 leucoplachia, lichen planus, eritroplachia, lupus orale, graft versus host disease della bocca, cheilite attinica
21 e altre malattie meno frequenti nel nostro paese. Anche in questo caso è molto importante che il team
22 odontoiatrico conosca e riconosca i disordini potenzialmente maligni, così da individuare questo gruppo di
23 pazienti particolarmente soggetti al tumore della bocca e condividere con loro la strategia preventiva, che
24 in questo caso non può che basarsi su di un attento follow-up. Infatti, dal momento che per tutte queste
25 condizioni non sono attualmente disponibili terapie o trattamenti in grado di ridurre o eliminare il rischio di
26 sviluppare un cancro orale, l’unica strategia nei confronti di tale rischio è quella di mettersi nelle condizioni
27 di intercettare prima possibile l’insorgenza del cancro, così da garantire al paziente che ne fosse colpito la
28 più lunga sopravvivenza e la migliore qualità di vita. Strumenti e conoscenze necessarie a riconoscere e
29 diagnosticare forme molto iniziali del cancro della bocca saranno oggetto del secondo modulo di questo
30 corso.
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

SOMMARIO

1
2 Il cancro della bocca è una malattia sconosciuta alla maggior parte delle persone comuni e, purtroppo,
3 anche a molti operatori della salute, come dimostrano diversi studi italiani e stranieri che, intervistando
4 cittadini su diversi aspetti della malattia, hanno invariabilmente dimostrato come la conoscenza, anche solo
5 della esistenza di questo tumore, sia ampiamente insufficiente, forse anche a causa di un insufficiente
6 impegno da parte di odontoiatri e dell'intero team nel sensibilizzare pazienti e non solo. È il caso di uno
7 studio condotto a Roma in cui meno della metà degli intervistati affermava di conoscere l'esistenza di
8 questa malattia o di una indagine portoghese in cui il cancro della bocca era il meno noto in una lista di
9 tumori.
10

11
12 Il più comune tumore maligno che colpisce la bocca è il carcinoma squamo cellulare benché esistano altre
13 neoplasie che possono interessare questo distretto, tra cui linfomi, adenocarcinomi, melanomi, sarcomi e
14 metastasi di tumori solidi a localizzazione orale. In cancro orale non è raro, infatti secondo le più recenti
15 stime pubblicate, è uno dei 20 più frequenti tumori al mondo, con circa 350 mila nuovi casi nel 2018, due
16 terzi dei quali tra i pazienti maschi. La mortalità della malattia nel suo complesso rimane piuttosto alta,
17 infatti la sopravvivenza a 5 anni si aggira approssimativamente intorno al 50%, facendo del cancro della
18 bocca la prima causa di morte da neoplasia tra i maschi in paesi ad alta incidenza come India e Sri Lanka.
19 Mentre in Europa i paesi con l'incidenza più alta di cancro orale, sono Ungheria, Lituania, Francia,
20 Slovacchia e Romania, mentre tra quelli con i valori più bassi ci sono Albania, Islanda e Grecia. In Italia nel
21 2019 erano attesi complessivamente, 9.300 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.000 tra gli uomini e 2.300
22 tra le donne e nei maschi il rischio cumulativo per i tumori delle vie aereo-digestive superiori è pari a 46,
23 indicando una frequenza superiore a quelli di pancreas, melanoma, linfoma non-Hodgkin e leucemia, e
24 infatti nei maschi tra i 50 e i 69 anni, i tumori delle vie aeree superiori risultano al quinto posto dopo
25 prostata, polmone, colon retto e vescica. Per quanto riguarda la distribuzione geografica nel nostro Paese,
26 l'incidenza, ovvero il numero di nuovi casi per anno, mostra una significativa riduzione del dato scendendo
27 dal nord (con le regioni a maggiore incidenza) al centro e al sud, con valori ridotti del 15-18% negli uomini e
28 del 24-29% nelle donne. Purtroppo questo gruppo di tumori, come nel resto del mondo, è gravato da una
29 mortalità più alta della media, infatti solo il 57% dei pazienti che si ammala è ancora vivo a 5 anni dalla
30 diagnosi, dato che purtroppo è rimasto invariato negli ultimi 25 anni.
31

32 L'eziopatogenesi del cancro orale, come per la maggior parte delle neoplasie, è un fenomeno
33 multifattoriale e i fattori di rischio che nel tempo sono stati ad essa associati sono numerosi, benché tra
34 questi il fumo abbia un ruolo decisamente preponderante: fino all'80% dei pazienti a cui viene diagnosticato
35 un carcinoma della cavità orale risulta essere fumatore. Il rischio associato al fumo è dose-dipendente:
36 aumenta cioè all'aumentare del numero di sigarette giornaliere, ma anche fumarne da una a tre, o essere
37 esposti a fumo passivo, se protratto nel tempo, aumenta significativamente il rischio. Anche l'alcool è un
38 importante fattore di rischio indipendente, ma individui che bevono e fumano hanno un rischio più che
39 moltiplicativo di sviluppare cancro orale rispetto ai due fattori presi singolarmente. Va sottolineato però
40 che il 15-20% dei pazienti che ammalano di cancro alla bocca, in particolare quelli più giovani, non si è mai
41 esposto a questi due fattori di rischio. Tra gli altri fattori di rischio non va dimenticata l'infezione da Human
42 Papilloma Virus (HPV), in particolare quando legata alle varianti ad alto rischio, come HPV 16 e HPV 18. Va
43 però sottolineato che questo fattore di rischio ha una rilevanza minore nei tumori del cavo orale rispetto a
44 quelli di altre sedi, come l'orofaringe. Tra i fattori protettivi vanno invece elencati una buona salute e una
45 corretta igiene orale, una dieta ricca di frutta e verdura (mediterranea), e buone condizioni socio-
46 economiche.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Una quota importante di carcinomi del cavo orale è preceduta da alterazioni clinicamente visibili della mucosa orale denominate “disordini potenzialmente maligni”. Queste rappresentano un importante fattore di rischio e includono leucoplachia, lichen planus, eritroplachia, lupus orale, graft versus host disease della bocca, cheilite attinica e altre malattie meno frequenti nel nostro paese, come la fibrosi sottomucosa. Data la natura estremamente eterogenea dei disordini potenzialmente maligni, per ognuno di essi sono disponibili indicazioni terapeutiche specifiche, mentre molto poche e ancora meno efficaci sono le strategie per ridurre il rischio di insorgenza del cancro nei pazienti affetti da queste condizioni. Per questo motivo, un aspetto che risulta essere comune e imprescindibile: uno scrupoloso follow-up del paziente che permetta di identificare un’eventuale insorgenza di cancro allo stadio più precoce possibile.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

INTRODUZIONE

1
2 La prima cosa che un odontoiatra, e in generale il team odontoiatrico, deve sapere del cancro della bocca, è
3 che questa è una malattia sconosciuta alla maggior parte delle persone comuni e, purtroppo, anche a molti
4 operatori della salute. Questo dato si basa sull'esperienza di chi ha il compito di comunicare la diagnosi di
5 questa malattia, e che quasi invariabilmente si deve confrontare non solo con il dolore dei pazienti, ma
6 anche con il loro stupore nei confronti di una malattia di cui non avevano mai sentito parlare (1), ma anche
7 su ricerche che hanno indagato quale sia il livello di conoscenza diffusa sul cancro della bocca, e che
8 invariabilmente hanno riportato risultati molto poco incoraggianti. È il caso dello studio condotto da alcuni
9 colleghi di Roma che sull'argomento hanno intervistato più di mille tra studenti universitari, liceali e
10 lavoratori dell'ateneo, quindi un gruppo di livello socioculturale verosimilmente medio alto (2). Ebbene,
11 meno della metà (il 45%) degli intervistati ha affermato di conoscere l'esistenza di questa malattia. Due altri
12 dati di questo studio meritano la nostra attenzione. Il primo è che nonostante la scarsa conoscenza della
13 malattia, più dell'80% indicavano (probabilmente tirando a indovinare) il fumo come un fattore di rischio,
14 elemento a sostegno delle campagne antifumo. Il secondo è che pressoché il 100% degli intervistati non
15 aveva mai discusso di prevenzione del cancro della bocca con il proprio dentista, né si era sottoposto a
16 visite diagnostiche. Ciò è spiegabile in parte con l'età del campione, ma segnala una carenza da parte della
17 professione nell'informare i propri pazienti su questa malattia, venendo meno a un preciso dovere della
18 professione. Come abbiamo accennato, questo non è un problema italiano, perché risultati quasi
19 sovrapponibili sono riportati da molte ricerche simili provenienti da diversi paesi del mondo. Come una
20 condotta in Portogallo, in cui veniva chiesto quali tra i tumori presenti in una lista fossero conosciuti
21 dall'intervistato e che ha visto il cancro della bocca arrivare buon ultimo in classifica (3).

22 Questa scarsa conoscenza di una malattia che, come vedremo, è ancora caratterizzata da una mortalità
23 piuttosto alta, è un problema non solo di tipo "culturale", perché è possibile che abbia delle ricadute anche
24 sul ritardo diagnostico, e di conseguenza sulla sopravvivenza e la qualità di vita di chi si ammala di cancro
25 della bocca.

