



**Ordine Provinciale dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri di Roma  
CAO  
COMMISSIONE PREVENZIONE ONCOLOGICA IN ODONTOIATRA**

# **QUALI STRUMENTI PER LA PREVENZIONE DEL CANCRO?**

**R. Morello - F. Alessandro - L. Rossi - A. Manieri - B. Pollifrone**

## **Componenti Commissione Prevenzione oncologica in odontoiatra**

Presidente: ***B. Pollifrone***

Delegato Presidente: ***R. Morello***

Coordinatore: ***A. Manieri***

Componenti: ***F. Alessandro, L. Rossi, M. F. Osti, V. Valentini, C. Pastore, F. Cianfriglia, M. Papi, F. M. Laguzzi, F. Restuccia, M. Gizzi, C. Rota***

Coautori e Collaboratori al testo:

***M. F. Osti, V. Valentini, C. Pastore, F. Cianfriglia, M. Papi, F. M. Laguzzi, F. Restuccia, M. Gizzi, C. Rota, C. Autino, I. Sperti***

Coordinatori scientifici del testo: ***R. Morello, F. Alessandro, L. Rossi, A. Manieri, B. Pollifrone***

2017 © Proprietà letteraria riservata  
Tutti i diritti del testo riservati

## Lettera del Presidente LILT

*Per decenni le patologie tumorali sono state considerate un vero e proprio tabù, un messaggio di sofferenza e dolore, quasi privo di speranza. E il non parlarne, il far finta di niente era il modo più semplice, anche se il più rischioso, per allontanare la paura del tumore. Ma non il cancro stesso. Oggi, l'atteggiamento psico-sociale, per fortuna, è cambiato e fondamentali passi in avanti sono stati compiuti grazie alla ricerca, alla prevenzione, alla diagnosi e alla terapia. Si è in particolare sviluppata la cultura della prevenzione e della diagnosi precoce, che si stanno sempre più diffondendo e consolidando. Attraverso la prevenzione è, infatti, possibile oggi vincere il tumore. Bastano salutarissimi comportamenti, semplici accortezze e periodici controlli clinico-strumentali. La prevenzione e la diagnosi precoce oggi guariscono oltre il 54% dei casi di cancro e siamo altresì consapevoli che intensificando le campagne di sensibilizzazione potremmo arrivare ad una guaribilità, già oggi, superiore all'80%. Tuttavia, nonostante i miglioramenti scientifici avvenuti nel tempo, il livello di guardia deve restare ancora alto sul fronte della sensibilizzazione, soprattutto nei confronti dei giovani. Questa certezza fa sì che la Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori sia sempre più attivamente impegnata sul fronte della "prevenzione". Intesa sia come prevenzione primaria (adozione di stili e comportamenti di vita salutarissimi: niente fumo – responsabile del 30% dei tumori –, corretta alimentazione, attività fisica e lotta alla cancerogenesi ambientale e professionale), sia come prevenzione secondaria (diagnosi precoce per i tumori della mammella, del collo dell'utero, del colon-retto, della prostata, del testicolo, del cavo orale e della cute). Prevenire significa vivere. Più a lungo e bene. "L'informazione corretta e l'educazione alla salute sono elementi basilari per un'efficace prevenzione".*

*Prof. Francesco Schittulli*

*Presidente Nazionale Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori*

## Prefazione

Fortunato:

“A proposito di persona a cui le cose riescono bene senza suo merito”

Le premesse per comprendere perché' siamo delle generazioni fortunate consiste nella considerazione che l'umanità sin dai primordi è stata afflitta dai famosi quattro cavalieri dell'Apocalisse che in realtà sono sintetizzabili nelle seguenti cinque problematiche:

- L'acqua
- Il Cibo
- La Termoregolazione
- La Guerra
- Le Malattie

### 1- Il Cibo

Nelle società primitive come i cacciatori raccoglitori il maggior impegno quotidiano che coinvolgeva tutto il nucleo familiare era la raccolta di cibo dai frutti spontanei della terra e la caccia

Si calcola che per mantenere una famiglia di 4 persone di cacciatori raccoglitori fossero necessari svariati ettari di terreno notevolmente variabili in funzione della collocazione geografica

Solo circa 10.000 anni fa con la scoperta dell'agricoltura nella mezzaluna fertile e con la domesticazione degli animali la disponibilità di cibo è divenuta molto più ampia consentendo alle comunità di suddividersi in classi sociali alla base delle quali vi erano gli indispensabili agricoltori

Attualmente la disponibilità di cibo è molto sperequata sul pianeta ed è talmente aumentata che nei paesi sviluppati la patologia emergente è l'obesità a cominciare da quella infantile e nel contempo altresì oltre 1.000.000 di persone sono sottoutilizzate e muoiono di inedia.

### 2. L' Acqua

L'accesso all'acqua potabile è stato per decine di migliaia di anni il maggior problema delle generazioni che ci hanno preceduto e la condizione essenziale per lo sviluppo delle prime civiltà è stata legata sempre alla possibilità di accedere facilmente all'acqua.

Oggi secondo la FAO oltre 750 milioni di persone non hanno accesso ad acque "pulite" con le conseguenze immaginabili in tema di malattie e decessi.

Si calcola che un rubinetto che perda 10 gocce al minuto comporti un spreco di 6000 litri l'anno e che per un kg di carne bovina occorrono oltre 16000 litri d'acqua.

### 3 La Termoregolazione

Per centinaia di migliaia di anni la risposta al clima troppo caldo o troppo freddo è stata una delle principali preoccupazioni dei nostri sfortunati antenati.

Si presume che l'uomo di Neanderthal si sia estinto in seguito ad una improvvisa glaciazione della area dell'Europa centrale e Asia occidentale derivante dalla enorme eruzione dei campi flegrei in Italia con la propagazione di una nube tossica e di polveri talmente duratura da oscurare il sole per anni con conseguente diminuzione drastica delle temperature

Oggi la termoregolazione di un grattacielo di medie dimensioni per il refrigeramento estivo e il riscaldamento invernale costa circa 1.500.000 dollari l'anno e consuma 10 milioni di kW/ora.

### 4-La Guerra

Sino ai soggetti nati negli anni successivi alla seconda guerra mondiale e quindi appena settanta anni fa nessuna generazione della specie umana è stata esente dalla piaga della guerra.

L'escalation è stata progressiva fino alla prima guerra mondiale con oltre 10 milioni di morti e successiva seconda guerra mondiale che è stata il più spaventoso conflitto che ha provocato il numero assoluto più alto di decessi con oltre cinquanta milioni di morti.

In ogni modo il record appartiene tuttora alle guerre mongole di Gengis Khan che nel XIII secolo provocarono oltre 40.000.000 milioni di morti corrispondenti a circa l'11 % della popolazione mondiale stimata per quell'epoca.

La seconda guerra mondiale detiene peraltro il secondo triste primato per l'impiego per la prima volta nella storia umana dell'arma assoluta atomica sulla popolazione civile tanto da far affermare ad Albert Einstein al quale fu chiesto quali armi sarebbero state usate nella terza guerra mondiale costringendolo ad affermare "non so bene con quali armi sarà combattuta la terza ma di sicuro la quarta sarà combattuta con le clave".

### 5-Le Malattie

Sicuramente le malattie sono state la peggiore piaga che ha dovuto sopportare l'Umanità sin dal peccato originale di biblica memoria.

Non abbiamo documentazioni stringenti sull'età media della popolazione fino all'epoca romana durante la quale era di 30 anni.

All'epoca della rivoluzione francese era di circa 40 anni ed all'inizio del secolo di 50 anni.

Gli ultimi dati della Organizzazione Mondiale della Sanità rilevano che l'aspettativa di vita nei paesi evoluti è di circa 84 anni per il sesso maschile e di circa 80 per il sesso femminile.

Vi sono rilevanti prove scientifiche che hanno individuato negli albori dell'Umanità assimilabili a quelli dei primati alcuni tentativi curativi definibili come Medicina Istituita come il leccamento delle ferite e la

riduzione delle fratture Inoltre vi sono intuizioni che fanno pensare ad una assistenza programmata al parto.

Successivamente è subentrata la Medicina Magico-Sacerdotale che attraverso gli stregoni e i sacerdoti tentava di mediare la guarigione con pozioni e soprattutto con l'evocazione di spiriti benigni.

Solo molto recentemente, si parla di 100.000 anni fa, sono certi i rilevamenti delle prime trapanazioni del cranio alle quali il Paziente era sopravvissuto come testimoniato dalla rigenerazione ossea circostante al foro praticato.

Successivamente sono subentrate le grandi Medicine Tradizionali -Empiriche quali la cinese l'indiana e l'egizia per arrivare ai grandi medici greci e romani le cui tecniche diagnostiche e terapeutiche hanno significativa rilevanza anche oggi e le quali comunque non hanno potuto contrastare efficacemente le grandi problematiche sanitarie dei secoli passati.

Le grandi epidemie conosciute hanno decimato la popolazione senza esclusioni sociali, economiche e geografiche ed hanno condotto a riduzioni colossali della forza lavoro con conseguenti terribili carestie.

La peste di Giustiniano del 503 dc spopolò l'Europa occidentale ed è a tutti nota la terribile peste nera del XIV secolo e quella di manzoniana memoria

Il vaiolo, il colera, la tubercolosi, il tifo, la malaria, le malattie gastroenteriche infantili hanno senza pietà sterminato intere generazioni senza alcuna possibilità di difesa sia perché non se ne conoscevano le cause sia perché non vi erano i rimedi. Durante la peste del XVII secolo a Londra il suggerimento "preventivo" era semplicemente quello di "corri, vai più lontano che puoi".

Una delle più gravi epidemia di influenza la cosiddetta "spagnola" che infuriò in Europa durante la prima guerra mondiale provocò un numero di vittime maggiore dello stesso conflitto.

Le grandi svolte si sono avverate solo con le vaccinazioni e l'impiego degli antibiotici ed in particolare della penicillina che peraltro dopo la scoperta da parte di Alexander Fleming nel 1928 solo nel periodo successivo alla seconda guerra mondiale divenne disponibile su larga scala.

Ed è proprio negli anni che dal primo Novecento giungono fino ai nostri giorni che si è verificata la più imponente inversione di tendenza nella genesi delle malattie al punto che si è passati dalle malattie cosiddette Trasmissibili alle attuali malattie Non Trasmissibili: le cause di morte fino agli inizi del Novecento sono oggi ridotte solo allo 0,8% di quelle attuali.

Ma la Medicina non si è mai evoluta in tutta la storia umana quanto quella attuale che ha iniziato una meravigliosa avventura soprattutto dalla fatidica data del 15 aprile 1953 con la fondamentale scoperta di Watson e Crick della doppia elica del DNA. Da questo momento siamo approdati oggi alla Medicina Genetica e ai primi tentativi addirittura di Medicina Predittiva da quando è possibile con tempi e costi accettabili sequenziare il genoma di qualsiasi individuo non dimenticando che il primo sequenziamento di un genoma umano è durato tredici anni e con un investimento di 3 miliardi di dollari. Attualmente si prevede che con un semplice test acquistabile in farmacia ad un costo di circa 100 dollari sia possibile venire a conoscenza in pochi giorni del nostro destino genetico. Quindi rispetto ai nostri antenati abbiamo la Medicina più evoluta che spazia dalla individuazione delle cause di malattia fino alle più avanzate possibilità di terapia e oggi addirittura ad una Medicina in grado di predire il nostro futuro genetico. Questi straordinari eventi non si erano mai verificati nella storia dell'umanità che si trova oggi

ad affrontare i due grandi killer dell'epoca contemporanea che sono le malattie cardiovascolari e le neoplasie maligne.

Tutte queste considerazioni dovrebbero indurci a pensare che la nostra specie sta vivendo.

Un'era straordinaria con la scomparsa di un gran numero di malattie che hanno sterminato intere generazioni che non avevano avuto alcuna possibilità di difendersi mentre la Medicina di oggi è pressoché' onnipotente ed ha raddoppiato dall'inizio del secolo la nostra aspettativa di vita. In realtà gli spettacolari risultati della ricerca che hanno praticamente eliminato le cause di morte dei primi del novecento hanno avuto un effetto paradossale. Il passaggio epocale dalle malattie trasmissibili alle malattie non trasmissibili ha prodotto come principale effetto l'estremo prolungamento della aspettativa di vita che a sua volta ha condotto al progressivo invecchiamento della popolazione. Di conseguenza l'effetto finale è stata la comparsa di nuove cause di malattia che inevitabilmente conducono alla morte degli individui: i due "big killers" del nostro secolo che sono le malattie cardiovascolari e le neoplasie maligne ai quali si devono aggiungere come malattie emergenti le neurodegenerative (Alzheimer, Parkinson).

Quindi inizia a delinearsi il titolo provocatorio Siamo una generazione fortunata in quanto nella storia del pianeta siamo la prima generazione che non soffre e non ha sofferto la fame, che non ha problemi con l'acqua sia per consumi alimentari sia per gli impieghi agroalimentari, non abbiamo problemi per il caldo e per il freddo, non abbiamo infine mai combattuto una guerra nei nostri Paesi. Per quanto concerne le malattie mai si è verificato così un felice connubio fra la possibilità di identificare le cause, di aver eradicato terribili virus quali quello del vaiolo e di avere a disposizione eccezionali forme di diagnostica e terapia quali non si erano mai viste e sperimentate.

Tutto questo eccezionale convergere di fattori positivi hanno provocato due fenomeni eccezionali quali il progressivo aumento della popolazione e l'invecchiamento di essa con l'aspettativa di vita che supera ormai gli 80 anni contro i 50 dell'inizio del secolo e inoltre il dato sorprendente che oggi le malattie dell'inizio del secolo( in particolare le malattie infettive) costituiscono solo lo 0,8% di quelle attuali: A questo punto inizia a delinearsi lo scenario nel quale ci ha condotto la Medicina Moderna con il passaggio graduale da un panorama in cui prevalevano di gran lunga le cosiddette malattie trasmissibili a quelle attuali definite malattie non trasmissibili in particolare identificabili nelle patologie cardiovascolari, le neoplasie maligne e le malattie neurodegenerative. È indispensabile riflettere su questa svolta epocale in quanto mentre le prime erano da considerarsi come malattie sociali trasmesse attraverso il contatto fisico fra gli individui le patologie odierne sono invece del tutto personali in gran parte ascrivibili ai comportamenti personali ai cosiddetti stili di vita e all'ambiente che ci circonda del quale siamo diretti responsabili.

## **I tumori maligni**

Per cancro, tumore, malattia neoplastica si intende un insieme di circa 200 malattie caratterizzate dalla crescita cellulare incontrollata, svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo, e identificate come tali dalla Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia (ICD-O)

Secondo l'enciclopedia Treccani "la letteratura riferibile all'era paleontologica riporta due tumori ossei riscontrati in dinosauri cretacei e un sarcoma osseo in un orso delle caverne risalente al Pleistocene. Si ha menzione del cancro nell'uomo attraverso le mummie egizie di circa 5000 anni fa: i casi meglio

documentati riguardano tre osteosarcomi e tre carcinomi nasofaringei. Anche nelle mummie degli Incas precolombiani del Perù risalenti a circa 2400 anni fa è stata evidenziata questa malattia. I casi riportati includono osteosarcomi e melanomi maligni disseminati alle ossa, dove la lesione metastatica osteolitica era chiaramente visibile ai raggi X del cranio".

La nascita dell'oncologia ha origini antiche ed il primo scritto riguardante un caso di tumore risale alla medicina egizia, nell'antico papiro di Kahun (1850 a.C.) infatti è presentata la descrizione di un cancro dell'utero, mentre un altro documento, il papiro di Ebers (1550 a.C.) tratta della condizione di non curabilità di tale patologia.

E' necessario aspettare migliaia di anni per reperire i primi tentativi di individuare le cause del "male" infatti è soltanto nel 1.700 che si documentano i primi tentativi di identificare le cause dei tumori.

Vedi Tabella

---

1700 RAMAZZINI	CANCRO DELLA MAMMELLA E NUBILI
1761 HILL	INALAZIONE DEL TABACCO E CANCRO NASALE
1775 PERCIVAL E POTT	TUMORI SCROTALI NEGLI SPAZZACAMINI
1842 RIGONI	CANCRO DELL'UTERO NUBILI-SPOSATE
1879 HARTING	TUMORI POLMONARI NEI MINATORI
1895 ROHEN	TUMORI VESCICALI LAVORATORI DELL'ANILINA

---

È noto da molto decenni che i tumori sono in larga parte prevenibili con azioni individuali e collettive, un fatto ufficialmente riconosciuto per la prima volta nel 1964 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità ma si deve agli epidemiologi Doll e Peto nel 1980 la prima inconfutabile dimostrazione della correlazione fra fumo e tumori polmonari e si può affermare che da quegli anni è iniziata la cultura della prevenzione propriamente detta. E' iniziata proprio allora la grande avventura della prevenzione allorché si sono iniziate a focalizzare le cause dei tumori maligni umani con la identificazione progressiva dei principali fattori di rischio. Tali fattori a tutt'oggi sono noti per la maggior parte dei tumori e sono identificabili chiaramente nei cosiddetti stili di vita. Il fenomeno è divenuto così ampio e grave che si evidenzia da alcuni dati internazionali diffusi dalla WHO (World Health Organization) che stimano l'aumento per decessi per neoplasie maligne negli ultimi dieci anni da 14 a 25 milioni all'anno. Numeri che spaventano quelli prospettati dall' Organizzazione Mondiale della Sanità sull'incidenza delle malattie legate al cancro, di qui a 20 anni' incidenza dovrebbe aumentare del 70%, secondo le stime degli esperti. Le ultime statistiche mondiali riferiscono 17,5 milioni di nuovi casi e 8,7 milioni di morti nel 2015. JAMA Oncology pubblica un report del Global Burden of Disease Cancer Collaboration nel quale il cancro si conferma la seconda causa di morte nel mondo, con un'incidenza in forte aumento nel corso degli ultimi dieci anni (+33%). Un dato che conferma quanto già emerso nel corso dell'anno: i tumori potrebbero presto guadagnare il primo posto nella classifica della mortalità, scavalcando quello che finora ha rappresentato il big killer per eccellenza, le malattie cardiovascolari.