26 Ma quali sono le ragioni di una così scarsa conoscenza di questa malattia? La prima risposta che potrebbe
27 venire in mente a un non esperto, è che questo sia un tumore molto raro e quindi sconosciuto ai più, non
28 avendone mai sentito parlare nemmeno per esperienza indiretta. Ciò però è falso. Il cancro della bocca è
29 tutt'altro che raro. Come mostrano i dati che illustreremo tra poco. Prima però è necessario fare una
30 premessa epidemiologica, senza la quale non è facile comprendere alcuni dei dati di frequenza presentati.

31 Per gli epidemiologi il cancro orale comprende le neoplasie maligne delle labbra e delle strutture della
32 cavità orale (lingua, gengive, pavimento della bocca, palato, mucose geniene), ma non è infrequente che
33 sotto questa definizione siano anche comprese neoplasie che sono esterne al cavo orale e non di
34 competenza dell'odontoiatra, quale orofaringe e base lingua. Molto comune è anche presentare i dati dei
35 tumori della bocca, all'interno di gruppi ancora più ampi, come i tumori della testa e del collo, o ai tumori
36 delle vie aero-digestive superiori che comprendono anche le neoplasie della laringe. L'International
37 Classification of Diseases 10 (la versione 11 è già stata preparata ma verrà adottata a partire del 2022)
38 include queste malattie nelle categorie incluse nel gruppo Neoplasie maligne di labbra, cavo orale e faringe
39 (C00-C14) (vedi Tabella 1).

40 Per quanto riguarda la natura della malattia, benché i tumori del cavo orale siano un gruppo
41 istologicamente eterogeneo, il carcinoma squamo cellulare è di gran lunga il più frequente, rappresentando
42 nella maggior parte delle casistiche più del 90% dei casi. Gli altri istotipi più frequenti, che comunque
43 rappresentano una porzione molto piccola del totale, comprendono linfomi, adenocarcinomi, melanomi,
44 sarcomi e metastasi di tumori solidi a localizzazione orale (4).

Localizzazione anatomica del tumore	Codice ICD10	Codice ICD11
Labbra	C00	2B60
Altre sedi della lingua non specificate	C02	2B62
Gengive	C03	2B63
Pavimento orale	C04	2B64
Palato	C05	2B65
Altre sedi della bocca non specificate	C06	2B66
Parotide	C07	2B67
Altre ghiandole salivari comprese le minori	C08	2B68
Tonsille	C09	2B69
Orofaringe	C10	2B6A
Altre sedi non meglio definite di labbra, cavità orale e faringe	C14	2B6E

Tabella 1. Codici ICD 10 e ICD 11 relativi alle neoplasie della testa e del collo (fonte <https://icd.who.int/>)

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCRO ORALE

Il cancro orale nel mondo

Secondo le più recenti stime pubblicate, quello orale è uno dei 20 più frequenti tumori al mondo, con circa 350 mila nuovi casi nel 2018, due terzi dei quali tra i pazienti maschi (5). La distribuzione geografica però è tutt'altro che omogenea raggiungendo nel subcontinente indiano e nelle isole del Pacifico frequenze nella popolazione fino a dieci volte più alte rispetto a quelli di aree a bassa incidenza (Figura 1). La mortalità della malattia nel suo complesso rimane piuttosto alta, infatti la sopravvivenza a 5 anni si aggira approssimativamente intorno al 50%, facendo del cancro della bocca la prima causa di morte da neoplasia tra i maschi in paesi ad alta incidenza come India e Sri Lanka (5).

In Europa, secondo l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (<https://gco.iarc.fr/>), i paesi con l'incidenza più alta di cancro orale, sono Ungheria, Lituania, Francia, Slovacchia e Romania, mentre tra quelli con i valori più bassi ci sono Albania, Islanda e Grecia.

Il cancro orale in Italia

Anche in Italia il tumore della bocca è tutt'altro che raro. Lo dimostra un dato presentato nel volume "I numeri del cancro in Italia 2019" (6), una pubblicazione che aggiorna ogni anno medici e pazienti sull'andamento nel nostro paese delle principali neoplasie maligne. Un indicatore utilizzato dai compilatori di questo atlante oncologico, è il *rischio cumulativo* (RC), ovvero il rischio totale che un dato evento si verifichi in un intervallo di tempo, espresso in questo caso con il numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore. Nel caso dei tumori

delle vie aereo-digestive superiori questo numero nei maschi è pari a 46, un valore molto basso (che quindi indica una frequenza elevata), più basso di altri tumori sicuramente più noti tra la popolazione quali pancreas (RC = 54), melanoma (RC = 66), linfoma non-Hodgkin (RC = 51) e leucemia (RC = 70). Se poi si considerano frazioni di popolazione a maggior rischio, come i maschi tra i 50 e i 69 anni, si scopre che i tumori delle vie aeree superiori risultano al quinto posto dopo prostata, polmone, colon retto e vescica (Tabella 2).

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=13.297	100% n=80.905	100% n=111.565	100% n=22.430	100% n=64.236	100% n=79.815
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 19%	Mammella 40%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Cute (melanomi) 9%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 16%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	Tiroide 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Cute (melanomi) 7%	Utero corpo 7%	Polmone 7%
4°	LNH 8%	Vescica* 11%	Vescica* 12%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	Vie aerodigestive superiori 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

Tabella 2. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età (6).

In Italia, l'incidenza di questa malattia, ovvero il numero di nuovi casi per anno, non è la stessa in tutto il paese, ma al contrario, presenta marcate differenze tra regioni e regioni, con una significativa riduzione del dato scendendo dal nord (con le regioni a maggiore incidenza) al centro e al sud, con valori ridotti del 15-18% negli uomini e del 24-29% nelle donne. Nel 2019 erano attesi complessivamente, 9.300 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.000 tra gli uomini e 2.300 tra le donne (6).

Purtroppo questo gruppo di tumori, come nel resto del mondo, è gravato da una mortalità più alta della media (Figura 2), infatti solo il 57% dei pazienti che si ammala è ancora vivo a 5 anni dalla diagnosi, dato che purtroppo è rimasto invariato negli ultimi 25 anni (6).

FATTORI DI RISCHIO

L'eziopatogenesi del cancro orale, come per la maggior parte delle neoplasie, è un fenomeno multifattoriale. I fattori di rischio che nel tempo sono stati ad essa associati sono numerosi e solo per alcuni è stato dimostrato un ruolo certo. Concorrono all'insorgenza della patologia sia fattori di rischio non modificabili, quali fattori genetici o lesioni potenzialmente maligne, sia modificabili, quali abitudini comportamentali, ambientali o infezioni (7).

Fumo

La stretta associazione tra cancro orale e il consumo di tabacco è stata ampiamente dimostrata: fino all'80% dei pazienti a cui viene diagnosticato un carcinoma della cavità orale risulta essere fumatore. Numerosi studi epidemiologici hanno mostrato come esista un rischio dose-dipendente di sviluppare il cancro orale (8), che aumenta tra le cinque e le nove volte per i fumatori rispetto ai non fumatori, raggiungendo le diciassette volte per i fortissimi fumatori (80 o più sigarette al giorno) (9). Fumare poco però non protegge dal rischio di ammalare, infatti è interessante notare che anche un consumo di sigarette giornaliere molto ridotto, da una a tre, se protratto nel tempo (oltre i 20 anni), può aumentare fino al 50% il rischio di sviluppare il tumore della bocca (10). Inoltre i pazienti che continuano a fumare anche dopo il trattamento oncologico sono soggetti ad un rischio di sviluppare una recidiva di malattia dalle due alle sei volte superiore rispetto a coloro che interrompono l'abitudine al fumo. (9). E anche l'esposizione al fumo passivo, in ambito domestico o lavorativo, anche in questo caso se protratta per anni, è associata ad un significativo aumento del rischio di carcinoma orale (11). Oltre al fumo di sigaretta, che rappresenta il fattore di rischio maggiormente conosciuto, non va dimenticato che anche sigari e pipa, quest'ultima in particolare in relazione al carcinoma del labbro, costituiscono un rischio significativo, benché discusso in termini di entità rispetto alla sigaretta (12). Anche l'utilizzo di marijuana è stato preso in considerazione come potenziale fattore di rischio, ma il suo utilizzo spesso in associazione a fumo e alcool, rende impossibile al momento considerarlo come fattore di rischio indipendente, nonostante la sua composizione lo renda teoricamente tale (13).

Alcool

L'alcool, la sostanza di abuso più consumata al mondo, risulta connesso a più di 60 differenti patologie ed è stato identificato come uno dei maggiori fattori di rischio per patologie oncologiche del tratto aerodigestivo superiore (7, 9).

Prendendo in considerazione bevitori assidui/moderati, in assenza del fattore di rischio legato al fumo, il rischio di sviluppare cancro orale risulta aumentato dalle tre alle nove volte. Per quanto riguarda i forti bevitori (che assumono più di 100g di alcool al giorno – considerando che una bevanda alcolica media contiene tra i 10 e i 15 grammi di alcool-) il rischio di sviluppare carcinoma orale o orofaringeo è 30 volte superiore al normale (14). Il ruolo dell'alcool come fattore di rischio indipendente è però stato messo in discussione sulla base di analisi che ne dimostrerebbero un ruolo solo se associato al fumo (15) (vedi paragrafo successivo).