Numeri che confermano il cancro ben saldo al secondo posto nella classifica assoluta della mortalità nel mondo. Ma intanto, in alcune regioni del mondo i tumori hanno superato nelle statistiche di mortalità i big killer di sempre, le malattie cardiovascolari. Un dato che trova conferma anche nella crescita impressionante nell'incidenza dei tumori, rivelata dal report di JAMA Oncology. In appena dieci anni, quelli che vanno dal 2005 al 2015, l'incidenza di queste patologie nel mondo è aumentata del 33%. Così,

le probabilità di ammalarsi di tumore in un momento imprecisato della nostra vita della vita sono ormai di 1 su 3 per i maschi e di 1 su 4 per le femmine. Il tumore 'maschile' più rappresentato nel mondo è quello della prostata (con 1,6 milioni di casi), anche se il *big killer* tra gli uomini resta il tumore del polmone-bronchi-trachea (1,2 milioni di decessi nel 2015 e 25,9 milioni di DALYs - *disability-adjusted life-years*). Per le donne il tumore della mammella nel 2015 si è confermato il tumore con la maggior incidenza (2,4 milioni di casi) e anche quello con la maggiore mortalità (523.000 decessi nel 2015 e 15,1 milioni di DALYs).

Non diversa è la situazione nel nostro Paese nel quale nel 2016 si è assistito ad un incidenza di oltre 365.000 nuovi casi che corrispondono a 1000 casi al giorno.

## Tabella

### I numeri del cancro in Italia DATI GENERALI

Sede	Sesso	Maschile	Femminile
Vie aerodigestive superiori		7.000	2.200
Esofago		1.300	600
Stomaco		8.200	5.500
Colon-retto		29.100	19.800
Fegato		8.500	3.800
Colecisti e vie biliari		2.200	2.500
Pancreas		5.900	6.600
Polmone		29.400	11.700
Oso		300	300
Cute (melanomi)		5.900	5.400
Mesotelioma		1.400	500
Sarcoma di Kaposi		600	300
Tessuti molli		1.100	900
Mammella		300	47.900
Utero (cervice)			2.100
Utero (corpo)			8.200
Ovaio			4.800
Prostata		35.200	
Testicolo		2.300	
Rene, vie urinarie		8.300	6.800

Vescica	21.100	4.900
Sistema nervoso centrale	3.200	2.500
Tiroide	4.100	11.300
Linfoma di Hodgkin	1.300	1.100
Linfoma non-Hodgkin	7.000	6.000
Mieloma	2.900	2.400
Leucemie	4.800	3.500
Tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute)	194.400	168.90

Fonte Associazione Italiana Oncologia Medica 2015

-----

Constatando con preoccupazione questi enormi numeri è lecito chiedersi quali strategie adottare per arginare il fenomeno: Le riflessioni che abbiamo suesposte ci fanno intuire che la grande novità degli ultimi trent'anni è stata la progressiva identificazione della eziopatogenesi di molti tumori umani: il fatto di conoscere le cause conduce alla ovvia conclusione che dovrebbe essere agevole non incappare in questa gravissima patologia. In realtà molti studi concordano nell'affermare che se fossero applicate con molta coerenza le regole della prevenzione si potrebbero evitare dal 30% al 70% delle neoplasie umane. Se si eliminasse il fumo di tabacco, l'eccesso di alcool, le diete erranee e la scarsa attività fisica si potrebbero eradicare fino al 50% dei tumori incidenti nei nostri Paesi. Le proiezioni economiche sulla disponibilità di risorse finanziarie da destinarsi alla diagnosi e terapia delle neoplasie maligne senza porre un freno all'aumento della morbilità dimostrano che nessun sistema sanitario pubblico sarà in grado di garantire una assistenza efficace.

E' naturale quindi concludere che diviene essenziale invertire la tendenza attivando con decisione tutte le procedure per arrivare ad una reale applicazione dei corretti comportamenti di Prevenzione Primaria che risultano essere oggi: questo aspetto è divenuto negli ultimi anni così rilevante che il più grande progetto mondiale di prevenzione attivato nel 1985 denominato Europa contro il Cancro ha pubblicato un vero e proprio Codice di comportamento che negli anni ha subito una continua evoluzione fino alla più recente edizione del 2014 che è utile in questa sede ricordare:

-----

#### Nuovo Codice Europeo contro il cancro

- 1 NON FUMATE- NON USATE ALCUN TIPO DI TABACCO
- 2 NON CONSENTITE CHE SI FUMI IN CASA VOSTRA SOSTENETE LE MISURE CONTRO IL FUMO NEL VOSTRO AMBIENTE DI LAVORO
- 3 IMPEGNATEVI A MANTENERE UN PESO CORPOREO SANO
- 4 FATE QUOTIDIANAMENTE ESERCIZIO FISICO LIMITATE IL TEMPO CHE TRASCORRETE SEDUTI

- 5 MANTENETE UNA DIETA SANA  
CONSUMATE ABBONDANTEMENTE CEREALI INTEGRALI, LEGUMI, VERDURE E FRUTTA  
LIMITATE I CIBI MOLTO CALORICI (RICCHI DI ZUCCHERO E GRASSI) EVITATE LE  
BEVANDE ZUCCHERATE EVITATE LE CARNI CONSERVATE LIMITATE LE CARNI ROSSE.  
LIMITATE I CIBI RICCHI DI SALE.
  - 6 SE CONSUMATE BEVANDE ALCOLICHE, DI QUALUNQUE TIPO, LIMITATENE LA  
QUANTITÀ - PER LA PREVENZIONE DEL CANCRO È MEGLIO NON BERE ALCOOL
  - 7 EVITATE ESPOSIZIONI PROLUNGATE AL SOLE, SPECIALMENTE DA BAMBINI  
USATE PROTEZIONI SOLARI NON ESPONETEVI A LAMPADE ABBRONZANTI
  - 8 NEI LUOGHI DI LAVORO PROTEGGETEVI DA SOSTANZE CANCEROGENE RISPETTANDO  
LE REGOLE DI SICUREZZA
  - 9 CONTROLLATE SE NELLA VOSTRA ABITAZIONE C'È UN'ALTA CONCENTRAZIONE DI  
RADON E NEL CASO PROCEDETE A OPPORTUNE MODIFICHE STRUTTURALI
  - 10 PER LE DONNE, ALLATTARE AL SENO RIDUCE IL RISCHIO DI CANCRO. SE PUOI, ALLATTA  
IL TUO BAMBINO. LA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS) AUMENTA IL RISCHIO DI  
ALCUNI TIPI DI TUMORE LIMITARE L'USO DELLA TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA  
(TOS)
  - 11 FATE PARTECIPARE I VOSTRI BAMBINI AI PROGRAMMI DI VACCINAZIONE PER  
L'EPATITE B, PER I NEONATI, PER IL PAPPILLOMA VIRUS (HPV), PER LE RAGAZZE
  - 12 PARTECIPATE AI PROGRAMMI ORGANIZZATI DI DIAGNOSI PRECOCE PER  
TUMORI DELL'INTESTINO  
TUMORI DELLA MAMMELLA  
TUMORI DELLA CERVICE UTERINA
- 

### Conclusioni

Una lettura attenta e meditata del Codice ci dimostra una incontrovertibile verità e cioè che la Prevenzione Primaria e la Prevenzione secondaria sono i pilastri della strategia per arrestare la vera e propria "epidemia" che colpirà i Paesi civilizzati nei prossimi anni. E' certamente difficile contrastare le pulsioni che ci spingono a violare deliberatamente le regole stringenti del codice quando l'offerta di cibo, di tabacco, le abitudini di vita nelle nostre città e le difficoltà oggettive di condurre una vita sana ed equilibrata ci spingono ogni giorno in direzione opposta. Resta il fatto incontrovertibile che per la prima volta nella storia umana le malattie che ci conducono alla malattia e alla morte sono ben conosciute e per la prima volta nella storia inoltre dipende in larga parte dalla nostra volontà individuale e sociale attenuare o addirittura sradicare i nostri grandi killer di oggi.

Quindi appare ora finalmente chiaro perché' siamo una generazione fortunata in quanto la Medicina Moderna ci offre tutti gli strumenti per opporsi al fatto di ammalarsi e morire e dipende molto dalla nostra volontà invertire la tendenza. La realtà sembra però fornire tutt'altra versione e tutto ciò può essere imputabile ad un solo fattore imponderabile e cioè la stupidità: siamo forse fortunati ma stupidi? In nostro aiuto viene il più grande genio di tutti i tempi Albert Einstein il quale asseriva " Due cose sono infinite: l'Universo e la Stupidità umana... sull'Universo nutro però alcuni dubbi".

## La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori – Sezione Provinciale di Roma

La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori (LILT) - Sezione Provinciale di Roma fondata nel 1925 opera senza fini di lucro sul territorio di Roma e provincia per diffondere la cultura della prevenzione oncologica attraverso campagne di informazione e sensibilizzazione del cittadino, programmi di educazione alla salute nelle scuole di ogni ordine e grado e progetti di diagnosi precoce delle principali neoplasie.

L'Associazione, riconosciuta dalla Regione Lazio come Associazione di Promozione Sociale, fa parte di un Ente Pubblico su base associativa che opera sotto l'Alto Patronato del Presidente della Repubblica. Obiettivo primario della LILT è la **Prevenzione** e la promozione dei corretti stili di vita. Prevenzione che si sviluppa a 360 gradi, diventando anche prevenzione del disagio legato alla malattia e quindi assistenza in tutti i bisogni che emergono in favore di un'attenzione alla qualità di vita del malato.

### Le attività della LILT di Roma

La LILT è da sempre impegnata a diffondere la corretta informazione, promuovere l'educazione alla salute attraverso la realizzazione di campagne di sensibilizzazione a livello nazionale e di eventi a diffusione regionale e provinciale, attività specifiche di intervento come incontri nelle scuole e nei luoghi di lavoro, convegni, seminari e diffusione di materiale didattico-informativo ed azione di lotta al tabagismo strutturata con percorsi per smettere di fumare e campagne informative. In particolare la LILT di Roma ha individuato 6 macro-obiettivi per combattere i tumori.



*La prevenzione non ha età. Prevenire è vivere.*

### EDUCAZIONE ALIMENTARE



L'importanza del cibo e della nostra alimentazione era già ben chiara ai sapienti dall'antichità, non a caso Ippocrate disse: "Fa che il cibo sia la tua medicina e che la medicina sia il tuo cibo". La maggior parte delle patologie non trasmissibili è suscettibile al tipo di alimentazione che sosteniamo, per cui agire in anticipo tramite la prevenzione è un modo per ridurre i fattori ambientali predisponenti tali patologie.

Il modello più idoneo da seguire è quello dell'alimentazione bilanciata, in quanto non esistono cibi miracolosi, ma solamente cibi che possono favorire il benessere. Inoltre bisogna ricordare che una sana e bilanciata alimentazione non è niente senza un altrettanto corretto e attivo stile di vita.

La LILT di Roma promuove corsi di educazione in sede e nelle aziende e offre consulenze individuali volte a:

analizzare i parametri antropometrici e impedenziometrici; creazione di un diario alimentare per comprendere e poter eventualmente correggere le abitudini del paziente, quindi impostare un percorso di ri-educazione alimentare; valutare i fabbisogni nutritivi ed energetici; elaborare i profili nutrizionali al fine di produrre un miglioramento del benessere, quale orientamento nutrizionale finalizzato al miglioramento dello stato di salute; il tutto affiancato al supporto motivazionale per il raggiungimento degli obiettivi.

### **DIAGNOSI PRECOCE**

La prevenzione è oggi l'arma più potente che abbiamo contro il cancro.

La prevenzione secondaria mira ad ottenere la diagnosi precoce del tumore. Visite mediche e esami strumentali possono identificare lesioni tumorali allo stadio iniziale, aumentando notevolmente la possibilità di guarigione e di cure sempre meno aggressive.

Presso il Centro Prevenzione di via Nomentana 303 la cittadinanza ha la possibilità di usufruire dei servizi di diagnosi precoce come visite ginecologiche, al seno, alla cute, al cavo orale, alla prostata, al colon-retto ed esami diagnostici quali ecografie, Pap-test, HPV test, tamponi vaginali, epiluminescenza digitale e fibrolaringoscopie. Inoltre, per integrare e completare l'offerta, la LILT di Roma ha sviluppato convenzioni specialistiche presso strutture ospedaliere e cliniche private.



### **SMETTERE DI FUMARE**

È indispensabile per i giovani non iniziare a fumare e per gli adulti fumatori smettere prima possibile. La Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori di Roma organizza percorsi per smettere di fumare con lo scopo stimolare processi decisionali nella persona, in modo da renderla consapevole, contribuendo al benessere psico-fisico e all'acquisizione di corretti stili di vita.

CORSI PER SMETTERE DI FUMARE

**dai, spegnila**

IN ITALIA FUMA IL 27% DEGLI UOMINI E IL 17% DELLE DONNE



La metodologia utilizzata dalla LILT è di tipo psico-comportamentale, non prevede l'impiego di elementi esterni o di medicinali, ma è basata su incontri individuali o di gruppo condotti da esperti presso i Centri Antifumo.

Nel dialogo tra Counselor e Fumatore vengono facilitati processi decisionali e chiarificatori e proposte attività in grado di stimolare la capacità di scelta. Il Counselor agisce utilizzando le personali risorse del Fumatore che vengono stimolate e condotte attraverso una metodologia di lavoro di tipo relazionale. L'operatore elicerà sensazioni, sentimenti, immagini, pensieri del fumatore che emergono prima, durante e dopo l'atto del fumare.

ATTIVITA' NELLE SCUOLE

La LILT di Roma fa parte della Rete di Eccellenza nazionale LILT per la Promozione della Salute.



I progetti LILT considerano il tema della Educazione alla Salute per la Promozione del Benessere psicofisico.

Liberi di Scegliere è un programma di prevenzione dell'abitudine al fumo per i ragazzi della Scuola Secondaria di primo grado e di secondo grado.

Le finalità del progetto sono:

- Accrescere le capacità di decisione dei giovani attraverso la consapevolezza non solo dei rischi connessi a questa abitudine, ma soprattutto della dipendenza che si stabilisce fra fumatori e sigaretta.
- Rendere gli insegnanti competenti riguardo alle relazioni tra i diversi aspetti di educazione sanitaria: "Educare per orientare e orientare per imparare a scegliere".

L'argomento principale trattato nella guida non è costituito dagli effetti del fumo sulla salute, ma è costituito dalle pressioni sociali che spingono a iniziare a fumare, individuabili nel gruppo di coetanei, nei modelli familiari e nell'offerta sociale (informazione, pubblicità).

L'obiettivo formativo finale è quello di aiutare i ragazzi a sviluppare comportamenti adeguati per resistere alle influenze, per saper essere non fumatori e per stimolare, infine, gli altri ragazzi a non fumare.

### **COUNSELING ONCOLOGICO**

Il progetto nasce come possibilità di promozione del benessere psicofisico individuale e collettivo. Lo Sportello di Ascolto della LILT di Roma offre a tutte le persone l'opportunità di usufruire, in base alle diverse esigenze, del supporto di Counselor Filosofico o di uno Psicologo.



La relazione di aiuto, consentirà di:

- Sciogliere situazioni complesse da cui non sappiamo come uscire, imparando così a gestire meglio i conflitti e a prendere coscientemente decisioni per la propria vita;
- Affrontare problematiche dolorose, sfide che la vita inevitabilmente ci propone;
- Riscoprire le proprie risorse e i propri bisogni, imparando ad ascoltare se stessi;
- Riscoprire il positivo che c'è in ognuno di noi;
- Prendersi cura di sé e degli altri.

### **ESTETICA ONCOLOGICA**

Il corso di Estetica Oncologica realizzato in collaborazione con la Scuola di Estetica Dr. Gimò fornisce le conoscenze teoriche e pratiche necessarie per effettuare trattamenti di benessere e di bellezza su persone in terapia oncologica, ad ogni stadio della malattia.



## **In cosa consiste la Prevenzione Oncologica: guida agli screening LILT ROMA**

### **PREVENZIONE ONCOLOGICA**

La patologia oncologica, ad oggi, interessa purtroppo un gran numero di persone e le rispettive famiglie. Le terapie progrediscono ma ancor maggiore attenzione deve essere riservata alla prevenzione. In ogni fase del processo medico di diagnosi e cura, di fondamentale importanza è la visita clinica.

La diagnostica strumentale ed ematochimica ad oggi offre grande ausilio al clinico che approccia il paziente, ma da sola non può essere esaustiva. Visitare il paziente, raccogliere una anamnesi accurata, osservarlo nelle movenze e nell'atteggiamento corporeo, sono pratiche fondamentali per la raccolta di informazioni insostituibili.

Ciò è tanto vero sia in prevenzione che in malattia conclamata. Il paziente in fase avanzata di malattia è esposto poi a tutta una serie di problematiche che attraverso il dialogo e la visita, si possono scorgere in tempo utile.

Un esempio evidente può essere il prurito cutaneo che precede ed accompagna un innalzamento della bilirubina nel sangue prima che divenga un problema clinico, oppure l'arrossamento iniziale della cute nella sindrome mano-piede, legata alla somministrazione di taluni agenti chemioterapici antiblastici.

In sostanza prevenire è meglio che curare ed anche quando si cura un rapporto più stretto con il curante è indispensabile.

Cosa puoi fare da solo/a? Seguire le regole quotidiane della salute:

- Non fumare;
- Non fare abuso di alcol;
- Svolgere regolare attività fisica;
- Seguire una sana alimentazione.

*“La prevenzione è oggi l'arma più potente che abbiamo contro il cancro. Sotto la supervisione dell'oncologo è possibile effettuare il check-up oncologico preventivo:*

- *Esami ematochimici (incluso PSA per lo screening della prostata negli uomini);*
- *Rx del torace in due proiezioni;*
- *Ecografia dell'addome completo;*
- *Gastroscopia e colonscopia in anestesia;*
- *Pap test (per lo screening dei tumori ginecologici nelle donne);*
- *Visita senologica (per lo screening del tumore del seno)”.*

*(Dott. Carlo Pastore, Oncologo LILT ROMA)*

## **SCREENING DEL CAVO ORALE (STOMATOLOGIA ONCOLOGICA)**

Complessivamente i tumori orofaringei rappresentano il 5% dei tumori nell'uomo e l'1% nella donna. In quest'ultima, tuttavia, l'incidenza del tumore in questione è lentamente ma progressivamente aumentata a causa del maggior consumo di tabacco verificatosi nell'ultimo ventennio. Annualmente, in Italia, si registrano circa 8.000 nuovi casi e circa 3.000 decessi (1 ogni 3 ore).