È possibile che l'alcool agisca come carcinogeno attraverso vari meccanismi d'azione, ma il più importante è dato probabilmente dall'ossidazione, ad opera di enzimi come l'alcool-deidrogenasi, dell'acetaldeide, elemento classificato come cancerogeno (7).

Oggetto di dibattito è stato anche il rischio connesso all'utilizzo quotidiano di collutori a base alcolica. In alcuni studi gli sciacqui con questo tipo di collutorio sono stati identificati come rischio indipendente, mentre in altri questa associazione non è stata supportata da evidenze scientifiche (16). Sembrerebbe comunque che il rischio risulti aumentato in relazione alla frequenza e alla durata di utilizzo e l'associazione appare maggiormente evidente nel caso in cui la componente alcolica superi il 25%. È quindi raccomandabile evitare la prescrizione di collutori a base alcolica o quantomeno ridurne la somministrazione solo ad alcune situazioni e per un periodo limitato e controllato di tempo (17).

Tabacco e alcool

Di grande importanza risulta l'effetto sinergico dell'associazione costituita da alcool e fumo. Forti bevitori e fumatori hanno un rischio più che moltiplicativo di sviluppare cancro orale rispetto ai due fattori presi singolarmente (18). Il fumo infatti aumenta la concentrazione di acetaldeide prodotta dal consumo di alcool e a sua volta l'alcool amplifica l'attivazione delle componenti pro-carcinogene presenti nel tabacco. (7).

Betel

Se il fumo di sigaretta e il consumo di alcolici risultano essere i fattori di rischio prevalenti nei paesi occidentali, nel Sud e nel Sud-Est asiatico i maggiori pericoli sono rappresentati dal fumo di sigaretta e dalla masticazione delle foglie di betel, abitudine diffusa in circa 600 milioni della popolazione mondiale. Il preparato (betel quid) tipicamente consiste in una mistura di noce di areca e calce, a cui spesso vengono aggiunti tabacco, dolcificanti o altri condimenti, avvolti dalla foglia di betel. Masticare frequentemente questo preparato causa la comparsa di una condizione potenzialmente maligna della mucosa orale chiamata fibrosi sottomucosa, la cui percentuale di evoluzione maligna è del 7,6% in riferimento ad uno studio condotto in India (19).

Altri fattori di rischio

Sebbene il fumo e l'alcool contribuiscano all'insorgenza dei carcinomi del distretto testa-collo all'incirca nel 75% dei casi, il 15-20% dei pazienti oncologici non si è mai esposto a questi due fattori di rischio, in particolare tra i soggetti più giovani (20, 21).

Infezione da papilloma virus

L'infezione da Papilloma Virus (HPV) è riconosciuto come il fattore eziologico principale del carcinoma della cervice uterina. Per la prima volta nel 1983 uno studio ha ipotizzato un'implicazione del virus HPV anche nello sviluppo del carcinoma orale (22); da allora questa ipotesi è stata largamente indagata da numerose ricerche con risultati contraddittori. Ad oggi, se l'associazione tra carcinoma orofaringeo, in particolare quello tonsillare, e infezione da HPV pare ben supportata, le evidenze che legano HPV al carcinoma orale risultano più deboli (23; 24). Nell'uomo sono stati identificati e sequenziati circa 120 tipi di HPV, suddivisi a loro volta in alto (in particolare HPV 16 e 18) e basso rischio in base alla loro capacità di causare cancro; mentre la maggior parte di essi è responsabile di infezioni cutanee, solo il 25% è associato a lesioni mucose (23, 25).

Nonostante il semplice riscontro di HPV-DNA, anche se del tipo ad alto rischio, nelle cellule del carcinoma squamocellulare, non sia di per sé garanzia della partecipazione del virus nel processo di trasformazione maligna, la prevalenza di HPV in mucosa orale sana si attesta sul 10%, nettamente inferiore rispetto alla leucoplachia (22,2%), al carcinoma in situ (26,2%), al carcinoma verrucoso (29,5%) e al carcinoma squamocellulare orale (46,5%). In particolare HPV 16 viene riscontrato in circa il 70-75% dei carcinomi squamocellulari orali HPV positivi (23, 26).

La via di trasmissione principale di HPV resta anche nel caso della cavità orale, come per il distretto genitale, legata all'attività sessuale; occasionalmente la trasmissione di HPV può avvenire anche per via verticale (da madre a figlio), per contatto diretto con materiale contaminato o con l'autoinoculazione (24, 27). Sebbene la trasmissione avvenga per contatto diretto la condizione necessaria all'ingresso e all'infezione delle cellule basali dell'epitelio da parte del virus prevede la presenza di lesioni della mucosa o della pelle (28). Circa il 90% delle infezioni da HPV sono transitorie e si autorisolvono nell'arco di uno/due

1 anni, con una persistenza media di 6-9 mesi (29); gli HPV ad alto rischio sono in grado di persistere per
2 periodi più lunghi, nonostante la frequenza di questo fenomeno sia relativamente bassa. La persistenza
3 dell'infezione virale potrebbe essere un fattore chiave per la progressione maligna, come avviene a livello
4 della cervice uterina (23, 28).

5 Come nel caso della cervice uterina, HPV sembrerebbe coinvolto in modo particolare nelle prime fasi della
6 carcinogenesi, durante le quali avrebbe un ruolo importante nella proliferazione cellulare iniziale. Infatti,
7 una volta avvenuta l'integrazione del genoma virale all'interno delle cellule ospiti, il virus avvia la
8 produzione di due proteine (E6 e E7) che agiscono su due oncosoppressori, in particolare eliminando p53 e
9 destabilizzando pRb (proteina del retinoblastoma), favorendo così la proliferazione cellulare in assenza di
10 controllo su eventuali mutazioni (25, 28). I carcinomi orali e orofaringei HPV positivi sembrano costituire un
11 sottogruppo ben definito che colpisce particolarmente pazienti maschi, bianchi in giovane età, definendo il
12 virus un fattore di rischio indipendente (25, 27). Questo sottogruppo è strettamente associato ad una
13 scarsa differenziazione del tumore e ad una diagnosi tardiva, spesso con positività linfonodale, aspetti
14 tradizionalmente traducibili in scarsa prognosi; in realtà questi pazienti rispondono meglio alla chemio e
15 alla radioterapia rendendo migliore la prognosi del trattamento (25). Non è ancora chiaro se l'interazione
16 tra fattori di rischio tradizionali, fumo e alcool, e l'infezione da HPV possa avere o non avere un effetto
17 sinergico, come anche se l'infezione contemporanea di più di un sottotipo virale possa aumentare il rischio
18 di evoluzione maligna (26).

19 L'effetto profilattico dei vaccini disponibili nei confronti di HPV, valido a livello genitale, non è stato
20 dimostrato invece a livello della cavità orale, anche se ci sono ragioni di credere che la vaccinazione possa
21 avere una potenziale efficacia anche in questa regione; inoltre per coloro che sono stati esclusi dalla
22 vaccinazione o hanno già contratto l'infezione non sono disponibili al momento trattamenti terapeutici
23 specifici (25).

34 **Igiene orale e malattia parodontale**

35 Condizioni di scarsa igiene orale potrebbero rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro
36 orale (30). Risulta difficile identificare questa condizione come fattore di rischio indipendente in quanto,
37 spesso, pazienti con parodontite e numerose lesioni cariose sono anche pazienti fumatori e bevitori.
38 Tuttavia la malattia parodontale potrebbe rappresentare un significativo fattore di rischio per il cancro
39 orale anche in pazienti che non presentano gli altri fattori di rischio (31, 32). È stata infatti osservata
40 un'alterazione del microbioma orale dei pazienti con cancro orale con un aumento della presenza dei
41 batteri parodontopatogeni (*prevotella, fusobacterium, alloprevotella...*), presenti in concentrazione
42 aumentata fino a 3 volte rispetto ai controlli (33). Gli studi che fino ad oggi hanno analizzato questo aspetto
43 non distinguono però se il cambiamento del microbioma rifletta una modifica dovuta all'alterazione
44 dell'ambiente orale causato dal cancro o se sia da considerarsi come un possibile co-fattore nel processo di
45 carcinogenesi (34, 35). Ad ogni modo è stata riscontrata una minore differenziazione del carcinoma
46 squamocellulare nei pazienti parodontopatici rispetto a pazienti con migliore salute orale (7).