I fattori di rischio principali sono:

- **L'età:** con il tempo, la mucosa perde alcune proprietà difensive nei confronti degli stimoli ambientali nocivi e di conseguenza l'età è di per sé un fattore di rischio, con una maggior incidenza per tale forma tumorale fra i 50 e 70 anni;
- **Consumo di tabacco:** esso rappresenta il principale fattore di rischio per il tumore della bocca. Più di 4000 sono le sostanze presenti nel tabacco e derivanti dalla sua combustione. Molte sono tossiche e irritanti, più di 50 sono cancerogene. Oltre a ciò va considerato il danno fisico sulle mucose della bocca causato dall'elevata temperatura del fumo di sigaretta;
- **Abuso di Alcol:** esso agisce con un doppio meccanismo. Da un lato facilita la solubilizzazione nella saliva delle sostanze cancerogene contenute nel tabacco, dall'altro, provocando danno al fegato, potrebbe diminuire anche la potente capacità detossificante di quest'organo (alcol e tabacco, in tutte le sue forme, potenziano a vicenda i loro effetti lesivi sulla mucosa orale);
- **Scarsa igiene orale:** se al fumo ed all'alcol aggiungiamo la scarsa igiene orale, con la presenza di placca batterica cronica, la presenza di denti scheggiati, protesi non controllate da molti anni, capsule con bordi taglienti, sarà ben facile comprendere che la nostra bocca possa ammalarsi;

Le regole per una bocca sana

- Non fumare
- Non bere eccessive quantità di bevande alcoliche
- Mangiare frutta e verdura
- Non trascurare l'igiene orale
- Fare una visita dal dentista almeno una volta l'anno per controllare denti, gengive, mucose e protesi dentarie

*“Sottoporsi ad una visita di controllo anche nel caso di lesioni apparentemente innocue e non fastidiose, ma che possono nascondere una lesione precancerosa. L'evidenza clinica di una alterazione visibile della mucosa orale di aspetto biancastro o, ancor peggio, di aspetto rossastro anche se non dolente e non sanguinante, deve mettere in allarme ed indurre a recarsi quanto prima da uno Specialista. Ogni lesione della bocca che non guarisca spontaneamente nell'arco di 15 giorni deve essere controllata e biopsiata!” (Dott. Roberto Morello, Presidente LILT ROMA)*

La Stomatologia Oncologica prevede la Prevenzione e la diagnosi precoce delle lesioni Precancerose (Preneoplastiche) della bocca e della cavità orale. I tumori della bocca possono essere prevenuti con delle visite periodiche (almeno una volta l'anno) che prevedono l'ispezione del cavo orale (orofaringoscopia).

L'ambulatorio della LILT di Roma è referente dell'ANDI (Associazione nazionale dentisti italiani) per le patologie preneoplastiche e neoplastiche legate al cavo orale (labbra, lingua, guance, palato e gengive).

La presenza di lesioni della bocca e del cavo orale sarà tempestivamente trattata con asportazione Laser ed esame istologico.

## **SCREENING DELLE PAROTIDI, GHIANDOLE SALIVARI, COLLO E TIROIDE**

Le ghiandole salivari sono sede di patologie infiammatorie e neoplastiche; le più comuni sono i calcoli, gli adenomi pleomorfi, i cisto adenolinfomi salivari. Le ghiandole salivari comprendono le parotidi, le sottomandibolari e numerosissime ghiandole presenti sulla mucosa delle labbra e del palato.

Nel collo, invece, possiamo trovare la presenza di linfoghiandole che si ingrandiscono per fenomeni infiammatori o neoplastici e neoformazioni cistiche laterocervicali congenite.

Nella regione mediana del collo troviamo la ghiandola tiroide spesso sede di noduli funzionali e neoplastici.

I tumori della ghiandola parotide, adenomi pleomorfi e cisto adenolinfomi sono sempre in maggior aumento e pur benigni possono degenerare in carcinomi maligni.

L'idratazione è fondamentale perché favorisce la parte liquida della saliva ed evita la formazione di calcoli salivari presenti soprattutto in diete ricche di calcio e formaggio.

L'ispezione e l'autopalpazione sono importanti perché possono evidenziare la presenza di eventuali neoformazioni nelle guance e nel collo. L'autoesame consiste nell'osservazione allo specchio del viso e del collo e nella loro palpazione. Se non sapete come praticare tutto ciò non esitate a chiedere al vostro medico. Il fine dell'autoesame non è la diagnosi ma la conoscenza del proprio corpo, delle caratteristiche della propria anatomia e l'individuazione di eventuali cambiamenti verificatisi nel tempo o persistenti (noduli, tumefazioni), da comunicare immediatamente allo specialista.

Per la tiroide è fondamentale rivolgersi allo specialista in caso di tachicardia, insonnia, tremore delle mani e difficoltà nella deglutizione.

*“La comparsa di un nodulo o di una tumefazione sono segni d'allarme che non vanno mai sottovalutati e richiedono l'immediata visita dello Specialista.” (Dott. Roberto Morello, Presidente LILT ROMA)*

Per lo studio delle patologie tiroidee, a partire dai 35 anni è consigliabile una visita con la palpazione ed eventuali esami ematoclinici, ed in caso di sospetto diagnostico un approfondimento ecografico.

La visita comprende l'ispezione e la palpazione ed eventualmente l'esecuzione di una ecografia per effettuare una diagnosi clinico strumentale di I livello ed indirizzare ad una eventuale esecuzione di risonanza magnetica e/o esame citologico con agoaspirato.

## **SCREENING DERMATOLOGICO**

Il melanoma è il più aggressivo dei tumori della pelle. Tumori anche di piccole dimensioni, infatti, possono avere un decorso molto grave. L'incidenza, che è in progressivo aumento in tutto il mondo negli ultimi decenni, viene imputata in parte alla crescente, eccessiva esposizione al sole. In Italia l'incidenza è tendenzialmente maggiore nelle donne ed è più frequente al Nord. Nella graduatoria per mortalità da tumore, il melanoma è attualmente 13° con 2 casi ogni 100.000 abitanti/anno per le donne e 2,8 per i maschi.

Il melanoma continua pertanto ad essere, per la bassa sopravvivenza in stadi avanzati, un problema di sanità pubblica a cui contribuisce anche l'invecchiamento progressivo della popolazione.

Il melanoma nasce dalla trasformazione tumorale di quelle cellule della cute, i melanociti, che normalmente sono deputate alla difesa della pelle dai raggi UV mediante la produzione del pigmento cutaneo (la melanina) sotto lo stimolo della luce solare. A riguardo sono stati identificati 5 tipologie (fenotipi) di individui con differente sensibilità agli effetti nocivi delle radiazioni solari.

Le cause dell'insorgenza del melanoma non sono state ancora identificate, ma al suo sviluppo concorrono sicuramente fattori genetico-familiari e ambientali.

#### FATTORI GENETICO-FAMILIARI

- Familiarità per melanoma (8-10% dei casi: è associata a mutazioni di alcuni geni che regolano la crescita cellulare)
- Precedente melanoma
- Appartenenza al fenotipo I e II (difficoltà ad abbronzarsi e facili scottature solari)
- Presenza di molti nevi (nei) (>50)
- Presenza di nevi atipici

#### FATTORI AMBIENTALI

Il più importante fattore di rischio causale per la popolazione di pelle bianca è la scottatura da eccessiva esposizione solare. La gran parte dei melanomi è correlata con l'esposizione intermittente alle radiazioni UV, soprattutto in età infantile.

Occorre ricordare che l'intensità dell'irradiazione solare non è costante, ma aumenta:

- Tra le ore 11-16, quando si concentra il 95% di tutta l'irradiazione
- Con la stagione: in estate nel nostro emisfero
- Con l'altitudine (+4% ogni 300 metri)
- Con la latitudine (vacanze in Paesi vicini all'equatore)
- In vicinanza di superfici riflettenti: lago-mare +10%; sabbia +10-25%; neve +80%.

Altri fattori di rischio sono rappresentati dalle radiazioni ionizzanti e da alcuni composti chimici (arsenico, catrame e oli minerali) a cui si può essere esposti per motivi lavorativi.

#### MESSAGGI DI PREVENZIONE PRIMARIA

- Evitare le ustioni solari soprattutto in giovane età e in soggetti con pelle chiara (fenotipo I e II) e con molti nevi.
- Utilizzare ombrelloni, teli, copricapo e indumenti.
- Evitare di esporsi nelle ore centrali della giornata: dalle 11:00 alle 16:00.
- Evitare l'uso di essenze e profumi prima dell'esposizione al sole, poiché possono produrre effetti secondari di allergie e scottature a seguito dell'azione dei raggi UV.
- Utilizzare creme e schermi solari adeguati al proprio fenotipo e al tempo di esposizione. Queste devono essere applicate ripetutamente e non devono indurre comunque a prolungare l'esposizione solare.
- Ricordare che i dispositivi abbronzanti (lampade UV-A) rappresentano comunque un rischio in età giovanile e nei fenotipi I e II.

Il melanoma, insorgendo sulla cute, è facilmente visibile e pertanto può essere sospettato con un "autoesame della pelle". Per un corretto autoesame è necessario spogliarsi completamente ed osservare tutta la superficie cutanea, incluso il cuoio capelluto e le pieghe interdigitali e la pianta dei piedi, facendosi aiutare da un familiare o utilizzando due specchi per evidenziare le zone meno accessibili.

*"Il sintomo principale è il cambiamento nell'aspetto di un nevo o la comparsa di uno nuovo."*

*Gli aspetti morfologici da valutare sono riassunti dalla sigla ABCDE:*

*A Asimmetria—> irregolarità di forma: una metà del nevo è diversa dall'altra*

*B Bordi—> bordi irregolari, frastagliati*

*C Colore—> scuro o non uniforme con sfumature nell'ambito dello stesso nevo*

*D Dimensione—> maggiore di 6 mm di diametro*

*E Evoluzione—> elevazione, estensione, emorragia spontanea e senza traumi”*

*(Dott.ssa Cristina Rota, Dermatologo LILT ROMA)*

*“La visita dermatologica presso gli ambulatori LILT consiste in:*

*Osservazione clinica con dermatoscopio manuale dei nei e delle lesioni cutanee a rischio;*

*Acquisizione delle immagini delle stesse con epiluminescenza computerizzata;*

*Controllo periodico delle lesioni dello stesso paziente;*

*Indicazione delle modalità più corrette di trattamento.”*

*(Dott. Massimo Papi, Dermatologo LILT ROMA)*

## **SCREENING DEL SENO**

Il cancro al seno è il tumore più frequente della donna e la sua incidenza è particolarmente elevata nei Paesi occidentali ad economia più avanzata. In Italia una donna su 9 si ammala di tumore alla mammella. I tipi più frequenti di carcinoma mammario sono essenzialmente due: Carcinoma duttale e Carcinoma lobulare.

È possibile prevenire il tumore della mammella? Certo che sì!

Grazie alla prevenzione primaria e secondaria.

La prevenzione primaria ha l'obiettivo di individuare e rimuovere le cause che contribuiscono allo sviluppo del tumore (fattori di rischio: età, storia riproduttiva della donna, familiarità, predisposizione genetica, obesità, scarsa attività fisica, alcol, fumo, alimentazione scorretta). La prevenzione secondaria ha lo scopo di ottenere la diagnosi più precoce possibile. La scoperta del tumore (generalmente tramite mammografia e ecografia) nella sua fase iniziale permette cure meno aggressive e con maggiori possibilità di guarigione... la prevenzione è, oggi, l'arma vincente nella lotta al cancro del seno.

Uno strumento in più è l'autoesame che la donna può fare, ogni mese, su di sé: esso consiste nell'osservazione allo specchio delle proprie mammelle e nella loro palpazione. Se non sapete come praticare tutto ciò non esitate a chiedere al vostro medico. Il fine dell'autoesame non è la diagnosi ma la conoscenza del proprio corpo, delle caratteristiche delle proprie mammelle e l'individuazione di eventuali cambiamenti verificatisi nel tempo o persistenti, da comunicare immediatamente ad un esperto.

*La visita senologica da me effettuata consiste, in prima fase, nell'anamnesi della paziente quindi informazioni circa familiarità o meno per patologie della mammella o dell'ovaio, gravidanza ed allattamento, ultimo ciclo mestruale, interventi per patologie tumorali ed eventuali riscontri in esami precedenti di formazioni nodulari da sottoporre a nuovo controllo.*

*Poi procedo con l'esame obiettivo quindi l'ispezione e la palpazione per individuare eventuali nodularità e definirne la consistenza e la mobilità. Una volta attuata la visita la paziente viene sottoposta ad esame ecografico.*

*(Dott.ssa Claudia Bernardi, Radiologo LILT ROMA)*

*A partire dal compimento dei 20 anni è buona regola sottoporsi periodicamente (almeno una volta l'anno) ad una visita al seno dallo specialista. Nelle giovani donne fino ai 30-35 anni l'esame più indicato, insieme con la visita clinica, è l'ecografia. Oltre i 35 anni di età l'esame diagnostico strumentale da eseguire viene stabilito dallo specialista in base al tipo di seno ed ai fattori di rischio (Mammografia e Risonanza Magnetica).*

*(Dott.ssa Francesca Tavanti, Radiologo LILT ROMA)*

*La comparsa di un nodulo o tumefazione mammaria, la retrazione della pelle, arrossamenti localizzati o diffusi, la retrazione o cambiamento del capezzolo, la secrezione dal capezzolo o la comparsa di un nodulo in sede ascellare sono segni d'allarme che non vanno mai sottovalutati e richiedono l'immediata visita dello Specialista.*

*(Dott.ssa Valeria Vitale, Senologo LILT ROMA)*

### **SCREENING GINECOLOGICO (COLLO DELL'UTERO, OVAIE E TUBE, ENDOMETRIO)**

In Italia, il carcinoma del collo dell'utero è al quinto posto, per incidenza, dopo il tumore alla mammella, del colon retto, del polmone e dell'endometrio. Per ridurre al minimo l'incidenza di questo tumore, oggi, vengono diffuse le seguenti pratiche: informazione, diffusione capillare del test di screening (Pap Test), il reclutamento e l'aggiornamento continuo di operatori sanitari dedicati, fino alla recente vaccinazione verso HPV.

I Papillomavirus (HPV) sono una famiglia di virus a DNA di cui si conoscono 100 tipi e dei quali 80 infettano l'uomo. La presenza di questi virus nei cervicocarcinomi è pari al 99,7%. Perciò, risulta evidente quanto sia importante la diagnosi precoce dell'infezione da Papillomavirus.

È importante sapere che molte persone affette dal Papilloma Virus non presentano segni clinici e non hanno sintomi, quindi possono trasmettere il virus a loro insaputa!

Inoltre, bisogna sottolineare che la presenza del virus, in assenza di alterazioni cellulari citologiche e/o istologiche, costituisce solamente un fattore di rischio e non rappresenta di per sé una condizione patologica tumorale. Infatti l'infezione da HPV è largamente diffusa tra le donne, in prevalenza tra le fasce di età più giovani (15-17 anni), dove però ha più spesso (80% dei casi) un carattere transitorio e un'evoluzione favorevole (ossia la regressione spontanea dell'infezione). Quando l'infezione da HPV scompare, anche il rischio scompare.

In caso di infezione persistente da HPV, il tempo che intercorre tra l'infezione e il carcinoma può raggiungere anche i 15-20 anni. Proprio in virtù dei tempi della storia naturale di questo tumore, il Pap Test, associato alla visita ginecologica, risulta lo strumento più efficace per individuare le lesioni precancerose del collo dell'utero.

In conclusione, le strategie vincenti per prevenire il tumore del collo sono semplici e facilmente eseguibili da ogni donna:

- Curare sempre la propria igiene personale
- Evitare rapporti sessuali non protetti
- Eseguire periodicamente il Pap Test, aderendo ai programmi di screening: esame innocuo e indolore che permette l'osservazione del collo dell'utero, dal quale, con una spatola, vengono prelevate le cellule dell'esocervice e con una sorta di spazzolino quelle dell'endocervice. Le cellule, poi, vengono poste su un vetrino e studiate da personale specializzato. Il Pap Test

consente di individuare le lesioni pre-tumorali e i tumori allo stadio iniziale, ossia quando i sintomi possono essere del tutto assenti

- Effettuare controlli ginecologici regolari
- Non aspettare di avere sintomi per sottoporsi a controlli e non esitare a sottoporsi alla visita ginecologica in caso di disturbi, anche se lievi.

Il tumore delle ovaie e delle tube, più frequente dopo i 50 anni di età, non è altrettanto semplice da prevenire perché non disponiamo di esami così specifici come il Pap test. Inoltre la malattia non dà sintomi finché non è già in fase avanzata. E' pertanto importante eseguire con cadenza annuale una visita ginecologica corredata da ecografia pelvica per valutare lo stato di tube e ovaie e rivolgersi al ginecologo in caso di dolori pelvici, improvviso gonfiore addominale, perdita di peso improvvisa, perdite ematiche anomale vaginali. Recenti ricerche scientifiche suggeriscono che la pillola anticoncezionale, assunta per lunghi periodi (oltre 10 anni) può risultare protettiva, come le gravidanze e l'allattamento al seno.

Un discorso a parte meritano le donne con mutazioni nei geni BRCA 1 e 2 o in altri geni che conferiscono aumentato rischio di carcinoma ovarico (e mammario) e per le quali si configura una possibile strategia di prevenzione nella ovaro/salpingectomia, da valutare in maniera personalizzata attraverso il Counselling con lo specialista ginecologo oncologo al termine del programma riproduttivo della paziente.

Anche per la prevenzione del tumore dell'endometrio, tipico della età menopausale, saranno i sintomi a guidare un eventuale accertamento, in primis un anomalo sanguinamento vaginale. E' bene comunque eseguire una volta l'anno l'ecografia pelvica, che potrà evidenziare un ispessimento endometriale patologico (> 4 mm in menopausa, vascolarizzazione endometriale) o la presenza di polipi con possibile rischio di degenerazione o di neoformazioni uterine.

Quindi è bene ricordare che in caso di sanguinamento vaginale anomalo (spotting postcoitale, perdite ematiche fuori dal ciclo, perdite ematiche in menopausa) bisogna rivolgersi subito al ginecologo per gli accertamenti del caso.

Non dimentichiamo poi che anche per le neoplasie ginecologiche, come per tutti i tumori, risulta fondamentale la prevenzione basata su un corretto stile di vita, che comprenda l'astensione dal fumo, una sana alimentazione con dieta povera di grassi, un'adeguata attività fisica, il benessere psico-fisico con la riduzione delle potenziali fonti di stress.

*I controlli periodici sono la miglior forma di prevenzione:*

*in ginecologia le neoplasie di interesse sono i tumori dell'utero (collo e corpo), delle ovaie e della mammella.*

*Per fare prevenzione del tumore della cervice uterina bisogna eseguire un pap test ogni anno dai primi rapporti sessuali, mentre per la prevenzione dei tumori dell'utero e delle ovaie bisogna eseguire una visita ginecologica ed un ecografia transvaginale. Per quanto riguarda la mammella è importante eseguire uno studio clinico senologico ed ecografico dopo i 25 anni, mentre dopo i 40 anni mammografia ed ecografia mammaria.*

*(Dott.ssa Francesca Natale, ginecologo LILT ROMA)*

*La visita si compone di alcuni momenti fondamentali:*

*L'ispezione dei genitali esterni;*

*L'esame con lo speculum, un apposito strumento che inserito nella vagina permette di vedere chiaramente il collo dell'utero e le pareti vaginali, nonché eventuali anomalie presenti. Si procede in questa sede all'esecuzione del Pap test;*

*L'esame bimanuale, durante il quale il medico riesce a valutare dimensioni, consistenza, mobilità e posizione dell'utero e lo stato di tube e ovaie;*

*L'esame obiettivo dell'addome se si reputa necessario.*

*A questo punto verrà eseguita l'ecografia pelvica con sonda transvaginale, per visualizzare utero, ovaie e tube ed eventuali alterazioni a carico di questi organi. E' bene sapere che in caso di paziente virgo o che non può eseguire tale tipo di indagine per via transvaginale o che ha eccessivo discomfort, è possibile eseguire l'esame per via transaddominale dopo adeguato riempimento vescicale o per via transrettale.*

*Il ginecologo completa la visita effettuando l'esame del seno per valutare lo stato delle mammelle, controllare l'eventuale comparsa di noduli, anomalie, secrezione spontanea o evocata alla spremitura dei capezzoli, eventuali linfonodi aumentati di volume nei cavi ascellari. Raccomando alla paziente di eseguire mammografia e/ o ecografia mammaria di screening o in caso si rilevi qualche anomalia.*

*(Dott.ssa Cristina Donfrancesco, ginecologo LILT ROMA)*

### **SCREENING DELLA PROSTATA**

La patologia prostatica è diventata sempre più frequente. L'affinarsi delle capacità e dei mezzi diagnostici in grado di individuare precocemente i problemi e l'aumento della vita media, hanno consentito una più rapida diagnosi e terapia. Si può riscontrare in ogni età, ovviamente per motivi diversi: dalla fastidiosa infiammazione della prostata, più frequente nei giovani, all'aumento di volume della ghiandola, tipica dell'età più avanzata. Per ultimo, ma non ultimo per importanza, il tumore maligno della prostata per il quale, se diagnosticato precocemente, esistono elevate possibilità di guarigione. Altri problemi, non così rari come si pensa, sono quelli che interessano la sfera sessuale e la vita di coppia: un colloquio aperto con l'Urologo della LILT può aiutare a risolverli.

Come raccomandato per numerose altre patologie, anche nel caso delle affezioni della prostata, una costante attività fisica, la riduzione del peso corporeo e un'alimentazione equilibrata, povera di grassi e ricca di frutta e verdura (soprattutto ortaggi gialli, pomodori e peperoni dotati di proprietà antiossidanti, sostanze ricche di vitamina A, D, E e il selenio) sembrano essere utili nel ridurre il rischio di malattia.

*“La capacità di terapia della Urologia moderna consente di ridurre o risolvere gli eventi avversi alla qualità ed alla quantità della vita: si è più efficaci quanto prima si individua il problema. Conseguono l'importanza del controllo periodico delle condizioni di salute ad ogni età. Le malformazioni congenite, devono essere individuate nell'età neonatale o pediatrica, mentre nell'età giovanile, sono più frequenti il varicocele o il tumore maligno del testicolo. Dai 50 anni in avanti, la necessità del controllo della prostata e l'accertamento della sua benignità sono necessari vista l'elevata incidenza della patologia. La prevenzione consente il riscontro anche di patologie a lenta e spesso subdola evoluzione, come la neoplasia renale, che può rimanere asintomatica per molto tempo. Controllarsi salva la vita”. (Dott. Giorgio Maria Giacomini, Urologo LILT ROMA)*

### **LO SCREENING DEL COLON RETTO**

Il tumore del colon retto è il più frequente dell'intestino crasso o grosso intestino, e avviene quando le cellule del rivestimento del lume intestinale (deputate alla produzione del muco necessario per la facilitazione del transito intestinale) si trasformano in maligne. Il tumore del colon retto, in Italia, rappresenta la seconda causa di morte per neoplasia, dopo il tumore del polmone nell'uomo e quello della mammella nella donna. Ogni anno, nel nostro paese, si registrano oltre 40.000 nuovi casi, con insorgenza maggiore dopo i 40 anni e con un'analogha frequenza negli uomini e nelle donne.

*“Il tumore si origina partendo da lesioni benigne del colon o del retto, nominate polipi adenomatosi (adenomi). Il rischio di trasformazione da polipo benigno a tumore maligno dipende dai seguenti fattori:*

- *Tipo di adenoma (rischio maggiore negli adenomi villosi);*
- *Numero e dimensione dei polipi (rischio maggiore per i polipi multipli e di diametro superiore a 1 cm);*
- *Alterazioni cellulari del polipo, dette displasie.*

*È stato calcolato che, affinché un adenoma si trasformi in cancro invasivo, occorre un periodo compreso tra i 10 ai 15 anni.” (Dott. Andrea Liverani, Chirurgo gastroenterologo LILT ROMA)*

È possibile prevenire il tumore del colon retto? Sì! Tramite due modalità:

- **Prevenzione primaria:** ha lo scopo di prevenire l’insorgenza del tumore, rimuovendo, dove possibile, i fattori di rischio della malattia. Essa si pratica osservando:
  - Una dieta equilibrata ricca di frutta e fibre, a basso contenuto di grassi e povera di carni rosse;
  - Esercizio fisico costante (30 minuti dedicati per almeno 5 giorni la settimana).
- **Prevenzione secondaria o diagnosi precoce:** essa ha lo scopo di individuare precocemente la presenza del tumore e si attua partecipando ai programmi di screening ove organizzati, oppure rivolgendosi al proprio medico di fiducia che illustrerà le opzioni diagnostiche possibili, per concordare eventuali programmi individuali di prevenzione e di diagnosi precoce.

Inoltre, la scoperta di un tumore in uno stadio iniziale, comporta una cura meno aggressiva, con una probabilità più elevata di guarigione e una migliore qualità di vita.

La LILT raccomanda alle donne e agli uomini tra i 50 e i 70/74 anni, in assenza di altri fattori di rischio, di partecipare ai programmi di screening organizzati e realizzati dal Servizio Sanitario Nazionale nelle Regioni di appartenenza. Nel caso in cui non siano ancora disponibili tali programmi, si consiglia di rivolgersi al proprio medico di fiducia, che suggerirà l’età di inizio e la frequenza dei controlli periodici, concordando il test diagnostico più idoneo.

*“Per ciò che riguarda lo screening delle patologie del colon retto, l’incontro con il paziente porge particolare attenzione all’aspetto anamnestico per individuare familiarità, fattori di rischio, segni e sintomi ed eventuali patologie associate.*

*Successivamente il paziente viene sottoposto ad esame obiettivo dell’addome e ad anoscopia rigida.*

*Qualora lo si ritenesse opportuno, si invierà il paziente ad eventuale esame endoscopico.”*

*(Dott.ssa Tatiana Di Cesare, Chirurgo gastroenterologo LILT ROMA)*

## Clinica del cavo orale

### Il cavo orale

Il riconoscimento precoce delle malattie del cavo orale può costituire un contributo importantissimo per la salute dei nostri pazienti. I medici sia generici che gli specialisti in otorinolaringoiatria, chirurgia maxillo facciale e dermatologia e soprattutto gli odontoiatri e gli igienisti dentari hanno una importante ruolo professionale in quanto il 99% della popolazione è affetta prima o poi da malattie del cavo orale.

Molte malattie sono peculiari della cavità orale e molte malattie sistemiche presentano precoci manifestazioni visibili nel cavo orale. La scoperta ed identificazione precoce di malattie ed alterazioni della cavità orale costituiscono un importante ruolo nel campo della medicina generale e specialistica. Una conoscenza sulle malattie che colpiscono il cavo orale favorisce il loro riconoscimento precoce ed il loro trattamento tempestivo. Si rileva e sospetta quello che si conosce e la precocità di una diagnosi si basa proprio sulla conoscenza fornendo un contributo alla prevenzione delle malattie. I professionisti in più hanno la responsabilità di attirare l'attenzione dei pazienti.

Questo è un passaggio fondamentale in quanto il coinvolgimento diretto della popolazione permette di osservare manifestazioni in fase iniziale se la stessa popolazione sottoponendosi ad un auto controllo (auto test) si rivolge al professionista in modo tale da rilevare patologie che potrebbero beneficiare di cure che in fase precoce risultano assolutamente efficaci e risolutive mentre sottovalutate non diagnosticate e tempestivamente trattate possono evolvere in modo cronico ed irreversibile come nelle neoplasie maligne che sono caratterizzate da una progressione molto rapida se le manifestazioni neoplastiche arrivano, come troppo spesso accade, in fase molto avanzata.

Il contributo dei professionisti nella clinica del cavo orale è assolutamente rilevante quindi come council della prevenzione primaria informando per un adeguato stile di vita per ridurre l'incidenza di esordio nella popolazione di patologie orali, nel individuare precocemente iniziali patologie orali e nel trattare le stesse in modo da limitarne la evoluzione.

Sono quelli precedenti gli aspetti tipici della prevenzione che nel cavo orale rappresenta un aspetto fondamentale per la facilità nel cavo orale come nella pelle di osservare visivamente ad occhio nudo ed accorgersi immediatamente di variazioni del normale aspetto anatomico normale.

Fondamento della clinica del cavo orale come in tutta la medicina è la semeiologia ovvero lo studio atto a individuare, in un corretto esame clinico del cavo orale ovvero esatta obiettività orale e extra orale le lesioni eventualmente esistenti, correlando i sintomi anamnestici.

La clinica del cavo orale ha mediato dalla dermatologia la metodica di suddividere clinicamente le lesioni orali in base a criteri morfologici.

Le lesioni elementari sono le espressioni cliniche delle varie patologie orali, il loro riconoscimento permette di rilevare la presenza di alterazioni della mucosa orale permettendo a secondo del tipo di lesioni il sospetto di condizioni patologiche tipiche di quella lesione indirizzando il percorso utile per arrivare ad una precisa conclusione diagnostica e promuovere la corretta scelta terapeutica.

Le alterazioni morfologiche di base della mucosa orale si indicano con il termine di efflorescenze o lesioni elementari ovvero le alterazioni primordiali. Queste si possono distinguere in primarie e secondarie in relazione alle condizioni iniziali al momento del loro sviluppo. Nel caso di lesioni che insorgono su tessuto sano si parla di lesioni elementari primarie mentre le loro modificazioni costituiscono le lesioni secondarie. Le lesioni od efflorescenze primarie e secondarie sono passibili di regressione spontanea.

### **Le lesioni od efflorescenze primarie comprendono**

#### **La Macchia**

Alterazione di colore circoscritta e ben distinguibile delle aree circostanti cutanea o mucosa (depositi endogeni di melanina, sostanze estranee come i tatuaggi di amalgama, alterazioni vascolari come l'iperemia eritematosa, le raccolte extravascolari di sangue come nel caso delle petecchie, infezioni locali ad esempio nella candidosi o le condizioni pseudopatologiche come la glossite romboidale mediana)

#### **Le Papule**

Lesioni tipicamente cutanea. Può insorgere anche nel cavo orale e si manifesta come un ispessimento tra 1 mm ed 1 cm con localizzazione epiteliale (verruca), sottoepiteliale (lichen planus), e connettivale (sifilide secondaria)

#### **Le Vescicole e le Bolle**

Sono neoformazioni a contenuto liquido rilevate rispetto ai piani sottostanti. Le vescicole non superano i 5mm oltre tale misure sono bolle, hanno comparsa rapida ad altrettanto rapida trasformazione in ulcere.

Le vescicole sono tipiche del Herpes simplex o lichen bolloso, le bolle intraepiteliali o intraepidermiche del pemfigo mentre le subepidermiche o sottopiteliali sono tipiche del pemfigoide.

#### **Le Pustole**

Sono bolle a contenuto purulento come nel granuloma piogenico

### **Quelle secondarie comprendono**

#### **Le Erosioni ed abrasioni**

Sono lesioni in cui si è avuta la perdita di strati superficiali della epidermide o della mucosa che può raggiungere la membrana basale senza mai superarla.

#### **Le Ulcera e le Ragadi**

Le ulcere sono perdite di sostanza che può superare la membrana basale.

Le ragadi sono lacerazioni cutanee che si formano sugli orifizi del corpo per la loro ripetuta distensione, tipiche sono quelle periorali espressione della cheilite angolare

#### **Le Cicatrice**

Riparazione di tessuti in fase di guarigione o esiti di interventi chirurgici

#### **La Atrofia**

Processo involutivo regressivo tipico dell'invecchiamento o conseguenza di processi patologici

### **Esame clinico del cavo orale**

Sebbene la cavità orale possa essere esaminata con una varietà di approcci, un esame clinico generale dovrebbe essere seguito nel come seguente

- Esame obiettivo extra-orale: ispezione della testa e del collo; palpazione dei linfonodi cervicali e delle ghiandole salivari;
- Labbra: ispezione-palpazione della superficie interna/esterna del labbro superiore/ inferiore;
- Mucosa buccale: ispezione — palpazione della mucosa buccale e delle guance; ispezione — palpazione del dotto parotideo per stimolare la salivazione;
- Gengive e cresta alveolare: ispezione-palpazione gengivale e della cresta alveolare sui versanti facciale e linguale;
- Lingua: ispezione-palpazione delle superfici dorsale e ventrale, ispezione — palpazione dei bordi laterali in senso ante- ro-posteriore con retrazione manuale;
- Pavimento della bocca: ispezione-palpazione del pavimento della bocca, ispezione — palpazione dei dotti sottomandibolari per stimolare la salivazione;
- Palato duro: ispezione-palpazione;
- Palato molle e orofaringe: depressione della superficie dorsale della lingua e ispezione del palato molle e dell'orofaringe anteriore;
- Ghiandole salivari: palpazione della parotide, sottomandibolare, sottolinguale e delle ghiandole salivari minori (verifica del flusso salivare chiaro).

### **Le principali manifestazioni cliniche del cavo orale comprendono**

#### MUCOSE NORMALI E PSEUDOPATOLOGICHE

Ectopie, Linea alba, Ipertrofia delle papille linguali, Lingua villosa, Stomatite e lingua a carta geografica, Lingua fissurata, Lingua crenata, Varici linguali, Glossite romboidale mediana

#### INFEZIONI

Infezioni virali herpes virus Papilloma virus, Coxsackie virus, infezioni da HIV

Infezioni batteriche Granuloma piogenico, Scarlattina, Morbillo Sifilide, Tubercolosi,

Infezioni micotiche Candidosi, Actinomicosi

#### PIGMENTAZIONI

Pigmentazioni endogene Nevi, Melanosi

Pigmentazioni esogene Tatuaggi, Intossicazione da metalli pesanti piombo e mercurio bismuto

#### ULCERAZIONI

Afte (stomatite aftosa ricorrente), Morbo di Bechetet, Ulcere traumatiche, da farmaci, e da agenti psicofisici

#### MALATTIE VESCICOLO-BOLLOSE

Ereditarie Epidermolisi bollosa

Associate a difetti immunologici Pemfigoide, Pemfigo

Da altre cause Eritema multiforme

#### LESIONI POTENZIALMENTE MALIGNI

Lichen planus, Leucoplachia, Eritroplachia

TUMORI BENIGNI DEL CAVO ORALE fibromi, lipomi, angiomi, linfoangiomi, leiomiomi, mioblastomi a cellule granulari, raddomiomi, schwannomi, neurofibromi, neurinomi

#### TUMORI MALIGNI DEL CAVO ORALE

Epiteliale Carcinoma orale

Connettivali Sarcomi

Manifestazioni mucose leucemiche

#### ALTRE MANIFESTAZIONI

Amiloidosi Morbo di Rendu-Osler-Weber Sindrome di Melkersson-Rosenthal (MRS) Lesioni orali in caso di malattie ematologiche Sindrome di Sjogren

Di fronte ad una lesione primaria o secondaria o ad un quadro sintomatologico clinico è fondamentale indirizzarsi con il più corretto indirizzo diagnostico. La facilità della sede clinica rende i prelievi biologici rapidi e di certezza diagnostica

#### PRELIEVI BIOLOGICI

Possono essere diagnostici, prognostici, di controllo o follow-up:

Di fronte ad una manifestazione clinica e o ad una lesione del cavo orale bisogna porsi domande di tempo (quando eseguire un prelievo), di luogo (ovvero la sede topografica su cui eseguirlo), modalità (come eseguirlo), e se eseguirlo personalmente, ambulatorialmente o delegarlo a figure professionali specifiche e di struttura ospedalizzate.

I prelievi biologici comprendono

## **Tampone orale**

**Dove:** su lesioni a sospetto **carattere** infettivo **come:** utilizzando un Cotton Fioc con terreno di trasporto.

## **Test salivari quantitativi e/o qualitativi**

**Quando – Dove:** in caso di sensazione di secchezza delle fauci (xerostomia) o di verifica del flusso salivare (iposcialia, ascialia, scialorrea) con tests quantitativi o per la ricerca di batteri mediante tests qualitativi su campioni di saliva

**Come:** utilizzando paraffina masticabile, vaschetta graduata terreni di cultura biologici

**Ogni volta che una lesione permane nel cavo orale oltre 15 gg le raccomandazioni internazionali prevedono che bisogna effettuare un prelievo biologico eseguendo**

## **Scraping e Brushing:**

**Dove** ovvero su lesioni erosivo-bollose - Su lesioni potenzialmente "neoplastiche -Su sospette infezioni micotiche, virali

Come: lame da bisturi 15 - Courettes circolari - Abbassalingue in legno – Kit per brushing

## **Biopsia**

### **Dove**

Escissionale su lesioni benigne o sospette inferiori a 5mm

Incisionali su lesioni sospette superiori a 5mm, in caso di malattie vescicolo - bollose e infiammatorie

Su lesioni pregresse come controllo nel follow-up

### **Come**

Lama da bisturi 15

Punch (bisturi circolare) (da 4-5-6 mm di diametro)

Lama calda bisturi elettrici e Laser per biopsie escissionali su lesioni francamente benigne o tali a seguito di esame istologico

## **Agoaspirato**

Dove su masse solide poco raggiungibili, su neoformazioni ghiandolari e linfonodali

Come con siringhe da 20cc con aghi sottili

Recentemente la scoperta e la applicazione clinica della biopsia liquida denominata Sced (Solid Cancer Early Detection), effettuata su un prelievo ematico, rivoluzionerà la diagnosi precoce dei tumori con la

identificazione precoce di cellule tumorali in circolo in relazione al loro volume aumentato rispetto a quelle normali.