54 **Candidosi**

55 Quadri di candidosi orale vengono facilmente riscontrati in soggetti immunocompromessi, così come in
56 pazienti con carcinoma orale. Non ci sono studi che mostrino come un controllo dell'infezione micotica
57 possa avere effetti sull'incidenza del cancro orale, tuttavia si ipotizza un ruolo sinergico con altri fattori di
58
59
60
61
62
63
64
65

1 rischio: le nitrosamine prodotte dalla candida possono infatti attivare specifici protooncogeni e nel caso di
2 pazienti consumatori di alcool, possono convertire l'etanolo in acetaldeide (7).
3
4

5 **Fattori dietetici**

6 Fattori dietetici, quali un ridotto apporto di frutta e verdura, con conseguente deficit di alcuni
7 micronutrienti, può comportare un aumentato rischio, stimato di circa il 10-15%, di sviluppare patologia
8 oncologica, compreso il cancro orale (36, 37). Seguire una dieta mediterranea, ricca di antiossidanti come il
9 carotene e la vitamina C, e povera di carne e prodotti di origine animale, costituisce un effetto protettivo.
10 (7, 38). Infine, sembrerebbero inversamente associati l'elevato consumo di caffè, ricco di antiossidanti, e lo
11 sviluppo di cancro (39).
12
13
14
15

16 **Fattori socio-economici e ambientali**

17 Numerosi studi hanno dimostrato una forte associazione tra sviluppo di cancro e condizione socio-
18 economica, in particolare per i pazienti maschi. In generale, persone con ridotte possibilità socio-
19 economiche e un basso livello di scolarizzazione mostrano un'elevata incidenza e mortalità per cancro orale
20 e una bassa qualità di vita. Va comunque ricordato che nonostante in questa fascia di popolazione siano
21 estremamente diffusi anche i fattori di rischio tradizionali, quali fumo e alcool, il fattore socio-economico
22 dovrebbe essere considerato indipendente nell'eziologia del carcinoma testa-collo (7, 36, 40). Tra i fattori
23 indiretti, legati probabilmente a stile di vita e genetica, c'è l'altezza: uno studio molto grande che includeva
24 oltre 17 mila casi e più di 28 mila controlli, ha mostrato che uomini e donne più alti, sono a minor rischio di
25 tumori della testa e del collo (41).
26
27
28
29
30
31
32
33

34 **Assenza di fattori di rischio**

35 Recentemente è stato riportato a livello mondiale un aumento dell'incidenza di cancro orale nella
36 popolazione giovane sotto i 40 anni, mai esposta ai tradizionali fattori di rischio per lungo periodo di tempo.
37 A questo sottogruppo sembrano appartenere soprattutto donne con principale localizzazione di malattia a
38 livello della lingua. La familiarità per questo tipo di tumore sembrerebbe aumentare la predisposizione, in
39 assenza di altri fattori di rischio. Un dato rassicurante pare però essere il tasso di sopravvivenza, che risulta
40 aumentato rispetto alla media (21, 42).
41
42
43
44
45

46 **I DISORDINI POTENZIALMENTE MALIGNI DELLA MUCOSA ORALE**

47 Numerosi autori hanno evidenziato come una quota importante di carcinomi del cavo orale risulti essere
48 preceduta da alterazioni clinicamente visibili della mucosa orale, presenti anche per molti anni prima che si
49 sviluppino la patologia francamente neoplastica (43). Per tali lesioni a lungo è stato utilizzato il termine
50 "pre maligne" che però risultava fuorviante in quanto sembrava implicare una inevitabile evoluzione in
51 cancro orale delle stesse. A tale terminologia è stata preferita quella di "disordini potenzialmente maligni",
52 più chiara nel definire che la presenza di quell'alterazione determini un aumentato rischio statistico di
53 sviluppare un tumore e non un'evoluzione certa (44). Tale aumentato rischio peraltro risulta interessante
54 NON esclusivamente l'area coinvolta dalla lesione, ma l'intero cavo orale (45). Questo dato, unitamente al
55 fatto che gran parte dei pazienti affetti da questi disordini rimangono asintomatici fino alle fasi avanzate
56 della malattia, ribadisce l'importanza di rendere routinario, per odontoiatri e igienisti, l'esecuzione di un
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 attento esame clinico di tutte le mucose del cavo orale all'inizio di ogni visita, indipendentemente dal
2 programma operativo specifico della seduta clinica.

3 Il gruppo di lavoro dell'OMS-WHO sui disordini potenzialmente maligni del cavo orale ha recentemente
4 stabilito di includere in questo gruppo le seguenti condizioni (46)
5

- 6 • leucoplachia
- 7 • fibrosi sottomucosa orale
- 8 • lichen planus orale
- 9 • cheilite attinica
- 10 • leucoplachia proliferativa
- 11 • eritroplachia
- 12 • lesioni palatali da "reverse smoking"
- 13 • lesioni orali del lupus eritematoso
- 14 • lesioni orali della discheratosi congenita
- 15 • lesioni lichenoidi
- 16 • lesioni orali della graft versus host disease (GVHD)

17 Data la natura estremamente eterogenea dei disordini potenzialmente maligni, per ognuno di essi sono
18 disponibili indicazioni terapeutiche specifiche, mentre molto poche e ancora meno efficaci sono le strategie
19 per ridurre il rischio di insorgenza del cancro nei pazienti affetti da queste condizioni. Per questo motivo, un
20 aspetto che risulta essere comune e imprescindibile: uno scrupoloso follow-up del paziente che permetta di
21 identificare un'eventuale insorgenza di cancro allo stadio più precoce possibile.

22 Discuteremo nel dettaglio tre condizioni che più frequentemente possiamo riscontrare nella pratica clinica
23 quotidiana: leucoplachia, eritroplachia e lichen planus orale.
24

25 **Leucoplachia ed eritroplachia**

26 Il termine leucoplachia si riferisce ad una lesione che presenta l'aspetto di una macchia o placca bianca non
27 asportabile a carico della mucosa orale e che non sia clinicamente riconducibile a nessun'altra malattia o
28 condizione patologica (Figura 3) (44). La leucoplachia prevede una diagnosi di esclusione e costituisce un
29 termine prettamente clinico che non risulta associato ad uno specifico quadro istologico. La diagnosi
30 definitiva prevede quindi l'esclusione di quadri clinici riferibili a cheratosi frizionali, lichen planus orale,
31 nevo bianco spongioso, candidosi, leucoedema, leucoplachia capelluta, lesioni lichenoidi (47).
32

33 L'eritroplachia, o eritroplasia, viene invece definita come una lesione di colore rosso che persiste a carico
34 della mucosa orale in assenza di ogni altro processo fisiopatologico che ne possa aver causato l'insorgenza
35 (44). Clinicamente è anche possibile identificare lesioni che mostrano un aspetto misto, di colore
36 parzialmente bianco in alcune porzioni e rosso in altre; tali alterazioni della mucosa orale vengono definite
37 eritro-leucoplachie (Figura 4) (48).
38

39 Non abbiamo certezze sulla eziologia di leucoplachia ed eritroplachia, e nonostante siano frequentemente
40 associate al fumo o al consumo di tabacco da masticare, molti pazienti che ne sono affetti non riportano
41 alcuna esposizione a tali fattori di rischio (49).
42

43 Considerando diversi parametri riguardanti l'aspetto intra-orale della lesione, sono state descritte differenti
44 forme di leucoplachia:
45

- 46 - omogenee: bianche uniformi con una superficie piana o lievemente rilevata
- 47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- non-omogenee: bianche, ma che in alcuni casi possono presentare anche una componente variabile di colore rosso (eritroleucoplachie) (Figura 5), con una superficie irregolare che può mostrare ulcerazioni o aree di aspetto verrucoso o nodulare (Figura 6).

Un particolare tipo di leucoplachia viene definita leucoplachia verrucosa proliferativa (LPV) che è caratterizzata da una progressiva diffusione di lesioni intra-orali multifocali che possono estendersi fino a coinvolgere la gran parte delle mucose orali (Figura 7) (50, 51).

Le caratteristiche istologiche della leucoplachia e dell'eritroplachia sono variabili e possono includere orto o para-cheratosi, acantosi o atrofia dell'epitelio squamoso, alterazioni displastiche di vari gradi (lieve, moderata o grave), carcinoma in situ o carcinoma infiltrante. Per questo motivo, in questo tipo di lesioni, una biopsia diagnostica incisionale ed il relativo esame istologico sono assolutamente necessari per l'inquadramento e la corretta gestione di questi casi (52).

In una recente revisione sistematica l'incidenza cumulativa di cancro orale nei pazienti affetti da disordini potenzialmente maligni è risultata essere 8,6% per la leucoplachia, 33,1% per la eritroplachia e 49,5% per la leucoplachia verrucosa proliferativa (53). Attualmente non esiste alcun parametro clinico, istologico o molecolare in grado di identificare con certezza quali pazienti sono destinati ad ammalare di cancro (50, 54), sebbene alcune caratteristiche della lesione o dell'ospite siano state associate a un rischio maggiore (Tabella 3) (55).

CARATTERISTICA	PARAMETRO	FORZA DELL'ASSOCIAZIONE
DEL PAZIENTE		
GENERE	FEMMINILE	MEDIA
ETA'	>50 ANNI	MEDIA
ABITUDINI VIZIATE	NON FUMATORE	DEBOLE
DELLA LESIONE		
DIMENSIONE	>200 mm ²	FORTE
ASPETTO	NON OMOGENEO	FORTE
COLORE	ROSSO (OSCREZIATO)	FORTE
SEDE	LINGUA /PAVIMENTO ORALE	FORTE
DISPLASIA EPITELIALE	ALTO GRADO	FORTE
HPV	HPV-16 +	MEDIO
CONTENUTO DNA	ANEUPLOIDIA	MEDIO
LOH (perdita di eterozigosi)	CONIVOLGIMENTO MULTIGENICO	MEDIO

Tabella 3. Caratteristiche utili a valutare il rischio di cancro della bocca in un paziente con leucoplachia (modificata da 54)

Lichen planus orale

Il lichen planus orale (LPO) è una malattia cronica di natura infiammatoria che colpisce circa l'1% della popolazione mondiale (56). È una condizione determinata da una risposta immunitaria cellulo-mediata anormale, che determina una aggressione da parte dei linfociti T nei confronti della mucosa della bocca, nello specifico di un antigene cheratinocitario non meglio specificato, espresso in particolare dalle cellule dello strato basale (57).

IL LPO può presentarsi in forme dall'aspetto anche molto diverso. La più comune, quella reticolare (Figura 8), è facilmente diagnosticabile per via della sua inconfondibile presentazione caratterizzata da strie reticolari biancastre bilaterali, frequentemente riscontrabili a livello delle mucose geniene e/o dei margini linguali (57). Le altre forme meno comuni, ma che spesso accompagnano quella reticolare a formare quadri eterogenei, includono quelle atrofica, ulcerativa (Figura 9), a placca, papulare e bollosa. È importante

1 notare che non esiste un aspetto patognomonico, clinico o istologico, del LPO, ciò può rendere complicata
2 una corretta diagnosi differenziale; a questo si aggiunga l'esistenza un gruppo piuttosto ampio di lesioni
3 mucose che hanno comune con il LPO alcune caratteristiche, pur essendo condizioni distinte, gruppo che
4 viene descritto con il termine piuttosto generico di lesioni lichenoidi (58).

5 Nonostante un lungo dibattito sulla reale presenza di un aumentato rischio per un soggetto affetto da
6 lichen planus orale di sviluppare un carcinoma orale, questa condizione è ora definitivamente annoverata
7 tra i disordini orali potenzialmente maligni (43). Il tasso di trasformazione maligna complessivo riportato in
8 una recente revisione sistematica è dell'1,4% (59), sebbene gli studi considerati dagli autori della stessa
9 abbiano mostrato un ampio range di frequenza di trasformazione (0-9,52%), riconducibile a differenze di
10 metodo tra i diversi lavori. Nella stessa revisione, si sottolinea come anche le cosiddette lesioni lichenoidi
11 rappresentino un rischio di ammalare di cancro della bocca per chi ne è affetto, addirittura con una
12 frequenza maggiore rispetto al LPO. In ogni caso si raccomanda, nuovamente, di eseguire un rigido follow
13 up di controllo per ogni paziente con caratteristiche cliniche e/o istologiche assimilabili a un quadro di
14 lichen planus orale.
15
16
17
18
19
20
21

22 **CONCLUSIONI**

23 Come vedremo nei prossimi moduli di questo corso, il ruolo dell'odontoiatra nella lotta al cancro orale è
24 fondamentale nella prevenzione e diagnosi della malattia (meglio se precoce), così come nel trattamento
25 del paziente che ne sia stato colpito (in particolare dopo le terapie oncologiche). Fondamentale anche
26 nell'informare pazienti e più in generale la popolazione tutta sulla malattia e i suoi fattori di rischio, così da
27 aumentare la conoscenza del problema e, auspicabilmente, contribuire al suo contrasto.
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Bibliografia

1. Lodi G. Sgomento, paura e stupore. *Dental Cadmos* 2018;86:257
2. Ottolenghi L, Romeo U, Carpenteri F, Fiorentini S, Boatta D, Vestri AR, Barbato E, Polimeni A. Cognitive experience of oral cancer among young people of "Sapienza" University of Rome. *Ann Stomatol (Roma)*. 2012;3:106-12. AIMS: the aim of this study was to analyse the awareness of oral cancer among young adults in the city of Rome. MATERIALS AND METHODS: during the orientation period for new graduates students, or "Porte aperte", organised by the Sapienza University of Rome in July 2009 and 2010, a survey among young people regarding their knowledge on the risk factors, the importance of early diagnosis, and the methods for primary and secondary prevention of oral cancer was conducted. A total of 1125 questionnaires were administered to subjects who agreed to respond to assess the level of knowledge of the disease. RESULTS: only 45.3% of the sample population was aware of the existence of oral cancer; among these individuals, 36.9% did not perceive seriousness of the malignancy. High school students who attended a scientific high school knew the risk factors better than the students who attended classical and technical high school. CONCLUSIONS: rigorous educational programs along with diagnostic strategies promise to reduce the burden of oral cancer. The data obtained from this study highlight the need to increase health education, especially among young people in humanistic or technical high schools and universities (Classical High School, Technical Institutes, Faculty of Letters, Faculty of Law) where there is a lack of knowledge concerning oral cancer prevention.
3. Monteiro LS, Salazar F, Pacheco J, Warnakulasuriya S. Oral cancer awareness and knowledge in the city of valongo, portugal. *Int J Dent*. 2012; 2012:376838.
4. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, PJ S, editors. WHO classification of head & neck tumours WHO/IARC classification of tumours. 2017, Lyon: IARC Press.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
6. AIO AIRTUM I numeri del cancro in Italia 2019. <https://www.aiom.it/i-numeri-del-cancro-in-italia/>
7. Scully C. Oral cancer aetiopathogenesis; past, present and future aspects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011 May 1;16(3):e306-11.
8. Varoni EM, Franchini R, D'Amore F, Senna A, Sardella A, Lodi G. Fumo e malattie delle mucose orali correlate. *Dental Cadmos* 2019 March;87(3):1-20.
9. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002 Jul-Aug;52(4):195-215.
10. Berthiller J, Straif K, Agudo A, Ahrens W, Bezerra Dos Santos A, Boccia S, et al. Low frequency of cigarette smoking and the risk of head and neck cancer in the INHANCE consortium pooled analysis. *Int J Epidemiol*. 2016 Jun;45(3):835-45. BACKGROUND: Cigarette smoking is a major risk factor for head and neck cancer (HNC). To our knowledge, low cigarette smoking (<10 cigarettes per day) has not been extensively investigated in fine categories or among never alcohol drinkers. METHODS: We conducted a pooled analysis of individual participant data from 23 independent case-control studies including 19 660 HNC cases and 25 566 controls. After exclusion of subjects using other tobacco products including cigars, pipes, snuffed or chewed tobacco and straw cigarettes (tobacco product used in Brazil), as well as subjects smoking more than 10 cigarettes per day, 4093 HNC cases and 13 416 controls were included in the analysis. The lifetime average frequency of cigarette consumption was categorized as follows: never cigarette users, >0-3, >3-5, >5-10 cigarettes per day. RESULTS: Smoking >0-3 cigarettes per day was associated with a 50% increased risk of HNC in the study population [odds ratio (OR) = 1.52, 95% confidence interval (CI): (1.21, 1.90)]. Smoking >3-5 cigarettes per day was associated in each subgroup from OR = 2.01 (95% CI: 1.22, 3.31) among never alcohol drinkers to OR = 2.74 (95% CI: 2.01, 3.74) among women and in each cancer site,

1 particularly laryngeal cancer (OR = 3.48, 95% CI: 2.40, 5.05). However, the observed increased risk
2 of HNC for low smoking frequency was not found among smokers with smoking duration shorter
3 than 20 years. CONCLUSION: Our results suggest a public health message that low frequency of
4 cigarette consumption contributes to the development of HNC. However, smoking duration seems
5 to play at least an equal or a stronger role in the development of HNC.

- 6 11. Lee YC, Boffetta P, Sturgis EM, Wei Q, Zhang ZF, Muscat J, Lazarus P, Matos E, Hayes RB, Winn DM,
7 Zaridze D, Wünsch-Filho V, Eluf-Neto J, Koifman S, Mates D, Curado MP, Menezes A, Fernandez L,
8 Daudt AW, Szeszenia-Dabrowska N, Fabianova E, Rudnai P, Ferro G, Berthiller J, Brennan P, Hashibe
9 M. Involuntary smoking and head and neck cancer risk: pooled analysis in the International Head
10 and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008
11 Aug;17(8):1974-81.
- 12 12. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, Lee YC, Zhang ZF, Yu GP, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking
13 and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer
14 Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol.* 2013 Sep 1;178(5):679-90.
- 15 13. de Carvalho MF, Dourado MR, Fernandes IB, Araújo CT, Mesquita AT, Ramos-Jorge ML. Head and
16 neck cancer among marijuana users: a meta-analysis of matched case-control studies. *Arch Oral*
17 *Biol.* 2015 Dec;60(12):1750-5.
- 18 14. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head
19 and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol.*
20 1995 Sep;31B(5):301-9.
- 21 15. Petti S, Masood M, Messano GA, Scully C. Alcohol is not a risk factor for oral cancer in nonsmoking,
22 betel quid non-chewing individuals. A meta-analysis update. *Ann Ig.* 2013 Jan-Feb;25(1):3-14.
- 23 16. Aceves Argemí R, González Navarro B, Ochoa García-Seisdedos P, Estrugo Devesa A, López-López J.
24 Mouthwash With Alcohol and Oral Carcinogenesis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Evid*
25 *Based Dent Pract.* 2020 Jun;20(2):101407. BACKGROUND: It has been shown that the risk of
26 developing oral cancer is closely related to the intensity and duration of exposure to alcohol and
27 tobacco. Even so, the use of mouthwashes with alcohol in their compositions and the increased risk
28 of oral cancer has been a source of controversy for decades. OBJECTIVE: This study proposes a
29 systematic review and a meta-analysis of the literature, to assess the possible relationship between
30 the use of mouthwashes with alcohol and the development of oral and pharyngeal cancers.
31 MATERIALS AND METHODS: A systematic search was done using the Medline and PubMed
32 databases. Exclusion criteria were as follows: articles published in languages other than English or
33 Spanish, systematic reviews, and expert opinions. No limitations were used for publication date.
34 RESULTS: A total of 14 articles were obtained, 11 case-control studies and 3 clinical trials. Three
35 case-control studies found no statistically significant evidence between the relationship of
36 mouthwash use and oral cancer and the remaining 8 case-control studies found statistically
37 significant evidence. The 3 clinical trials observed a relationship between the use of mouthwashes
38 with alcohol and the possibility of developing cancer due to the genotoxicity and mutagenic
39 capacity of alcohol in chronic contact with oral tissues and mucous membranes. The meta-analysis
40 resulted in an OR = 1.480 and a P-value = .161 (95% CI: 0.855; P-value = 2.561) for the analysis of
41 studies of cancer risk and consumption of mouthwashes with alcohol and OR = 1.057 0.364 (95% CI:
42 0.951; P-value = 1.174) for studies that related the risk of cancer and mouthwash use without
43 taking into account the presence of alcohol. CONCLUSIONS: There is no sufficient evidence to
44 accept the proposition that the use of mouthwashes containing alcohol can influence the
45 development of oral cancer
- 46 17. McCullough MJ, Farah CS. The role of alcohol in oral carcinogenesis with particular reference to
47 alcohol-containing mouthwashes. *Aust Dent J.* 2008 Dec;53(4):302-5.
- 48 18. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, Dal Maso L, Daudt
49 AW, Fabianova E, Fernandez L, Wünsch-Filho V, Franceschi S, Hayes RB, Herrero R, Kelsey K,
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