L'importanza di questa scoperta trova maggiore riscontro se ormai è luogo comune considerare che circa 1/3 dei tumori potrebbe essere determinato da accidentali errori di replicazione cellulare, errori, che avverrebbero casualmente per imprevisti replicativi riferibili anche a potenziali principi di evoluzione genetica ed indipendenti da fattori scatenanti, Fumo o favorenti e riconducibili a noti stili scorretti di vita. Tale metodica sembrerebbe non applicabile ai tumori della testa.

Questa situazione scatena una insicurezza maggiore nella prevenzione primaria dei tumori per la ingestibilità di eventi potenzialmente non prevedibili. L'unica certezza quindi nella prevenzione rimane la individuazione precoce incercettiva in modo particolare nella patologia tumorale in stadio iniziale, ad evoluzione prognostica più favorevole, con gli accertamenti clinico strumentali di screening. Nel cavo orale tale impostazione è ancora più importante per la facilità diagnostica preventiva in stomatologia.

## La "Precancerosi"

Il carcinoma squamoso della testa e del collo (HNSCC-Head and Neck squamous cell carcinoma), può insorgere nella cavità orale, orofaringe, laringe ed ipofaringe e rappresenta il 6° tumore per incidenza in tutto il mondo (1).

Nonostante i significativi progressi nella chirurgia e nella radioterapia nel corso degli ultimi anni, il tasso di sopravvivenza a 5 anni del carcinoma squamoso della testa e del collo è migliorato molto poco, anche a causa dell'elevata percentuale di casi di recidiva locale. Infatti anche se i margini di escissione chirurgica sono esenti da patologia, sono descritti in letteratura percentuali di recidiva del 10-30% (2,3).

Assume quindi un ruolo determinante la prevenzione e lo studio di tutti gli aspetti della "precancerosi, in quanto in gran parte dei casi, il Carcinoma orale si instaura su una precedente "lesione Precancerosa".

Il concetto di "precancerosi", fu introdotto per la prima volta nel 1805 da un comitato europeo di medici, che notò come alcune lesione benigne dopo molti anni di follow- up potevano trasformarsi in patologie maligne (4).

Il termine di "precancerosi" fu introdotto invece nel 1875 dal dott. Victor Babes, un medico romeno. Tale concetto fu poi esteso a più patologie in diversi organi, come il nevo giunzionale, lo xerodema pigmentoso, leucoplachie e papillomi della vescica e della laringe, polipi del colon e adenomi solitari della tiroide (5).

In particolar modo la "Precancerosi orale" ha una storia lunga ed interessante in quanto nel 1870, Sir James Paget, uno dei chirurghi più conosciuti in Inghilterra, si accorse che le leucocheratosi e le placche del palato o della lingua ritrovate nei fumatori di pipa, avevano un rischio aumentato di trasformarsi in cancro (6).

Successivamente furono proposte in letteratura internazionale diverse terminologie come lesione "premaligna", "preneoplastica", "neoplasia intraepiteliale", "lesione propensa al cancro" (cancer-prone) etc. generando confusione tra gli operatori sanitari e rendendo difficile lo scambio di dati tra i clinici e i ricercatori. Per questo motivo la WHO (World Health Organisation) organizzò nel 1978 un gruppo di lavoro composto da esperti internazionali di patologia orale, che presentarono la prima

classificazione delle “precancerose orali” distinte in lesioni precancerose definite come “tessuti morfologicamente alterati nei quali il cancro più facilmente si verifica rispetto alle controparti apparentemente indenni”, e in “condizioni precancerose”, considerate come “stati generalizzati associati a rischio significativamente elevato di sviluppare un cancro” (7) (fig.1.1).

**1978 Lesioni e condizioni precancerose**

**Una lesione precancerosa**  
 E' un tessuto morfologicamente alterato nel quale il cancro più facilmente si verifica rispetto alle controparti apparentemente indenni

**Una condizione precancerosa**  
 E' uno stato generalizzato associato a un significativo aumento del rischio di cancro

W.H.O. Collaborating centre for oral precancerous lesions: Definition of oral leukoplakia and related lesions: an aid to study of oral precancer: Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:518-39

Fig.1.1: la definizione di Lesione e di Condizione precancerosa (7).

Venivano incluse nel gruppo delle lesioni precancerose la leucoplachia e la eritroplachia, e nel gruppo delle condizioni precancerose il Lichen Planus, il Lupus eritematoso, la Sifilide terziaria, la Sindrome Plummer-Vinson, la Fibrosi sottomucosa, l’Epidermolisi bollosa distrofica e lo Xeroderma pigmentoso (fig. 1.2).

Lesioni Precancerose	Condizioni Precancerose
Leucoplachia	Lichen Planus
Eritroplachia	Lupus eritematoso
	Sifilide terziaria
	Sindrome Plummer-Vinson
	Fibrosi sottomucosa
	Epidermolisi bollosa distrofica
	Xeroderma pigmentoso

Fig. 1.2: elenco delle Lesioni e delle Condizioni Precancerose (7)

Sulla stessa concezione furono elaborati altri termini ed altre classificazioni come per esempio le “Precancerosi facoltative o potenziali” , definite come lesioni orali che presentano una modesta capacità di sviluppare una neoplasia come la leucoplachia, lichen Planus, ulcera da decubito, cheiliti attiniche; Precancerosi Vere: lesioni orali con notevole capacità di trasformazione maligna tra cui la candidosi cronica iperplastica e la papillomatosi orale florida; Precancerosi Obbligate, lesioni con capacità di trasformazione maligna del 100%, come per esempio l’eritroplachia. Anche la “Forza operativa Nazionale sui Tumori della Testa e del Collo” F.O.N.T.E.C propose la distinzione in: Precancerosi in corso di malattie generali, Lesioni locali con significato di precancerosi obbligatoria, Lesioni locali con alta incidenza di cancerizzazione, Lesioni locali con scarsa incidenza di cancerizzazione.

Tutte queste classificazioni erano basate sull'evidenza che:

- In studi longitudinali, aree di tessuto con particolari caratteristiche cliniche, identificate in maniera generica come “precancerose”, evolvevano nella malignità durante i periodi di follow-up.
- Alcune di queste alterazioni, particolarmente le placche di colore rosso e bianco, erano spesso descritte ai margini di carcinomi orali conclamati.
- Una percentuale delle suddette placche rosse- biancastre, potevano presentare alterazioni morfologiche e citologiche di natura maligna senza però una manifesta invasione nei tessuti limitrofi.
- Alterazioni cromosomiche, genomiche e molecolari tipiche di carcinomi orali, venivano alcune volte riscontrate anche nelle lesioni definite come “precancerose”.

Tutto però fu rimesso in discussione nel 2005 con la pubblicazione della monografia WHO Head and Neck Tumours, dove il termine di “lesioni/condizioni precancerose” fu sostituito con quello di “precursore” (Epithelium Precursor Lesions) del carcinoma (8) fig.1.3.

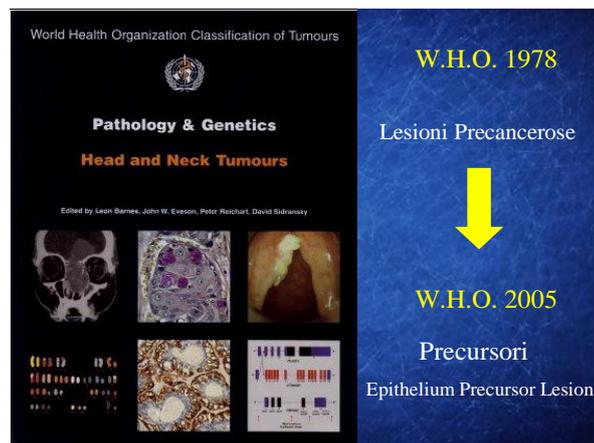


Fig. 1.3: da “Lesione” a “precursore”

Per discutere e ridefinire i concetti, la terminologia, la classificazione, la diagnosi ed il trattamento delle “precancerosi”, fu organizzato nel maggio del 2005 a Londra un meeting con specialisti internazionali del campo della epidemiologia, medicina orale e della biologia molecolare, coordinato da WHO collaborating centre for oral cancer and precancer UK (9). Questo *Working Group* non condivise più la vecchia dicotomia delle lesioni e delle condizioni precancerose e conì il termine di “**oral potentially malignant disorders (OPMD)**” - disordini del cavo orale potenzialmente maligni. I OPDM vengono quindi definiti come “*Morphologically altered tissues which have greater than normal risk of transforming into a malignancy*” ovvero “Tessuti morfologicamente alterati che presentano un rischio aumentato di sviluppare una neoplasia maligna” (fig 1.4.). Il Gruppo fu d'accordo sul fatto che non tutte le lesioni e condizioni precancerose possano trasformarsi in cancro, ma che piuttosto vi sia una famiglia di alterazioni morfologiche in cui alcune di queste hanno un più elevato potenziale di trasformazione maligna. Nella vecchia distinzione di Lesioni e Condizioni Precancerose, era implicito il concetto che una “precancerosi orale” presentava delle peculiarità cliniche che si differenziavano nettamente da una mucosa sana: con il termine di “*lesione Precancerosa*” si riteneva che il cancro sarebbe potuto insorgere

nella zona colpita dalla stessa lesione precancerosa. Il nuovo concetto di “disordini del cavo orale potenzialmente maligni” vuole al contrario focalizzare l’attenzione sul fatto che la lesione maligna possa manifestarsi con una distribuzione anatomica diffusa e talvolta senza segni clinici patognomonic. I OPMD sono quindi degli indicatori di rischio di una probabile futura neoplasia maligna in qualsiasi parte di una mucosa clinicamente sana e non sono predittori sito specifici (9).

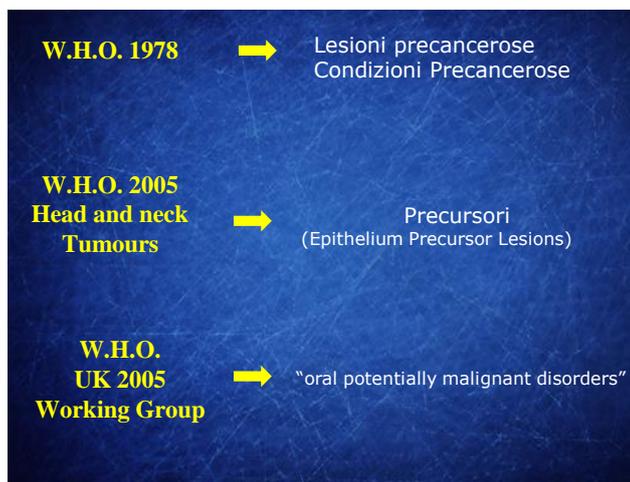


Fig. 1.4: le diverse definizioni della WHO

Tuttavia nell’ultima monografia del WHO nel 2005, inerente i tumori della testa e del collo, viene utilizzato il termine di “precursore di lesione epiteliale” (epithelial precursor lesion) che viene definita come “epitelio alterato con una elevata probabilità di progredire verso il carcinoma a cellule squamose”, dove il termine “alterato” indica displasia epiteliale (8).

Anche questa ultima definizione è considerata però alquanto incompleta ed in letteratura sono state proposte ulteriori definizioni. Sarode si è recentemente occupato di migliorare la definizione dei disordini orali potenzialmente maligni, stimolando un interessante dibattito ma soprattutto perfezionando quando riportato dalla WHO 2005 (10).

Questo autore, alla luce dei recenti sviluppi della genetica e della proteomica nello studio della patologia orale, critica aspramente la definizione di precursore di lesione epiteliale in quanto:

- Raramente cambiamenti maligni possono svilupparsi in una mucosa clinicamente e istologicamente sana (non displastica).
- Alterazioni e mutazioni genetiche dell’epitelio orale sono parte integrante della “premaliginità” e dovrebbero essere incluse nella definizione.
- Alterazioni e mutazioni del materiale genetico sono generalmente associate ad esposizione di carcinogeni. Tuttavia cambiamenti spontanei o ereditari di materiale genetico sono stati riportati in letteratura.
- Diversi fattori eziologici sono associati con i disordini orali potenzialmente maligni, suggerendo differenti patogenesi. Tuttavia non può essere ignorato che il tabacco è strettamente correlato con l’insorgenza dei disordini orali potenzialmente maligni e la trasformazione in carcinoma.

Considerato quanto esposto, Sarode considera i disordini orali potenzialmente maligni come: *“gruppo di disordini che riconoscono una diversa eziologia, frequentemente però associata al*

*tabacco, caratterizzato da alterazioni e mutazioni spontanee, indotte o ereditarie del materiale genetico delle cellule dell'epitelio orale, con o senza alterazioni cliniche o istopatologiche che possono portare alla trasformazione in carcinoma orale squamoso" (10).*

Concettualmente i termini di lesioni e condizioni riportano al concetto di localizzato e generalizzato. Il termine "disordine" invece indica in medicina "un disturbo del normale funzionamento della mente o del corpo causato da alterazioni genetiche, da una patologia o da un trauma". Il termine di malattia al posto di "disordine" sarebbe stata inappropriato in quanto un paziente con una precancerosi può non sviluppare una sintomatologia patologica.

La più recente classificazione di Sarode è costituita da 4 gruppi in cui (10-11):

**Il Gruppo I è costituito da tessuti morfologicamente alterati dove fattori esterni sono responsabili dell'eziologia e della trasformazione maligna;** esso include: le lesioni associate al tabacco come la leucoplachia, stomatite nicotinic, cheratosi da tabacco; lesioni associate alla noce di betel come la fibrosi orale submucosa e la cheratosi associata alla sanguinaria; la cheilite attinica e la candidosi cronica.

**Il gruppo II include tessuti morfologicamente alterati nei quali l'infiammazione cronica è responsabile della trasformazione maligna (carcinogenesi mediata da infiammazione cronica);** sono incluse patologie da disordine interno quali il lichen planus e il lupus eritematoso discoide.; lesioni da infiammazione cronica causata da fattori esterni come il traumatismo cronico della mucosa, reazioni lichenoidi, scarsa igiene orale, infezioni croniche batteriche, virali e micotiche ed infine tutte quelle patologie associate con infiammazione cronica orale non sottoposta a trattamento.

**Il gruppo III: disordini ereditari che non necessariamente alterano l'apparenza dei tessuti orali ma che sono associati ad un rischio maggiore di presentare disordini potenzialmente maligni o trasformazione maligna.** Sono incluse patologie ereditarie quali lo xeroderma pigmentoso, l'ataxia teleangiectasica, la sindrome di Bloom, l'anemia di Fanconi e la sindrome di Li Fraumeni. Sono anche incluse la discheratosi congenita, l'epidermolisi bollosa, il nevo bianco spugnoso, il morbo di Darier e la malattia di Hailey Hailey.

**Il Gruppo IV comprende lesioni non clinicamente evidenti ma che possono evolvere in carcinoma squamoso orale.** Sono riportate patologie da immunosoppressione quali AIDS e patologie causate da terapia con immunosoppressori, abuso ed elevata assunzione di alcolici, deficiente nutrizionali come la disfagia sideropenica e dieta carente di micronutrienti.

## **Epidemiologia:**

Gli studi riguardanti l'incidenza dei "Disordini Orali Potenzialmente Maligni" (DOPM), sono pochi e quasi tutti condotti in India, un paese con un elevato numero di carcinomi squamosi del cavo orale e di leucoplachie. In queste ricerche i soggetti utilizzatori di tabacco sia fumato che masticato, presentano un'incidenza di DOPM che varia tra il 5.2- 30.2/1000, mentre i soggetti non utilizzatori di tabacco presentano un'incidenza di 0.6-5,8/1000 (12,13,14). Questa ampia variabilità numerica riflette la diversa metodologia utilizzata nella raccolta dei dati. La prevalenza dei Disordini orali potenzialmente maligni calcolato nel mondo varia invece tra 1 % e 5%. Interessante è il lavoro di Petti che in una review sistematica ha valutato i dati di 23 studi clinici sulla leucoplachia in 17 diversi paesi. Mediante analisi

statistica questo autore ha calcolato che l'incidenza globale della leucoplachia sia del 2,6% (15). Tuttavia la frequenza con cui i Disordini orali potenzialmente maligni si manifestano nelle popolazioni di uno specifico paese può variare da regione a regione essendo direttamente correlata nell'eziopatogenesi alle abitudini voluttuarie ed altri fattori culturali.

## Potenziale di trasformazione maligna

In letteratura è ben riportato quale siano le lesioni con un più alto potenziale di trasformazione in carcinoma squamoso (16). La leucoplachia, le lesioni lichenoidi e la eritroplachia sono le lesioni più pericolose (Box 1.1).

Potentially malignant disorders.		
Approximate malignant potential	Disorder	Known aetiological factors
Very high (85%+)	Erythroplakia	Tobacco/alcohol
High in some instances (30%+)	Actinic cheilitis	Sunlight
	Chronic candidosis (candidal leukoplakia)	<i>Candida albicans</i>
	Dyskeratosis congenita	Genetic
	Leukoplakia (non-homogeneous)	Tobacco/alcohol
	Proliferative verrucous leukoplakia	Human papillomavirus (HPV)?; most often no history of tobacco/alcohol
Low (<5%)	Sublingual keratosis	Tobacco/alcohol
	Submucous fibrosis	Areca nut
	Syphilitic leukoplakia	<i>Treponema pallidum</i>
	Xeroderma pigmentosum	Genetic
	Atypia in immunocompromised patients	HPV
	Diabetes	Idiopathic
	Discoid lupus erythematosus	Autoimmune
	Fanconi syndrome	Genetic; anaemia
	Leukoplakia (homogeneous)	Friction/tobacco/alcohol
	Lichen planus	Idiopathic
Paterson-Kelly-Brown syndrome (sideropenic dysphagia; Plummer-Vinson syndrome)	Iron deficiency	
Scleroderma	Autoimmune	

Box 1.1: percentuale di malignità delle diverse lesioni orali. Da Scully e Bagan 2005 (16)

## Carcinogenesi orale (17-22):

In letteratura è ben riportato come una persona su 3 svilupperà una neoplasia maligna nel corso della sua vita.

È oramai riconosciuto che il cancro è fondamentalmente un disordine genetico causato dall'accumulo di mutazioni multiple del DNA cellulare, e rimanendo valido lo schema della iniziazione, promozione e progressione, è comunque una patologia complessa nei suoi meccanismi etiologici. E' probabile che ci sia una grande variabilità nell'equilibrio di una anomalia genetica intrinseca ed una influenza carcinogenetica estrinseca, differente per ogni paziente.

Il cancro può essere "iniziato" da vari stimoli fisici, chimici e biologici, e spesso dopo una fase di latenza, vengono "promossi" da una conseguente e non specifico danno o fenomeno irritativo, che stimola la progressione del tumore fino alla diffusione metastatica.

La carcinogenesi orale è costituita da un complesso processo multistadio (multistep), basato su alterazioni tissutali e cellulari in successione, che trasformano il normale cheratinocita in una cellula tumorale metastatica.

La tradizionale definizione di tumore maligno è quella di *“tessuto con crescita anormale e incoordinata che persiste anche al cessare di uno stimolo iniziatore, e che procede verso l’invasione tissutale adiacente con distruzione e diffusione metastatica”*.

In realtà le neoplasie maligne sono costituite da una popolazione dinamica ed eterogenea di cellule mutate anormali che vanno incontro ad una costante rapida proliferazione cellulare che competono per le risorse nutrizionali sia all’interno dello stesso tumore che nel tessuto esterno.

Perché insorga un tumore, sembra che siano necessarie 6 o 7 mutazioni (**Multiple hits**) indipendenti lungo l’arco della vita di un individuo

I diversi eventi di mutazione possono riguardare:

1. *Aberrazioni o mutazioni cromosomiche*
2. *Attivazione di oncogeni*
3. *Inattivazione dei geni soppressori di tumori*

In ogni caso il risultato è la distruzione dei molteplici meccanismi cellulari che regolano la crescita ed il differenziamento come la alterata regolazione degli oncogeni, i quali hanno effetti di stimolazione di crescita e divisione cellulare e dei soppressori **dei tumori (tumour suppressors)**, che hanno effetti inibitori sulla crescita e divisione cellulare.

Per *inattivare un gene soppressore di tumori* e provocare la perdita di controllo della crescita e divisione cellulare, *sono necessarie due mutazioni*, mentre per *mutare un proto-oncogene* e stimolare la crescita e la divisione cellulare è *sufficiente una sola mutazione*.

## Le aberrazioni cromosomiche

Le aberrazioni cromosomiche sono dei cambiamenti sia del numero che della struttura dei normali cromosomi cellulari. Possono avvenire *spontaneamente o essere indotte* da sostanze chimiche o dalle radiazioni ionizzanti e possono interessare parti di singoli cromosomi piuttosto che interi cromosomi o interi assetti cromosomici.

Le principali Aberrazioni cromosomiche includono le **Delezioni** e le **Duplicazioni**, che implicano entrambe un cambiamento della Quantità di DNA in un cromosoma (Gain or amplificazioni) e le Inversioni e le **traslocazioni** che comportano un cambiamento della Qualità di DNA.

Le specifiche aberrazioni cromosomiche presenti nel carcinoma della testa e del collo sono oramai **ben conosciute** e pubblicate in letteratura internazionale.

Tuttavia l’importanza di queste aberrazioni è variabile ed il reale significato cellulare e clinico non è ancora perfettamente compreso.

Attualmente si pensa che il numero di aberrazioni cromosomiche aumenti con accumuli in successione durante il viraggio maligno delle lesioni: la leucoplachia **ha minori aberrazioni** cromosomiche rispetto ad un carcinoma; un tumore T1 presenta un numero di aberrazioni **inferiori** rispetto ad un tumore T2.

Alcune aberrazioni sono poi più coinvolte di altre nell’insorgenza di un carcinoma del cavo orale. Molti studi indicano nell’insorgenza del carcinoma orale un’alta prevalenza di **delezioni** o LOH (Loss of Heterozygosity- Perdita di eterozigotità).

La LOH dei **loci cromosomici 3p, 9p, 13q e 17p** è frequentemente riscontrata nelle lesioni orali premaligne o in carcinomi in situ ed **il cromosoma 9** sembra essere il più sensibile e coinvolto nello sviluppo tumorale precoce. Infatti **la regione 9p21** risulta alterata nella maggior parte delle lesioni orali premaligne o in carcinomi incipienti perché contiene quei geni che codificano gli inibitori CDKN2A (Cyclin-dependent-kinase inhibitors) ovvero gli inibitori p16 e p14 delle chinasi ciclina-dipendenti, importanti regolatori della proliferazione cellulare.

Aberrazioni riscontrate in tumori avanzati o scarsamente differenziati includono perdite alleliche in **5q21-22, 22q13, 4q, 11q, 18 q e 21q e amplificazione di 3q.**

### Oncogeni

Gli oncogeni sono geni la cui codifica promuove la proliferazione cellulare maligna. Questi geni nella loro forma normale sono chiamati Proto-oncogeni. Quando un proto-oncogene è mutato o traslocato in modo da indurre la formazione di un tumore, è chiamato Oncogene (onc).

La loro azione si svolge, *alterando i check point G-S, G-M e M del ciclo cellulare, inibendo il meccanismo di apoptosi, attivando dei meccanismi di sopravvivenza cellulare in condizioni avverse* (fig. 1.5).

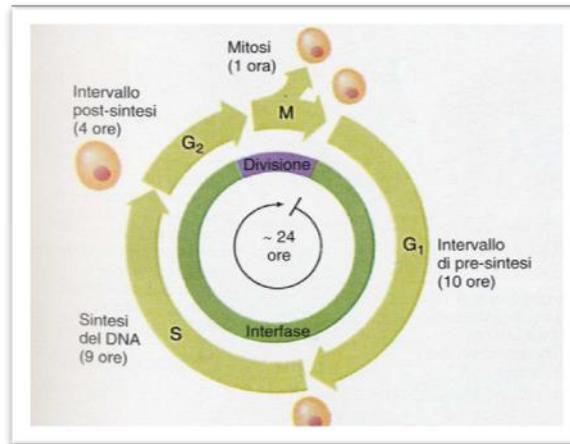


Fig. 1.5: Check point del ciclo cellulare

#### Oncogeni:

- Signalling pathways:
  - 1) *Epidermal growth factor*
  - 2) *Epidermal growth factor receptor*
  - 3) *Transforming growth factor alpha*
- Fattori di trascrizione
- Transcribing factor activating protein
- Cicline e chinasi cicline dipendenti

Box 1.2 Elenco dei principali oncogeni

Attualmente sono oggetto di studio quegli oncogeni che codificano per i recettori dei fattori di accrescimento, in particolar modo dei **recettori ErbB** che codificano una forma troncata del recettore per **EGF** (**Epidermal Growth Factor EGFR o ErbB1 o Her-1**) che ha un dominio tirosina chinasi intracellulare continuamente attivo: cellule che esprimono questo oncogene si comportano come se ricevessero costantemente segnali di proliferazione da un fattore di crescita.

Un altro membro della famiglia **ErbB** ovvero il recettore **ErbB2** conosciuto anche come **Her-2** o **Neu**, è stato ritrovato in biopsie di carcinomi del cavo orale ed in leucoplachie non-displastiche.

In particolar modo **ErbB2** sembra essere più associato al carcinoma del cavo orale che ai tumori maligni della testa e del collo. Alti livelli di ErbB2 sono associati con una peggior prognosi del tumore.

Oltre a recettori anomali, possono essere anche alterati i **“downstream mediators”** ovvero i mediatori chimici della cascata intracellulare.

L'attivazione della famiglia dei geni **ras** in particolar modo **H- K-**, e **N-ras**, sono sufficienti ad indurre un tumore nella cavia in laboratorio.

La frequenza della mutazione del gene **ras** è del **0-10 % in USA, Europa e Giappone** e del **28-35 % in India**.

Anche la famiglia delle cicline è associata al ciclo cellulare infatti la ciclina D è in grado di iniziare la transizione G-S. E' interessante riportare che un'abbondante espressione di **Ciclina-D** è una caratteristica comune nel **36-66% dei carcinomi del cavo orale**, la **Ciclina A** è prevalente nei tumori avanzati e la **Ciclina B** è iperespressa nel **37% dei tumori della lingua e nel cancro orale in generale**.

L'angiogenesi è un fattore chiave nella crescita tumorale e nella formazione delle metastasi. La sua regolazione in vivo è controllata da una varietà di fattori tra i quali la **VEGF (vascular endothelial growth factor)** che viene considerato l'elemento predominante.

L'espressione di VEGF-C sembra essere un elemento predittivo negativo per la formazione di metastasi linfonodali.

Le Metalloproteinasi della matrice extracellulare sono degli enzimi contenenti zinco con l'abilità di degradare i componenti della matrice extracellulare. La loro azione è cruciale durante la progressione del cancro perché permette il rimodellamento dei tessuti sani circostanti e l'invasione locale.

È stato dimostrato che le metallo proteinasi quali le *gelatinasi* **MMP-2 e MMP-9**, la *Stromalisina* **MMP-3, MMP-10, MMP-11** e la *Collagenasi* **MMP-1 e MMP-13** sono espresse nel carcinoma squamoso del cavo orale e giocano un ruolo importante nella sua progressione metastatica.

Inoltre è stato poi recentemente dimostrato che esiste una stretta associazione tra l'assunzione di **alcol e l'espressione di MMP-2 e MMP-9**.

### Geni soppressori di tumori - tumor suppressors

Svolgono un ruolo inibitorio sulla crescita e divisione cellulare e quando un gene soppressore del tumore è inattivato, viene persa l'attività inibitoria e la cellula comincia a proliferare in modo incontrollato.

Concettualmente sono l'opposto dei proto-oncogeni.

Quando entrambi gli alleli di un gene soppressore di tumori, sono mutati o perduti, viene meno la capacità inibitoria portando così la cellula a proliferare in modo incontrollato.

<p><b>Geni tumor suppressor:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• p53</li><li>• Proteina del retinoblastoma</li></ul>
--

Box 1.3. Elenco dei principali Tumor suppressor

La proteina del **retinoblastoma pRb** ed il suo network molecolare associato, è frequentemente associata alle fasi precoci di una neoplasia: regola il passaggio della cellula da G<sub>1</sub> a S.

In una cellula normale, o in una cellula eterozigote per una mutazione di RB, la **pRb non fosforilata** si lega ad un complesso formato da 2 fattori di trascrizione chiamati E2F e DP1. Fino a che viene mantenuta questa situazione, la cellula rimane in G<sub>1</sub> o entra in uno stato quiescente (fase G<sub>0</sub>).

Se è segnalata la progressione nel ciclo, avviene la fosforilazione della pRb ad opera del complesso ciclina/kinasi-dipendente (Cdk).

Questa fosforilazione rende la pRb incapace di legare la proteina E2F.

Una volta rilasciata dal complesso E2F si lega a quei geni che posseggono il sito di legame per questo fattore di trascrizione. In questo modo sono attivati quei geni la cui espressione è necessaria per l'entrata in fase S. Dopo che la cellula ha completato la mitosi, la pRb è di nuovo fosforilata.

La mancanza di espressione della pRb è riscontrata nel 70% di tutti i tumori e nel 64% delle lesioni premaligne.

Nell' 84 % delle lesioni premaligne orali e nel 90% dei carcinomi squamosi orali si riscontra un'alterata espressione di almeno uno dei componenti del network pRb.

Il gene soppressore di tumore p53 è così chiamato perché il suo prodotto è una proteina del peso molecolare di 53kDa. Mutazioni di entrambi gli alleli della p53 sono riscontrate nello sviluppo del 50% di tutti i tumori umani. È coinvolta in molti processi cellulari, quali la trascrizione, il controllo del ciclo cellulare, la riparazione del DNA e la morte cellulare programmata (apoptosi). Si lega al DNA e agisce come fattore di trascrizione. Tra i molti geni ai quali si lega c'è WAF1, che è attivato dalla p53 in maniera specifica. WAF1 codifica una proteina di 21 kDa detta p21, la quale sintetizzata da p53 provoca l'arresto della cellula in G1. Questo blocco avviene in quanto p21 si lega al complesso ciclina/chinasi-CDK- e blocca l'attività chinasi che serve ad attivare i geni necessari alla cellula per passare dalla fase G1 alla fase S.

Quando entrambi gli alleli del gene p53 sono inattivati, la cellula risulta priva di una p53 attiva. In questo modo non potendo essere attivata WAF1, non sarà presente nella cellula la p21 necessaria a bloccare l'attività chinasi ciclina-dipendente e la cellula sarà incapace di arrestarsi in G1. Il ciclo cellulare procederà verso la fase S.

L'alterazione della p53 è osservata in molti tumori, incluso quello del cavo orale e la perdita di eterozigotà in 17p13 che ospita il gene TP53 è estremamente comune nel cancro orale (fig.1.6).

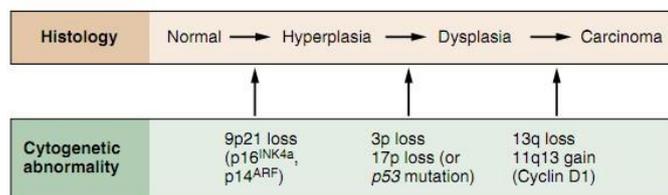
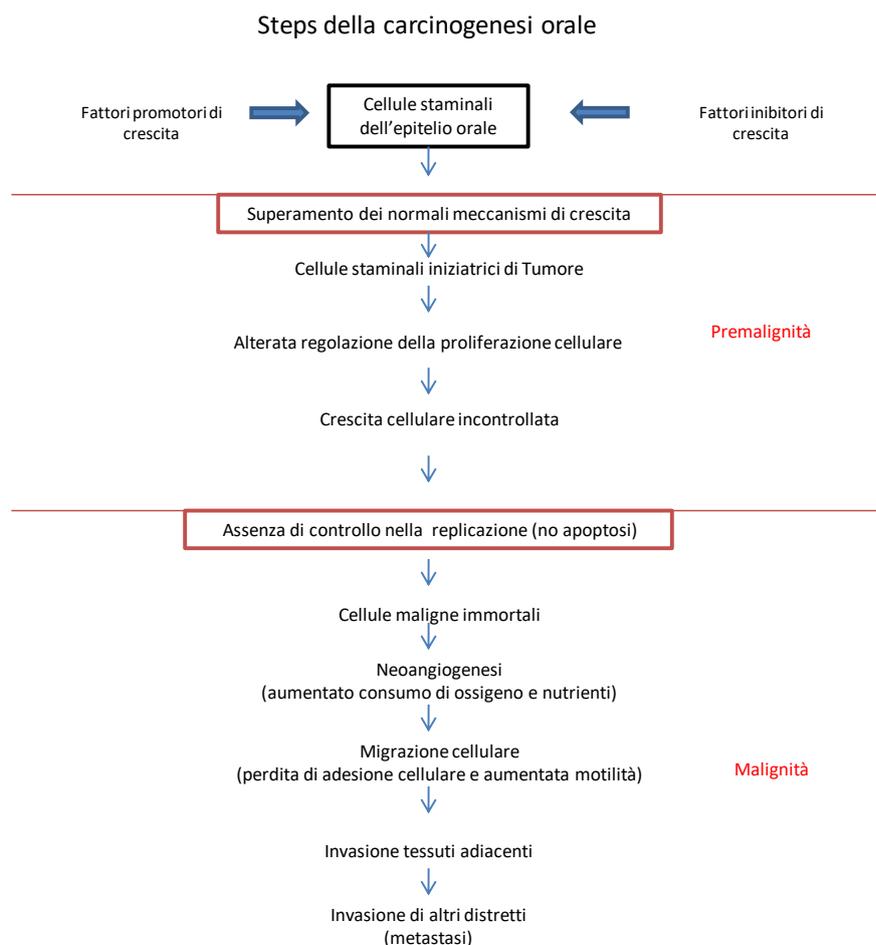


Fig.1.6: Anomali e genetiche associate alle alterazioni istologiche. Da Perez et al 2006 (19) modificato



Box 1.4: Lo schema riporta i vari steps coinvolti nella carcinogenesi orale ed il passaggio dallo stadio di premalignità a malignità. Da Thomson 2012 (23 modificato)

La crescita tumorale si pensa origini da una espansione clonale con crescita aberrante di una singola cellula staminale o da poche cellule iniziatrici di tumore con capacità illimitata di crescita. Le cellule staminali sfuggono al normale controllo di crescita, danno origine ad un clone che si espande nel tessuto. Durante l'espansione dei cloni, danni genetici aggiuntivi danno origine a colonie di sottoclone. I diversi sottotipi di cloni creano un "campo" tissutale irreversibilmente alterato, pronto a dare origine a patologia maligna. L'ulteriore crescita della neoplasia maligna aumenta ulteriormente l'instabilità genetica e comporta la formazione di fenotipi cellulari maligni eterogenei, che nella crescita sregolata competono tra loro per l'espansione, con il risultato di una selezione naturale di fenotipo cellulare selezionato e più aggressivo, che costituirà la lesione maligna (box 1.4).

La progressione multistep dalla normalità, alla displasia, fino alla malignità offre una "finestra terapeutica" di opportunità di intervento attivo per il clinico. La difficoltà attuale è quella di determinare in quale stadio si trovi la mucosa. Anche i marker molecolari attualmente non sono applicabili nella clinica quotidiana, e l'epitelio orale viene studiato basandosi sui cambiamenti fenotipici osservabili nell'esame istologico al microscopio ottico.

Utilizzando quando appreso dalla genetica e quanto convalidato dall'istologia, è possibile sovrapporre al classico schema di evoluzione di una lesione verso la malignità, che parte da una mucosa orale sana

spostandosi verso l'iperplasia, la displasia, il superamento della membrana basale e la diffusione metastatica, le alterazioni genetiche che lo inducono (fig. 1.7; 1,8).