- 1 Koifman S, La Vecchia C, Lazarus P, Levi F, Lence JJ, Mates D, Matos E, Menezes A, McClean MD,
2 Muscat J, Eluf-Neto J, Olshan AF, Purdue M, Rudnai P, Schwartz SM, Smith E, Sturgis EM, Szeszenia-
3 Dabrowska N, Talamini R, Wei Q, Winn DM, Shangina O, Pilarska A, Zhang ZF, Ferro G, Berthiller J,
4 Boffetta P. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer:
5 pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer*
6 *Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):541-50.
- 7 19. Chen PH, Mahmood Q, Mariottini GL, Chiang TA, Lee KW. Adverse Health Effects of Betel Quid and
8 the Risk of Oral and Pharyngeal Cancers. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3904098.
- 9 20. Troeltzsch M, Knösel T, Eichinger C, Probst F, Troeltzsch M, Woodlock T, Mast G, Ehrenfeld M, Otto
10 S. Clinicopathologic features of oral squamous cell carcinoma: do they vary in different age groups?
11 *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jul;72(7):1291-300.
- 12 21. Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck
13 cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol.* 2015
14 Feb;44(1):169-85. BACKGROUND: Increasing incidence of head and neck cancer (HNC) in young
15 adults has been reported. We aimed to compare the role of major risk factors and family history of
16 cancer in HNC in young adults and older patients. METHODS: We pooled data from 25 case-control
17 studies and conducted separate analyses for adults ≤ 45 years old ('young adults', 2010 cases and
18 4042 controls) and >45 years old ('older adults', 17700 cases and 22 704 controls). Using logistic
19 regression with studies treated as random effects, we estimated adjusted odds ratios (ORs) and
20 95% confidence intervals (CIs). RESULTS: The young group of cases had a higher proportion of oral
21 tongue cancer (16.0% in women; 11.0% in men) and unspecified oral cavity / oropharynx cancer
22 (16.2%; 11.1%) and a lower proportion of larynx cancer (12.1%; 16.6%) than older adult cases. The
23 proportions of never smokers or never drinkers among female cases were higher than among male
24 cases in both age groups. Positive associations with HNC and duration or pack-years of smoking and
25 drinking were similar across age groups. However, the attributable fractions (AFs) for smoking and
26 drinking were lower in young when compared with older adults (AFs for smoking in young women,
27 older women, young men and older men, respectively, = 19.9% (95% CI=9.8%, 27.9%), 48.9%
28 (46.6%, 50.8%), 46.2% (38.5%, 52.5%), 64.3% (62.2%, 66.4%); AFs for drinking=5.3% (-11.2%,
29 18.0%), 20.0% (14.5%, 25.0%), 21.5% (5.0%, 34.9%) and 50.4% (46.1%, 54.3%). A family history of
30 early-onset cancer was associated with HNC risk in the young [OR=2.27 (95% CI=1.26, 4.10)], but
31 not in the older adults [OR=1.10 (0.91, 1.31)]. The attributable fraction for family history of early-
32 onset cancer was 23.2% (8.60% to 31.4%) in young compared with 2.20% (-2.41%, 5.80%) in older
33 adults. CONCLUSIONS: Differences in HNC aetiology according to age group may exist. The lower AF
34 of cigarette smoking and alcohol drinking in young adults may be due to the reduced length of
35 exposure due to the lower age. Other characteristics, such as those that are inherited, may play a
36 more important role in HNC in young adults compared with older adults.
- 37 22. Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM, Lamberg MA. Immunohistochemical demonstration of
38 human papilloma virus (HPV) antigens in oral squamous cell lesions. *Br J Oral Surg.* 1983
39 Jun;21(2):147-53.
- 40 23. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, Aliko A, Arduino P, Campisi G, Challacombe S, Ficarra G,
41 Flaitz C, Zhou HM, Maeda H, Miller C, Jontell M. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral
42 potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis.* 2011 Apr;17 Suppl 1:58-72.
43 OBJECTIVES: Human papillomavirus (HPV) in oral carcinoma (OSCC) and potentially malignant
44 disorders (OPMD) is controversial. The primary aim was to calculate pooled risk estimates for the
45 association of HPV with OSCC and OPMD when compared with healthy oral mucosa as controls. We
46 also examined the effects of sampling techniques on HPV detection rates. METHODS: Systematic
47 review was performed using PubMed (January 1966-September 2010) and EMBASE (January 1990-
48 September 2010). Eligible studies included randomized controlled, cohort and cross-sectional
49 studies. Pooled data were analysed by calculating odds ratios, using a random effects model. Risk
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

of bias was based on characteristics of study group, appropriateness of the control group and prospective design. RESULTS: Of the 1121 publications identified, 39 cross-sectional studies met the inclusion criteria. Collectively, 1885 cases and 2248 controls of OSCC and 956 cases and 675 controls of OPMD were available for analysis. Significant association was found between pooled HPV-DNA detection and OSCC (OR = 3.98; 95% CI: 2.62-6.02) and even for HPV16 only (OR = 3.86; 95% CI: 2.16-6.86). HPV was also associated with OPMD (OR = 3.87; 95% CI: 2.87-5.21). In a subgroup analysis of OPMD, HPV was also associated with oral leukoplakia (OR = 4.03; 95% CI: 2.34-6.92), oral lichen planus (OR = 5.12; 95% CI: 2.40-10.93), and epithelial dysplasia (OR = 5.10; 95% CI: 2.03-12.80). CONCLUSIONS: The results suggest a potentially important causal association between HPV and OSCC and OPMD.

24. Varoni, E. M., Lombardi, N., Franchini, R., D'Amore, F., Noviello, V., Cassani, B., Moneghini, L., Sardella, A., & Lodi, G. (2020). Oral Human Papillomavirus (HPV) and sexual behaviors in a young cohort of oral cancer survivors [published online ahead of print, 2020 Sep 1]. *Oral Dis.* 2020;10.1111/odi.13622. doi:10.1111/odi.13622
25. Khot KP, Deshmane S, Choudhari S. Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma - The Enigma Unravelling. *Chin J Dent Res.* 2016 Mar;19(1):17-23.
26. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med.* 2010 Jul 15;6:15.
27. Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández JG, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 May 1;18(3):e439-44.
28. Prabhu SR, Wilson DF. Human papillomavirus and oral disease - emerging evidence: a review. *Aust Dent J.* 2013 Mar;58(1):2-10.
29. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, Fulp W, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Hildesheim A, Villa LL, Salmerón JJ, Lazcano-Ponce E, Giuliano AR. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet.* 2013 Sep 7;382(9895):877-87.
30. Hashim D, Sartori S, Brennan P, Curado MP, Wünsch-Filho V, Divaris K, et al. The role of oral hygiene in head and neck cancer: results from International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Ann Oncol.* 2016 Aug;27(8):1619-25.
31. Colonia-García A, Gutiérrez-Vélez M, Duque-Duque A, de Andrade CR. Possible association of periodontal disease with oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Acta Odontol Scand.* 2020 Oct;78(7):553-559. Background: Periodontitis has been associated with several systemic diseases and medical conditions, including oral cancer (OC). However, most studies reporting an association between OC and periodontal disease have used different clinical and radiographic criteria to define periodontal disease. This review aimed to evaluate the currently available evidence to determine an association between periodontal disease (extension and severity), OC, and oral potentially malignant disorders (OPMDs). Material and methods: A systematic search of studies published up to August 2018 was performed following the PRISMA guidelines in the electronic databases MEDLINE (PubMed) and COCHRANE (OVID). A methodological evaluation was made using the Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (STROBE) checklist. Results: Eight studies (case-control, cross-sectional and cohort) were included. An increased clinical attachment loss, plaque index, bleeding on probing, and radiographic bone loss was found in patients with OC and OPMDs. Differences in the methodological characteristics, case definition used for periodontal diseases, and OC location did not allow estimating the odds ratio required to conduct a meta-analysis. Conclusion: Some studies suggest a positive relationship between periodontal disease, OC, and OPMDs; however, the currently available evidence is insufficient to draw solid conclusions.