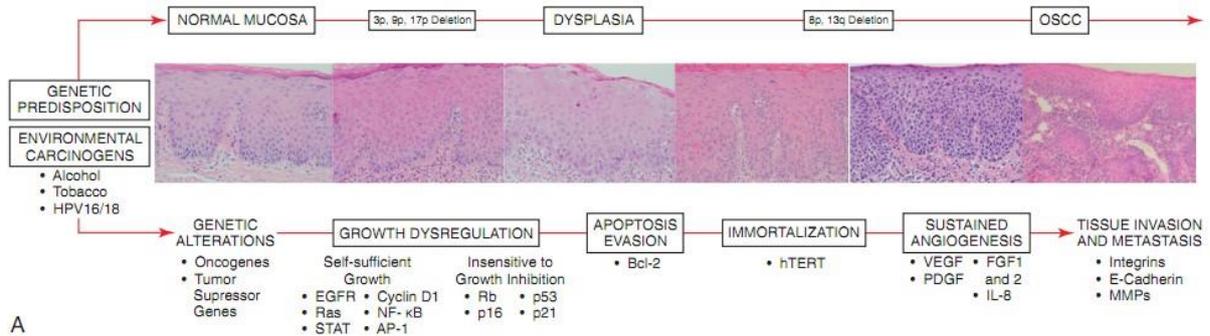


Fig. 1.7: Effetti della predisposizione genetica e dell'influenza ambientale sull'epitelio della mucosa orale Da Lam et al 2012 (24)

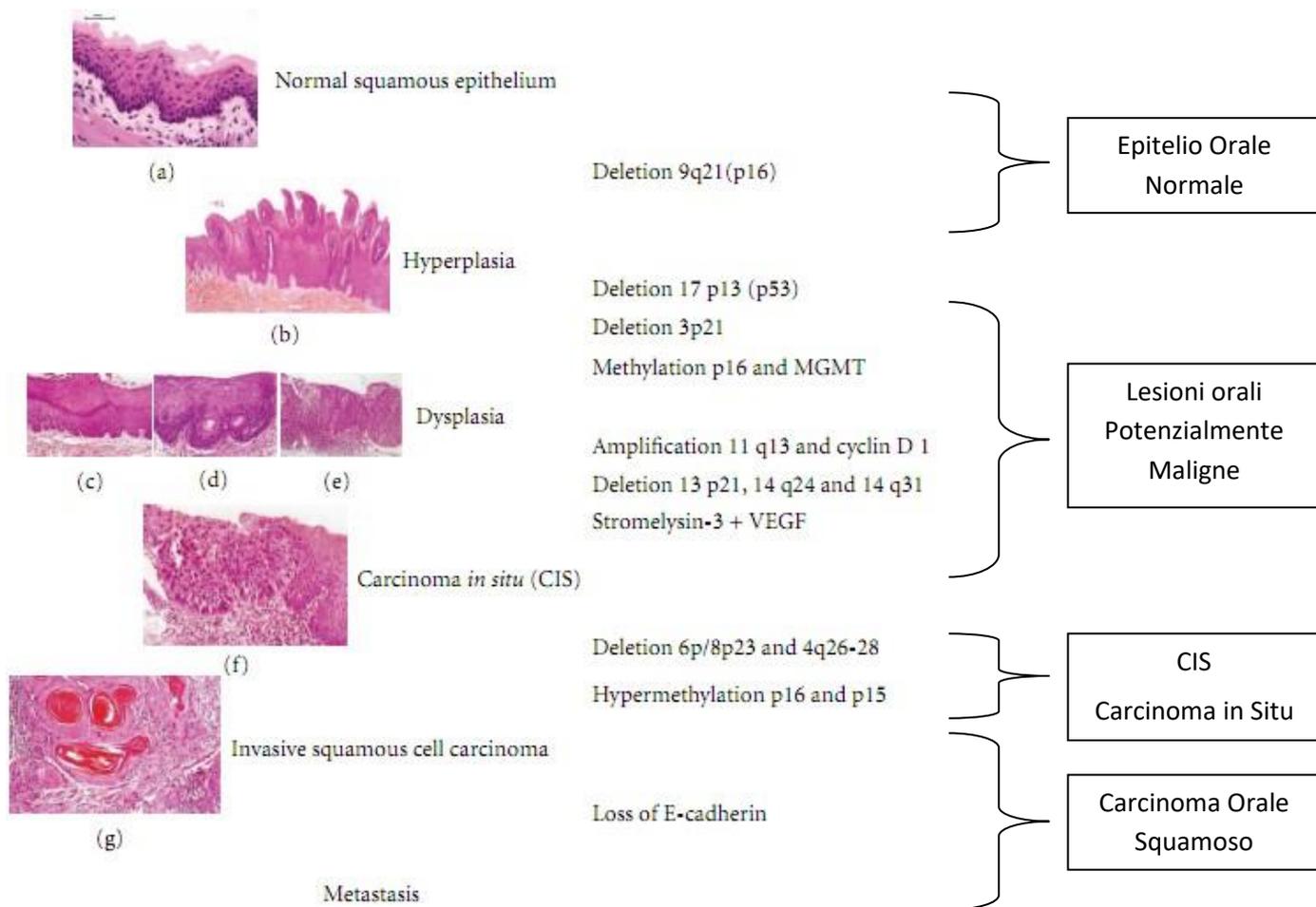


Fig. 1.8: il passaggio dalla mucosa normale al Carcinoma squamoso, segue degli step in successione a causa dell'accumulo di aberrazioni genetiche. Da Takuj e Rikako 2011 (26) modificato

## Cancerizzazione di campo (FIELD Cancerization)

La teoria della cancerizzazione di campo (field cancerization) fu introdotta per la prima volta da Danely P. Slaughter nel 1944 che la rielaborò con i suoi collaboratori nel suo famoso lavoro su 783 casi di carcinoma orale pubblicato nel 1953 (27).

Slaughter et coll. Riportarono che *“in tutti i tumori orali escissi chirurgicamente si era ritrovato che l’epitelio ritenuto sano al di là dei margini di exeresi era alterato”* (27).

Gli AA non diedero una spiegazione esauriente della cancerizzazione di campo ma riportarono che:

- *Il cancro orale insorge in maniera multifocale in tessuti alterati da precancerosi.*
- *Tessuti morfologicamente alterati circondano sempre il cancro orale.*
- *Il cancro orale è spesso costituito da lesioni multiple indipendenti che talvolta confluiscono.*
- *Dopo una corretta exeresi chirurgica permane sempre del tessuto “anormale” che causa l’insorgenza di un nuovo tumore (second primary tumour).*

Tuttavia questi dati non avevano ancora alcun supporto scientifico o alcun riscontro su base molecolare.

La cancerizzazione di campo fu a lungo dimenticata ma in seguito ai grandi sviluppi della genetica e alla conoscenza attuale dei meccanismi molecolari implicati nella regolazione del ciclo cellulare, è ritornata di grande attualità.

Sulla base delle più moderne ricerche molecolari, la cancerizzazione di campo è definita come la presenza di una o più aree di mucosa costituite da cellule epiteliali che hanno alterazioni genetiche ed epigenetiche cancerose. Un campo precursore o solamente “campo” presenta di solito un’origine monoclonale e non mostra crescita invasiva o formazioni di metastasi: è una lesione preneoplastica per definizione ma può anche non presentare nessuna alterazione istologica come per esempio la displasia. Quindi per “cancerizzazione di campo” si intende quel fenomeno nel quale il /i sito/i e le zone limitrofe precedentemente colpite da una neoplasia, presentano caratteristiche cliniche ed istologiche normali pur avendo le stesse anomalie molecolari della precedente neoplasia (28-30).

Questo si verifica perché una cellula staminale della membrana basale alterata, dà origine ad una unità clonale dove la cellula staminale originale e tutte le cellule figlie condividono lo stesso DNA e progrediscono in un campo espansivo e non sostitutivo nel tessuto sano circostante. Questi campi possono apparire clinicamente come leucoplachia o eritroplachia, ma alcune volte rimangono clinicamente non evidenti. Continuando il processo, la selezione clonale porta alla formazione di un carcinoma all’interno del campo alterato.

Andando a valutare a livello molecolare cosa avviene durante lo sviluppo di un “campo”, si nota che l’evento molecolare più precoce sia la mutazione del gene TP53 che codifica per la proteina p53, e la perdita di eterozigotà (LOH-loss of heterozigosity) nei loci cromosomici 3p, 9p, 17p: in queste regioni albergano i geni regolatori del ciclo cellulare (31).

La conseguenza di queste alterazioni genetiche definite “precoci”, sarà una proliferazione della cellula mutata negli strati dell’epitelio orale. Si crea così un campo espansivo precanceroso che si sostituisce all’epitelio normale. Tutte le cellule di questo campo condividono le stesse alterazioni genetiche precoci. Per definizione le cellule che formano il campo canceroso hanno carattere espansivo e non infiltrativo perché non hanno acquisito alcuna capacità di attraversare la membrana basale dell’epitelio e di accedere al corion. La capacità invasiva della cellula mutata si verifica in seguito all’accumulo di eventi oncogeni più tardivi come ad esempio le alterazioni dei loci cromosomici 8p, 13p e 18p (30,32).

Un’importante implicazione clinica di un campo, è che questo possa essere l’origine di una recidiva o di un carcinoma primitivo secondario dopo la resezione chirurgica del carcinoma iniziale. Ovvero se viene rimossa solamente la lesione evidenziabile a livello clinico e/o istologico esiste una reale possibilità che alcune aree di cellule del campo alterato limitrofo possano dare insorgenza ad un nuovo carcinoma (secondo tumore primitivo) (29,33,34,35).

Il termine di “secondo tumore primitivo” o “second primary tumour” venne introdotto da Warren e Gates nel 1932 e attualmente si definisce come “tumore che si presume essere indipendente ma che insorge sullo stesso campo di una lesione maligna precedentemente rimossa (36).

I secondi tumori primitivi presentano un profilo genetico differente rispetto al tumore iniziale: condividono solamente le alterazioni genetiche precoci del campo come per esempio mutazioni di TP53 e LOH di 3p, 9p, 17p ma non quelle tardive come ad es. LOH di 8p, 13p, 18p.

Quindi nei secondi tumori primitivi le alterazioni genetiche precoci del campo hanno permesso l'esistenza di un identico substrato geneticamente alterato, ma solo altri distinti eventi tardivi hanno generato un nuovo carcinoma parzialmente differente (30,37).

## **La Displasia dell'epitelio orale:**

La displasia dell'epitelio orale è un termine istopatologico usato per descrivere uno spettro di alterazioni tissutali, sia di tipo architetturale che citologico, osservate nei campioni presi da un disordine orale potenzialmente maligno (38).

La presenza di regioni displastiche all'interno di un epitelio orale è da considerarsi come segno di un aumentato rischio di trasformazione maligna, più elevato nei casi di displasia severa.

Assume quindi rilevante importanza il grading della displasia, tramite il quale si fonda una diagnosi e si organizza la gestione della lesione.

Anche se la biologia molecolare è ormai parte integrante della moderna oncologia, gran parte dei gradings della displasia avvengono ancora al microscopio ottico.

Ad eccezione delle lesioni molto piccole, è consigliato procedere con una prima biopsia incisionale della lesione sospetta: è ben risaputo infatti che carcinomi invasivi possono essere diagnosticati anche in lesioni apparentemente non sospette. Di conseguenza è sempre obbligatoria una biopsia di qualsiasi lesione che non tende alla guarigione spontanea in una zona orale considerata ad alto rischio. Nel caso di lesioni di ampie dimensioni è prudente eseguire delle biopsie incisioni multiple.

La biopsia incisionale di una lesione potenzialmente maligna deve essere adeguata in grandezza ma deve soprattutto avere una profondità adeguata ed includere la lamina propria. Ciò può essere più difficile nelle lesioni con una spessa superficie cheratinizzata.

Per molti anni sono state utilizzate tecniche di biopsia incisionale caratterizzate dall'esecuzione una incisione ellittica. Studi più recenti consigliano però l'uso del punch biopsy, ovvero di un bisturi circolare monouso da 3 a 10 mm (38,39,40) (Fig.1.9). Dopo aver eseguito una anestesia locale alla periferia della lesione e mai all'interno della stessa per non causare artefatti istologici, si esegue una incisione circolare e quindi il campione viene prelevato con un minimo traumatismo utilizzando delle forbici. Il campione viene quindi posto immediatamente in un contenitore contenente formalina, esattamente come nelle altre tecniche biotiche. La punch biopsy offre numerosi vantaggi per l'anatomopatologo in quanto il campione viene più facilmente incluso e sezionato, limitando moltissimo i problemi di orientamento del campione. Un orientamento errato durante il sezionamento del campione può comportare la presenza di sezioni in cui la citoarchitettura viene artefatta rendendo complicato capire se è presente l'invasione della membrana basale. Inoltre la punch biopsy è fonte di minore morbilità per il paziente, in quanto si sutura con un solo punto o alcune volte può essere guarire per seconda intenzione. Tuttavia l'unico limite di questo tipo di biopsia è si possono esaminare solamente delle porzioni di lesione. Per studiare la lesione in toto è necessario allora rimuoverla totalmente con una biopsia di tipo escissionale, con bisturi classico o mediante Laser. La lesione asportata in toto, deve però essere associata con uno schema o una fotografia clinica ed orientata nello spazio mediante apposizione di fili di sutura per distinguere i margini laterali e anteriori dell'escissione.

In assenza di biomarker specifici, le lesioni orali potenzialmente benigne vengono valutate a livello istologico mediante microscopio ottico. È interessante sapere che esiste una grandissima variabilità di valutazione istologica della gravità della displasia operatore dipendente. I patologi non specialisti di patologia orale tendono a graduare la displasia epiteliale in maniera meno severa di quanto non accade per patologi specializzati nella mucosa orale. Lo stesso campione biotico con caratteristiche

displastiche, potrebbe essere valutato di gravità media da un patologo non esperto in patologia orale e di gravità elevata dal patologo più esperto (41,42,43). Esistono inoltre numerose classificazioni della displasia, che rendono quindi più difficile il raggiungimento di una uniformità di giudizio valutativo tra gli anatomo-patologi (38,41).

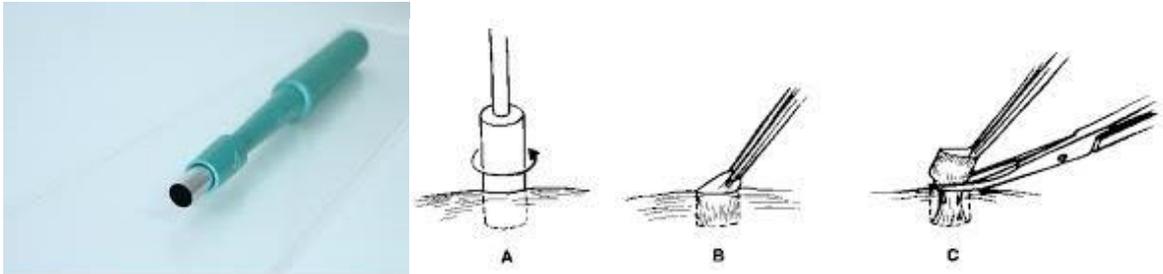


Fig. 1.9: Bisturi circolare della punch Biopsy: dopo l'incisione circolare, si tira delicatamente con una pinzetta e si taglia il campione con forbici chirurgiche.

Il concetto che l'epitelio squamoso presenti una prolungata fase pre-invasiva della membrana basale, è stato ben studiato nella cervice uterina ed in passato si è assistito all'uso dei criteri classificativi del Cervical Intraepithelial Neoplasia o CIN tipici della cervice uterina, anche per le neoplasie della testa e del collo dando origine all'analogo concetto del SIN, Squamous Intraepithelial Neoplasia (44).

Anche la classificazione Ljubljana, concepita nel 1971 da Kambic e Lenart e utilizzata per la gradazione delle lesioni laringee, fu applicata alle lesioni orali (45). I criteri istologici furono in seguito perfezionati dal Gruppo di lavoro sulla Patologia della testa e del collo della Società Europea di Patologia nel 1997 (46). Questo sistema prevede 4 gradazioni: *iperplasia semplice*, *iperplasia cellulare delle cellule basali /parabasali*, *iperplasia con atipie* e *carcinoma in situ*. La peculiarità di questo sistema è che vengono esplicitamente distinti elementi istologici francamente benigni come l'iperplasia cellulare e l'iperplasia delle cellule basali/parabasali, da quelli potenzialmente maligni come l'iperplasia atipica chiaramente separata dal Carcinoma in situ. Attualmente il sistema Ljubljana è diffusamente utilizzato nello studio delle patologie laringee e ora non più utilizzata per lo studio delle patologie della mucosa orale.

L'attuale classificazione considerata come gold standard, è quella proposta dalla WHO del 2005 (8). Partendo dalla prima classificazione del 1971 del famoso "blue book", l'attuale classificazione WHO unifica i concetti classificativi del SIN e del sistema Ljubljana. Le principali alterazioni istologiche utilizzate per la gradazione della Displasia orale utilizzate dalla WHO 2005, sono schematizzate come segue (box 1.5).

**Table 3** Microscopic features associated with oral epithelial dysplasia.<sup>47</sup>

*Cellular changes:*

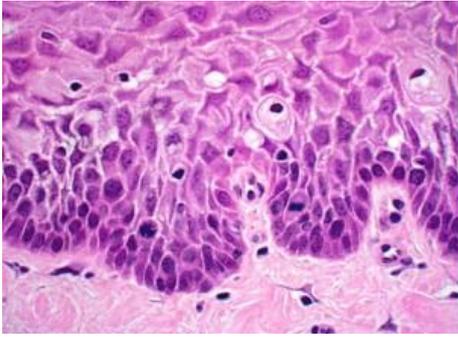
Abnormal variation in nuclear size (anisonucleosis)  
Abnormal variation in cell size (anisocytosis)  
Increased nuclear/cytoplasmic ratio  
Enlarged nuclei and cells  
Hyperchromatic nuclei  
Increased mitotic figures  
Abnormal mitotic figures (abnormal in shape or location)  
Nuclear and cellular pleomorphism  
Increased number and size of nucleoli

*Architectural (tissue) changes:*

Loss of polarity  
Disordered maturation from basal to squamous cells  
Includes top-to-bottom change of carcinoma in situ  
Increased cellular density  
Basal cell hyperplasia  
Dyskeratosis (premature keratinisation and keratin pearls deep in epithelium)  
Bulbous drop-shaped rete pegs  
Secondary extensions (nodules) on rete tips

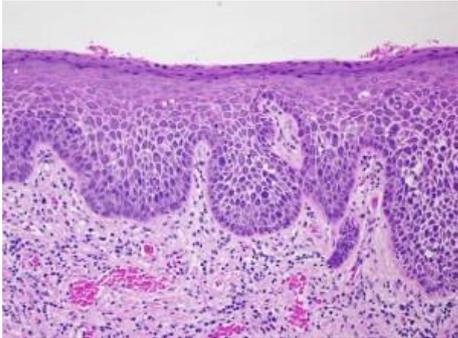
Box 1.5: caratteristiche microscopiche associate alla Displasia epiteliale orale. Da WHO 2005 (8)

Il range dei cambiamenti epiteliali considerati displastici, vengono distinti in Lievi, moderati, severi ed in carcinoma in situ. Nella displasia lieve, le alterazioni sono limitate al 3° inferiore dello spessore epiteliale; nella displasia moderata, le alterazioni sono confinate ai 2/3 dello spessore epiteliale; nella displasia severa, tutto lo spessore epiteliale è coinvolto; nel carcinoma in situ (CIS) si riscontra un vero e proprio carcinoma che non ha oltrepassato la membrana basale. Continuando nel viraggio maligno, il carcinoma diventa invasivo e le cellule neoplastiche oltrepassano la membrana basale e sono reperibili nella lamina propria. È bene tenere a mente, che differenze istologiche della Displasia severa e del Carcinoma in Situ, sono spesso sfumate e che alcuni AA considerano la Displasia Severa come sinonimo di Carcinoma in situ. Negli anni passati si riteneva che le forme lievi di Displasia potessero regredire dopo la rimozione dei fattori promuoventi quali ad esempio il fumo, mentre le forme moderate e severe tendessero a progredire verso la trasformazione in Carcinoma. Tuttavia negli ultimi anni, il significato della displasia è stato rivalutato per le incertezze riguardanti il suo fattore prognostico, ma soprattutto per le diverse alterazioni genetiche che possono dare origine ad un simile aspetto istologico con potenziali evolutivi maligni differenti (31,32,33) (fig1.10).