- 1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
32. Gopinath D, Kunnath Menon R, K Veettil S, George Botelho M, Johnson NW. Periodontal Diseases as Putative Risk Factors for Head and Neck Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 14;12(7):1893.
 33. Ganly I, Yang L, Giese RA, Hao Y, Nossa CW, Morris LGT, et al. Periodontal pathogens are a risk factor of oral cavity squamous cell carcinoma, independent of tobacco and alcohol and human papillomavirus. *Int J Cancer*. 2019 Aug 1;145(3):775-784.
 34. Hayes RB, Ahn J, Fan X, Peters BA, Ma Y, Yang L, et al. Association of Oral Microbiome With Risk for Incident Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 1;4(3):358-365.
IMPORTANCE: Case-control studies show a possible relationship between oral bacteria and head and neck squamous cell cancer (HNSCC). Prospective studies are needed to examine the temporal relationship between oral microbiome and subsequent risk of HNSCC. OBJECTIVE: To prospectively examine associations between the oral microbiome and incident HNSCC. DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS: This nested case-control study was carried out in 2 prospective cohort studies: the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II) and the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO). Among 122 004 participants, 129 incident patient cases of HNSCC were identified during an average 3.9 years of follow-up. Two controls per patient case (n = 254) were selected through incidence density sampling, matched on age, sex, race/ethnicity, and time since mouthwash collection. All participants provided mouthwash samples and were cancer-free at baseline. EXPOSURES: Oral microbiome composition and specific bacterial abundances were determined through bacterial 16S rRNA gene sequencing. Overall oral microbiome composition and specific taxa abundances were compared for the case group and the control group, using PERMANOVA and negative binomial generalized linear models, respectively, controlling for age, sex, race, cohort, smoking, alcohol, and oral human papillomavirus-16 status. Taxa with a 2-sided false discovery rate (FDR)-adjusted P-value (q-value) <.10 were considered significant. MAIN OUTCOMES AND MEASURES: Incident HNSCC. RESULTS: The study included 58 patient cases from CPS-II (mean [SD] age, 71.0 [6.4] years; 16 [27.6%] women) and 71 patient cases from PLCO (mean [SD] age, 62.7 [4.8] years; 13 [18.3%] women). Two controls per patient case (n = 254) were selected through incidence density sampling, matched on age, sex, race/ethnicity, and time since mouthwash collection. Head and neck squamous cell cancer cases and controls were similar with respect to age, sex, and race. Patients in the case group were more often current tobacco smokers, tended to have greater alcohol consumption (among drinkers), and to be positive for oral carriage of papillomavirus-16. Overall microbiome composition was not associated with risk of HNSCC. Greater abundance of genera *Corynebacterium* (fold change [FC], 0.58; 95% confidence interval [CI], 0.41-0.80; q = .06) and *Kingella* (FC, 0.63; 95% CI, 0.46-0.86; q = .08) were associated with decreased risk of HNSCC, potentially owing to carcinogen metabolism capacity. These findings were consistent for both cohorts and by cohort follow-up time. The observed relationships tended to be stronger for larynx cancer and for individuals with a history of tobacco use. CONCLUSIONS AND RELEVANCE: This study demonstrates that greater oral abundance of commensal *Corynebacterium* and *Kingella* is associated with decreased risk of HNSCC, with potential implications for cancer prevention.
 35. Robledo-Sierra J, Ben-Amy DP, Varoni E, Bavarian R, Simonsen JL, Paster BJ, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Targeting the oral microbiome Part 2: Current knowledge on malignant and potentially malignant oral disorders. *Oral Dis*. 2019 Jun;25 Suppl 1:28-48. OBJECTIVE: The World Workshop on Oral Medicine VII chose the oral microbiome as a focus area. Part 1 presents the methodological state of the science for oral microbiome studies. Part 2 was guided by the question: What is currently known about the microbiome associated with oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders of the oral mucosa? MATERIALS AND METHODS: A scoping review methodology was followed to identify and analyse relevant studies on the composition and potential functions of the oral microbiota using high-throughput sequencing techniques. The

1 authors performed searches in PubMed and EMBASE. After removal of duplicates, a total of 239
2 potentially studies were identified. RESULTS: Twenty-three studies on oral squamous cell
3 carcinoma, two on oral leukoplakia and four on oral lichen planus were included with substantial
4 differences in diagnostic criteria, sample type, region sequenced and sequencing method utilised.
5 The majority of studies focused on bacterial identification and recorded statistically significant
6 differences in the oral microbiota associated with health and disease. However, even when
7 comparing studies of similar methodology, the microbial differences between health and disease
8 varied considerably. No consensus on the composition of the microbiomes associated with these
9 conditions on genus and species level could be obtained. Six studies on oral squamous cell
10 carcinoma had included in silico predicted microbial functions (genes and/or pathways) and found
11 some similarities between the studies. CONCLUSIONS: Attempts to reveal the microbiome
12 associated with oral mucosal diseases are still in its infancy, and the studies demonstrate significant
13 clinical and methodological heterogeneity across disease categories. The immense richness and
14 diversity of the microbiota clearly illustrate that there is a need for additional methodologically
15 comparable studies utilising deep sequencing approaches in significant cohorts of subjects together
16 with functional analyses. Our hope is that following the recipe as outlined in our preceding
17 companion paper, that is Part 1, will enhance achieving this in the future and elucidate the role of
18 the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma and potentially malignant disorders of the
19 oral mucosa.
20
21
22
23

- 24 36. Vargas-Ferreira F, Nedel F, Etges A, Gomes AP, Furuse C, Tarquinio SB. Etiologic factors associated
25 with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: a brief approach.
26 *Braz Dent J.* 2012;23(5):586-90.
- 27 37. Petti S. Lifestyle risk factors for oral cancer. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):340-50.
- 28 38. Bravi F, Bosetti C, Filomeno M, Levi F, Garavello W, Galimberti S, Negri E, La Vecchia C. Foods,
29 nutrients and the risk of oral and pharyngeal cancer. *Br J Cancer.* 2013 Nov 26;109(11):2904-10.
- 30 39. Miranda J, Monteiro L, Albuquerque R, Pacheco JJ, Khan Z, Lopez-Lopez J, Warnakulasuriya S.
31 Coffee is protective against oral and pharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis.
32 *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep 1;22(5):e554-e561.
- 33 40. Conway DI, Brenner DR, McMahon AD, Macpherson LM, Agudo A, Ahrens W, et al. Estimating and
34 explaining the effect of education and income on head and neck cancer risk: INHANCE consortium
35 pooled analysis of 31 case-control studies from 27 countries. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1125-
36 39.
- 37 41. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and
38 neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol.* 2014 Jan;29(1):35-
39 48.
- 40 42. Beena VT, Chauhan I, Heera R, Rajeev R. Oral cancer in young non-habitue females: a report of four
41 cases and review of the literature. *Aust Dent J.* 2011 Sep;56(3):322-7.
- 42 43. Aittiwaraopoj A, Juengsomjit R, Kitkumthorn N, Lapthanasupkul P. Oral Potentially Malignant
43 Disorders and Squamous Cell Carcinoma at the Tongue: Clinicopathological Analysis in a Thai
44 Population. *Eur J Dent.* 2019;13(3):376-382.
- 45 44. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially
46 malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med.* 2007;36:575-580.
- 47 45. van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa: terminology,
48 classification and present concepts of management. *Oral Oncol.* 2009;45:317-323.
- 49 46. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, Bagan JV, González-Moles MA, Kerr AR, Lodi G,
50 Weber Mello F, Monteiro L, Odell EW, Ogden GR, Sloan P, Johnson NW. Oral potentially malignant
51 disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification,
52 convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Diseases* 2021

- 1 47. Lodi G, Franchini R, Warnakulasuriya S, Varoni EM, Sardella A, Kerr AR, Carrassi A, MacDonald LC,
2 Worthington HV. Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer. *Cochrane*
3 *Database Syst Rev.* 2016 Jul 29;7:CD001829.
- 4 48. Lombardi N, Sorrentino D, D'Amore F, Moneghini L, Franchini R, Sardella A. Oral erythroleukoplakia
5 on the lateral border of the tongue in a young patient. *Dental Cadmos* 2020;88(5):277-278.
- 6 49. Arduino PG, Bagan J, El-Naggar AK, Carrozzo M. Urban legends series: oral leukoplakia. *Oral*
7 *Diseases* 2013;19: 642–59.
- 8 50. Celentano A, Glurich I, Borgnakke WS, Farah CS. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic
9 biomarkers in oral leukoplakia and proliferative verrucous leukoplakia-A systematic review of
10 retrospective studies [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *Oral Dis.*
11 2020;10.1111/odi.13363. doi:10.1111/odi.13363
- 12 51. Lombardi N., D'Amore F., Elli C., Pispero A., Moneghini L., Franchini R. Gingival lesion in
13 proliferative verrucous leukoplakia. *Dental Cadmos* 2020;88(10):647-648.
14 doi:10.19256/d.cadmos.10.2020.03
- 15 52. van der Waal I. Oral leukoplakia: A diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Oral Dis.*
16 2019 Jan;25(1):348-349.
- 17 53. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral
18 dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype.
19 *Head Neck.* 2020;42(3):539-555.
- 20 54. Villa A, Celentano A, Glurich I, et al. World Workshop on Oral Medicine VII: Prognostic biomarkers
21 in oral leukoplakia: A systematic review of longitudinal studies. *Oral Dis.* 2019;25 Suppl 1(Suppl
22 1):64-78.
- 23 55. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to
24 malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;125(6):612-627. Abstract. Oral
25 potentially malignant disorders (OPMDs) have a statistically increased risk of progressing to cancer,
26 but the risk varies according to a range of patient- or lesion-related factors. It is difficult to predict
27 the risk of progression in any individual patient, and the clinician must make a judgment based on
28 assessment of each case. The most commonly encountered OPMD is leukoplakia, but others,
29 including lichen planus, oral submucous fibrosis, and erythroplakia, may also be seen. Factors
30 associated with an increased risk of malignant transformation include sex; site and type of lesion;
31 habits, such as smoking and alcohol consumption; and the presence of epithelial dysplasia on
32 histologic examination. In this review, we attempt to identify important risk factors and present a
33 simple algorithm that can be used as a guide for risk assessment at each stage of the clinical
34 evaluation of a patient.
- 35 56. González-Moles MÁ, Warnakulasuriya S, González-Ruiz I, et al. Worldwide prevalence of oral lichen
36 planus: A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Mar 7]. *Oral*
37 *Dis.* 2020;10.1111/odi.13323. doi:10.1111/odi.13323
- 38 57. Cheng YS, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper
39 of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral*
40 *Radiol.* 2016 Sep; 122(3):332-54.
- 41 58. van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen
42 planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral*
43 *Pathol Med* 2003;32:507–12.
- 44 59. Giuliani M, Troiano G, Cordaro M, et al. Rate of malignant transformation of oral lichen planus: A
45 systematic review. *Oral Dis.* 2019;25(3):693-709. Abstract Objective: The aim of this study was to
46 systematically review the literature to determine: (a) the malignant transformation rate (TR) of oral
47 lichen planus (OLP) and its risk factors; (b) whether or not oral lichenoid lesions (OLL) have a
48 different malignant TR. Materials and methods: PubMed, Scopus, and Web of Science were used as
49 search engines: only observational, full-length, English language studies were investigated. PRISMA
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1 protocol was used to evaluate and present results. PROSPERO registration code is
2 CRD42016048529. Results: Among 7,429 records screened, only 21 were included in this review.
3 Ninety-two of 6,559 patients developed oral squamous cell carcinoma, with an overall TR of 1.40%
4 (1.37% for OLP and 2.43% for OLL), an annual TR of 0.20%. Female gender, red clinical forms, and
5 tongue site seem to slightly increase the transformation risk. Conclusions: This systematic review
6 confirms that both OLP and OLL, the latter with a slightly higher TR, may be considered potentially
7 malignant disorders and suggest that erosive type, female gender and tongue site should be
8 considered as risk factors for OLP transformation. Major efforts should be done to establish strict
9 clinical and histological criteria to diagnose OLP and to perform sounder methodological
10 observational studies.
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

CONFLITTO DI INTERESSE Gli autori dichiarano di non aver alcun conflitto d'interessi.

FINANZIAMENTI ALLO STUDIO Gli autori dichiarano di non avere ricevuto nessun finanziamento per il presente studio.

CONSENSO INFORMATO Gli autori dichiarano che è stato ottenuto il consenso informato dei pazienti per la pubblicazione delle proprie fotografie cliniche.

Didascalie di tabelle e figure

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Tabella 1. Codici ICD 10 e ICD 11 relativi alle neoplasie della testa e del collo (fonte <https://icd.who.int/>)

Tabella 2. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età (6).

Tabella 3. Caratteristiche utili a valutare il rischio di cancro della bocca in un paziente con leucoplachia (modificata da 54)

Figura 1. Incidenza del cancro orale (labbra e cavo orale) nel 2018 in diverse aree geografiche (5)

Figura 2. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza (6).

Figura 3. Leucoplachia del bordo linguale

Figura 4. Eritroplachia del margine linguale

Figura 5. Eritroplachia del bordo e ventre linguale

Figura 6. Leucoplachia non omogenea del bordo e ventre linguale

Figura 7. Leucoplachia verrucosa proliferativa

Figura 8. Lichen planus reticolare

Figura 9. Lichen planus ulcerativo

Test di verifica dell'apprendimento

1
2 Secondo uno studio condotto all'Università della Sapienza di Roma, i cittadini italiani che hanno affermato
3 di conoscere l'esistenza del cancro della bocca sono
4

- 5 • due su dieci
- 6 • meno della metà
- 7 • il 75%
- 8 • quasi la totalità
- 9

10
11
12 Nella classificazione ICD10, le neoplasie maligne di labbra, cavo orale e faringe includono:
13

- 14 • neoplasie delle gengive
- 15 • neoplasie della parotide
- 16 • neoplasie delle tonsille
- 17 • tutte le risposte sono corrette
- 18
- 19
- 20
- 21
- 22

23 Il più frequente tumore maligno del cavo orale è
24

- 25 • il basalioma
- 26 • il carcinoma squamo cellulare
- 27 • il linfoma non-Hodgkin
- 28 • l'osteosarcoma
- 29
- 30
- 31
- 32

33 In quali paesi il cancro della bocca è la prima causa di morte da neoplasia tra i maschi?
34

- 35 • Australia e Nuova Zelanda
- 36 • India e Sri Lanka
- 37 • Russia e Cina
- 38 • Stati Uniti e Messico
- 39
- 40
- 41
- 42

43 In Italia, quanti maschi è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che
44 sviluppi un tumore delle vie aereo-digestive superiori?
45

- 46 • 4
- 47 • 46
- 48 • 460
- 49 • 4600
- 50
- 51
- 52
- 53

54 Qual è il tumore maligno più frequente nei maschi italiani tra i 50e i 69 anni?
55

- 56 • fegato
- 57 • polmone
- 58 • prostata
- 59 • vie aereo-digestive superiori
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

1
2 In Italia, il tumore della bocca

- 3
- 4 • colpisce più le donne degli uomini
- 5 • è più frequente al Nord che al Sud
- 6 • interessa ogni anno più di 15.000 individui
- 7 • è più frequente del tumore del colon-retto
- 8
- 9

10
11
12 La sopravvivenza a 5 anni per chi si ammala di tumore della testa e del collo in Italia

- 13 • è di poco superiore al 50%
- 14 • è inferiore a quella del pancreas
- 15 • è prossima al 90%
- 16 • è superiore a quella del melanoma
- 17
- 18
- 19
- 20

21
22 Fumare da una a tre sigarette al giorno per oltre 20 anni può aumentare il rischio di sviluppare il tumore
23 della bocca

- 24 • del 100%
- 25 • dell'1%
- 26 • fino al 50%
- 27 • non determina nessun aumento del rischio
- 28
- 29
- 30

31
32
33 L'esposizione al fumo passivo

- 34 • è un fattore di rischio per il cancro orale solo se l'esposizione è di tipo professionale
- 35 • è un fattore di rischio per il cancro orale solo tra le donne
- 36 • non è un fattore di rischio riconosciuto per il cancro orale
- 37 • se protratta per anni è associata ad un significativo aumento del rischio di cancro orale
- 38
- 39
- 40
- 41

42
43 Il consumo di alcolici

- 44 • è un fattore di rischio per il cancro orale solo se l'esposizione è ai superalcolici
- 45 • è un fattore di rischio per il cancro orale solo tra i giovani
- 46 • non è un fattore di rischio riconosciuto per il cancro orale
- 47 • se associato al fumo rappresenta un fattore di rischio particolarmente importante
- 48
- 49
- 50

51
52
53 Quanti tra i soggetti con il cancro alla bocca non sono mai stati esposti ai fattori di rischio fumo e alcool?

- 54 • il 1,5-2%, e in proporzione maggiore tra i soggetti più anziani
- 55 • il 1,5-2%, e in proporzione maggiore tra i soggetti più giovani
- 56 • il 15-20%, e in proporzione maggiore tra i soggetti più anziani
- 57 • il 15-20%, e in proporzione maggiore tra i soggetti più giovani
- 58
- 59
- 60
- 61
- 62
- 63
- 64
- 65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Quale virus del papilloma umano è maggiormente associato ai tumori della bocca?

- HPV 16
- HPV 17
- HPV 18
- HPV 61

Quale tra queste caratteristiche sembra offrire protezione dal tumore della testa e del collo?

- la calvizie
- un lavoro sedentario
- un peso sopra la media
- un'altezza sopra alla media

Quali tra quelli elencati non è un disordine potenzialmente maligno?

- lesioni orali della graft versus host disease
- leucoplachia
- lichen planus orale
- tutti queste condizioni sono disordini potenzialmente maligni

