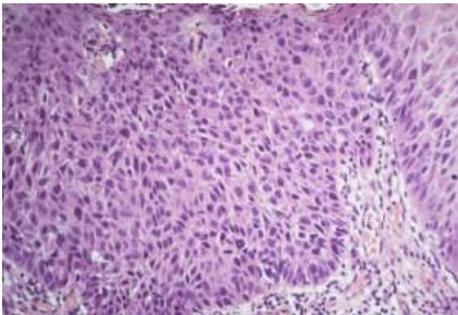
**Displasia Lieve Grado I:**

pleomorfismo, ipercromatismo, aumento delle cellule basali; le alterazioni sono limitate al terzo inferiore dell'epitelio



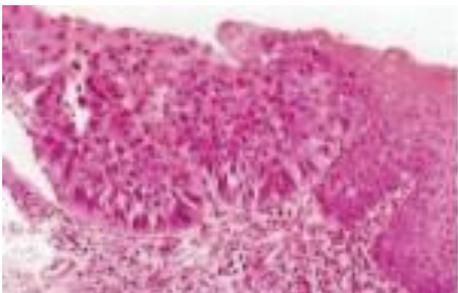
**Displasia Moderata Grado II:**

alterazioni citologiche simili alla displasia lieve ma coinvolgenti il terzo medio dell'epitelio. Da notare l'alterazione delle rete



**Displasia Grave Grado III:**

le alterazioni cellulari sono estese a tutto l'epitelio.



**Carcinoma in Situ CIS:**

le gravi alterazioni cellulari sono estese a tutto l'epitelio e sono pronte a superare la membrana basale.

Fig. 1.10. Immagine riassuntiva degli aspetti istologici della Displasia dell'epitelio Orale. Da WHO

## Terminologia e definizione dei disordini potenzialmente maligni:

### Leucoplachia

La W.H.O. Collaborating centre for Oral Precancerous Lesions propose nel 1978 la oramai conosciutissima definizione di “Macchia o placca biancastra che non può essere caratterizzata clinicamente o istopatologicamente con nessun altra patologia” (47). Nei successivi 25 anni la definizione della Leucoplachia ha subito numerose modifiche e riadattamenti come conseguenza dei nuovi concetti di patologia genetica che si sono sempre più consolidati. Quindi nel 1984 la Leucoplachia veniva definita come “Macchia o placca biancastra che non può essere caratterizzata clinicamente o istopatologicamente con nessun altra patologia e che non è associata ad alcun agente chimico o fisico ad eccezione fatta per l’uso del tabacco”, per poi essere ridefinita nel 1996 come “Lesione prevalentemente bianca della mucosa orale che non può essere caratterizzata come nessun altra lesione definita” (49) e per essere nel 2005 nuovamente definita come “Lesione prevalentemente bianca della mucosa orale che non può essere caratterizzata come nessun altra lesione definita”(50). Questa ultima definizione attualmente in uso, viene considerata considerata come squisitamente clinica senza alcuna valenza istopatologia. Dal punto di vista clinico il W.H.O. working group del 2005, divide la leucoplachia in omogenea e non omogenea. Tale distinzione è puramente clinica e basata sul colore e sullo spessore della lesione. Le leucoplachie omogenee uno spessore sottile ed uniforme con piccole irregolarità della superficie cheratinizzata, con rischio di trasformazione maligna relativamente basso. Le leucoplachie non omogenee al contrario presentano un rischio più elevato di trasformazione maligna. Nella variante non omogenea si ritrova la:

- *Speckled leukoplakia (leucoplachia variegata)*: prevalentemente bianca con aree rossastre o miste.
- *Nodular leukoplakia (leucoplachia nodulare)*: con piccole escrescenze polipoidi rosso-biancastro.
- *Verrucous leukoplakia (leucoplachia verrucosa)*: superficie di aspetto rugoso o corrugato (fig2.1).
- 



Fig. 2.1: Leucoplachia variegata

leucoplachia nodulare

leucoplachia verrucosa

Le Leucoplachie con esplicite aree miste rossastre e biancastre vengono definite “eritroleucoplachia” e sono considerate come ad alto rischio di malignità.

Il gruppo W.H.O. 2005 definisce poi la Leucoplachia Verrucosa Proliferativa (Proliferative Verrucous Leukoplakia) come leucoplachie multiple e multifocali che copre frequentemente ampie aree di mucosa orale e la considera come perfetto “disordine potenzialmente maligno” (51).

A livello clinico è inoltre consigliato riportare informazioni aggiuntive come per esempio, se la lesione sia idiopatica o associata all'uso di Tabacco, sede anatomica ed estensione.

Nel workshop del 2005, gli esperti presentarono un algoritmo su come trattare la leucoplachia (51) (fig.2.2).

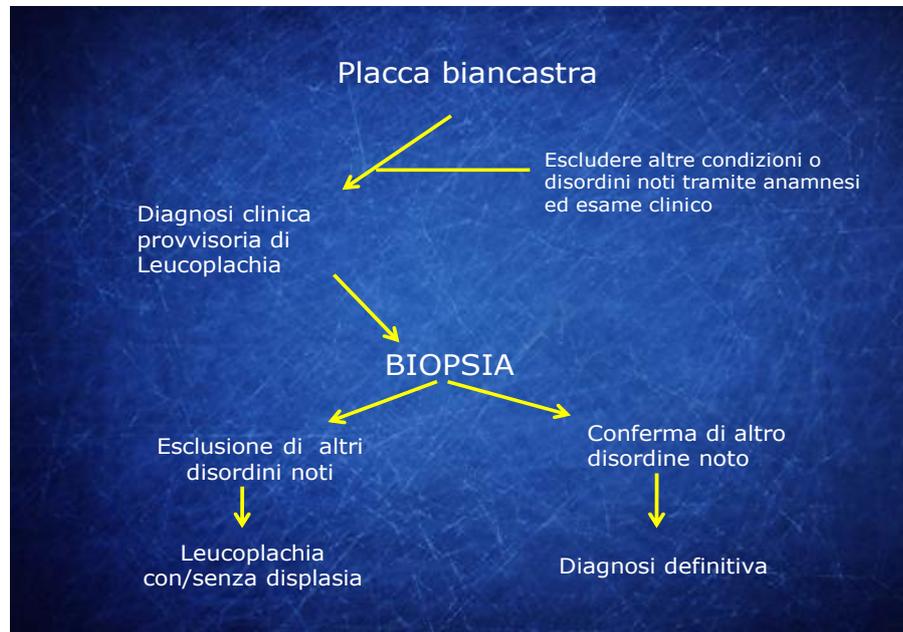


Fig. 2.2 diagnosi della leucoplachia orale da Warnakulasuriya et al (51)

Viene proposta una diagnosi provvisoria di “leucoplachia” quando a livello clinico una lesione prevalentemente bianca non può essere classificata come altra patologia o disturbo del cavo orale; è quindi obbligatoria una biopsia e la diagnosi definitiva di leucoplachia viene posta quando sono state escluse qualsiasi altre cause, ad eccezione dell'uso del tabacco, e a livello istopatologico non sono stati confermati altri specifici disturbi. I disturbi che entrano in diagnosi differenziale con la leucoplachia sono: il nevo bianco spugnoso, la cheratosi frizionale, la morsicatio buccarum, candidosi acuta pseudomembranosa, leucoedema, lichen planus a placca, reazione lichenoide, lupus eritematoso discoide, innesto di cute, hairy leucoplachia, leucocheratosi del palato indotta da nicotina (vedi tabella).

Solo in seguito ad una biopsia è allora possibile usare il termine di leucoplachia con o senza displasia.

## Eritroplachia

La Eritroplachia è sempre stata considerata come la lesione con il più alto potenziale di trasformazione maligna. La definizione del 1978 della WHO non è mai stata cambiata ed è ancora oggi attuale: Macchia o placca di colore rosso brillante che non può essere inquadrata né dal punto di vista clinico né istopatologico in nessun'altra patologia. Viene sempre descritta come lesione rossa piatta con una superficie liscia o granulosa. L'Eritroplachia isolata è molto rara da riscontrare, ed è più spesso associata a lesioni miste bianche-rosse (fig 2.3). L'Eritroplachia entra in diagnosi differenziale con patologie flogistiche/immunitarie quali la gengivite desquamativa, lichen planus erosivo, LED, pemfigoide, reazioni allergiche, morbo di Reiter (artrite reattiva); patologie infettive come la candidosi eritematosa, l'istoplasmosi; altre patologie come l'angioma ed il sarcoma di Kaposi.



Fig. 2.3 Eritroplachia sul palato

## Le lesioni palatine da fumo inverso

Questo disordine è tipico di quelle popolazioni che fumano introducendo nel cavo orale la parte accesa di sigarette, sigari e sigari con le estremità troncate. Questo provoca l'insorgenza lesioni biancastre, rossastre o miste sul palato. Non esistono particolari difficoltà nella diagnosi, in quanto il paziente spesso riferisce tale abitudine.

## Fibrosi submucosa orale

La fibrosi submucosa orale è un disordine cronico caratterizzato dalla fibrosi della mucosa di tutto il tratto digestivo superiore, che coinvolge la cavità orale, l'orofaringe e frequentemente il terzo superiore dell'esofago. Ad eccezioni delle forme iniziali, tale patologia si presenta clinicamente come dura e non mobile rispetto ai piani sottostanti, con una iniziale sensazione di bruciato esacerbata dall'assunzione di cibi piccanti; progredendo la fibrosi, si assiste alla formazione di vescicole che limitano l'apertura della bocca, fino al vero e proprio cambiamento del colore della mucosa che diventa pallido con restringimento dell'orofaringe con la distorsione dell'uvula, e l'aumento di consistenza simile al legno della mucosa orale e della lingua (fig. 2.4).



Fig. 2.4: Fibrosi sub mucosa orale

## Cheratosi attinica

La cheratosi attinica è considerata come il disordine potenzialmente maligno di elezione per il labbro. L'epitelio squamoso del bordo vermiglio può infatti mostrare disordini di maturazione in senso iperplastico o atrofico, con diversi gradi di cheratinizzazione, atipie citologiche e aumentata attività micotica all'esame istopatologico. Il tessuto connettivo circostante spesso presenta

degenerazione basofila del collagene con elastosi. Generalmente viene posta una diagnosi clinica provvisoria, ma la diagnosi definitiva richiede obbligatoriamente una biopsia con esame istologico.

## Lichen Planus:

Il Lichen Planus è un disordine infiammatorio cronico che riconosce una eziologia di tipo immunitario. Riconosce una risposta immunitaria cellulo-mediata in cui i linfociti T si accumulano al di sotto della membrana basale dell'epitelio orale. È ancora attuale la controversia tra i ricercatori, riguardo la potenzialità maligna di questa patologia, in quanto numerosi autori lo considerano inequivocabilmente un disordine orale potenzialmente maligno. Il lichen Planus e le lesioni lichenoidi hanno un aspetto clinico ben riconoscibile, ad eccezione del lichen Planus a placca che può essere confuso con una leucoplachia, soprattutto in pazienti fumatori (fig. 2.5). Anche in questo caso è quindi dirimente per la diagnosi definitiva la biopsia con esame istologico.



Fig. 2.5 : Lichen atrofico



Lichen atrofico erosivo

## Lupus eritematoso discoide

Il lupus eritematoso discoide è una patologia cronica autoimmune di eziologia sconosciuta. La diagnosi differenziale con il lichen Planus e la Eritroplachia può essere spesso difficile. In letteratura sono presenti dei dati contrastanti che riguardano il potenziale maligno del Lupus eritematoso discoide in quanto il suo potenziale maligno sembra più estrinsecarsi più sull'epitelio del labbro che sulla mucosa del cavo orale (fig. 2.6)



Fig. 2.6: Lupus eritematoso discoide sul margine gengivale superiore destro

## Disordini ereditari con rischio aumentato

Due disordini ereditari che possono incrementare il rischio di sviluppare patologie maligne nel cavo orale sono la discheratosi congenita e l'epidermolisi bollosa. Sono entrambe delle rare patologie che riconoscono un disordine genetico, in quanto molti casi di discheratosi congenita è correlata al cromosoma X e quindi colpisce i soggetti di sesso maschile. I pazienti affetti da discheratosi congenita presentano spesso delle placche biancastre sul dorso della lingua che possono essere confuse con la leucoplachia, ma l'assenza dell'uso del tabacco e la giovane età depongono a favore della natura ereditaria di tale disordine. Alterazioni maligne si possono manifestare nell'area della mucosa ricoperta dalla placca biancastra.

## Esami diagnostici delle lesioni potenzialmente maligne:

Anche se il cavo orale è facilmente ispezionabile, spesso i disordini orali potenzialmente maligni non vengono diagnosticati perché possono non presentare un aspetto alterato o dolenzia per il paziente, che quindi non richiede una visita stomatologica. In molti casi la diagnosi di disordine orale potenzialmente maligno, viene raggiunta in seguito al riconoscimento di lesioni sospette da un clinico esperto durante un esame odontoiatrico di routine. Una lista delle tecniche diagnostiche utilizzate in patologia orale viene presentata nel box 2.1:

Diagnostic aids for OSCC.	
Established utility	Potential utility
Biopsy and histopathological examination	Vital staining Optical techniques (e.g. Vizilite; Velscope) Brush biopsy DNA ploidy (chromosomal polysomy) Molecular markers Salivary biomarkers

Box 2.1: Ausili diagnostici per il Carcinoma Squamoso del cavo Orale. Da Scully e Bagan (16)

É importante sottolineare come la Biopsia sia considerata l'unico intervento di comprovata utilità e Gold Standard per la diagnosi ed il trattamento dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni. Metodiche come la colorazione vitale, tecniche ottiche e marker genetici, sono da considerarsi come elementi adiuvanti.

## Biopsia (16,23,52):

La biopsia consiste in un prelievo in vivo di un frammento di organo o di tessuto al fine di sottoporlo ad un esame istologico e/o immunohistochimico. Il tessuto viene prelevato con l'ausilio di un bisturi e sottoposto a fissazione nel più breve tempo possibile per evitare fenomeni autolitici e degenerativi. Il fissativo più utilizzato nella clinica quotidiana è la formalina al 10% (1 volume di formaldeide e 9 di acqua). Nella soluzione è presente una certa acidità a causa della trasformazione dell'aldeide formica in acido formico sotto l'azione della luce. E' quindi preferibile conservare la soluzione fissante in contenitori scuri con l'aggiunta di carbonato di calcio che inibisce l'acidificazione.

La biopsia può essere eseguita attraverso due modalità:

### 1) *Biopsia Incisionale:*

Il prelievo biotico prevede l'incisione e l'asportazione di un frammento della lesione da esaminare. L'incisione deve comprendere il tessuto patologico ed i margini di tessuto sano ed avere una profondità tale da comprendere la sottomucosa e, se presente, il piano muscolare sottostante (fig.2.7). Se la mucosa è fortemente aderente al piano osseo, come per esempio sul palato duro o sul trigono retromolare, è fondamentale arrivare al piano periosteo.



Fig. 2.7: Schema di biopsia Incisionale di una lesione orale sospetta. Da Fragiskos (52) modificato

### 2) *Biopsia Escissionale:*

Il prelievo biotico prevede l'asportazione di tutta la lesione da esaminare con margini di tessuto sano circostante (fig. 2.8). Può essere effettuata per lesioni non eccessivamente grandi e di natura benigna, comunque a discrezione del clinico. Per lesioni localizzate in una mucosa aderente al piano osseo sottostante e con poco tessuto sottomucoso, la biopsia escissionale deve interessare anche il tessuto periostale in modo da individuare possibili infiltrazioni ossee.

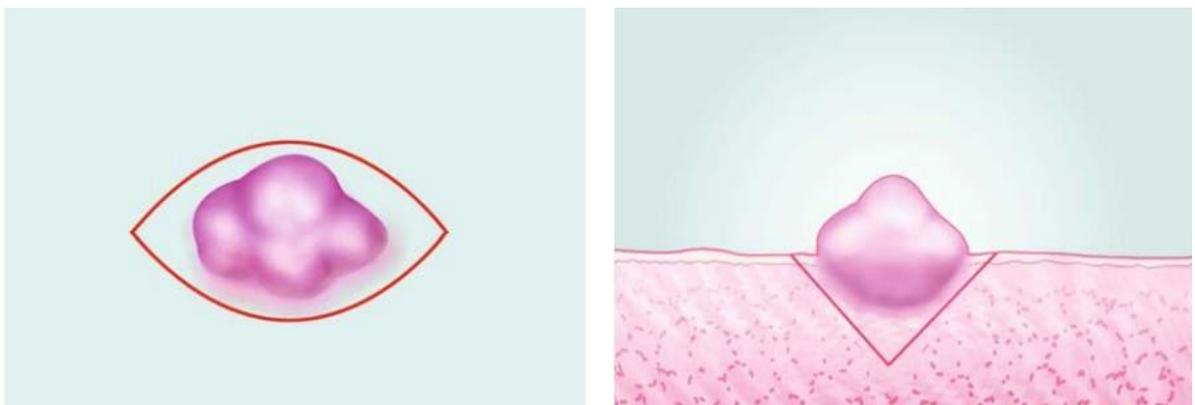


Fig. 2.8: Schema di biopsia Escissionale di una lesione orale sospetta. Da Fragiskos (52) modificato

Per un corretto prelievo biotico è necessario seguire alcuni principi e disporre di un kit base per biopsie. Per eseguire una corretta biopsia incisionale o escissionale bisogna tenere a mente che:

- Per evitare la distensione e la distorsione dei tessuti non si infila il liquido anestetico nella lesione da esaminare.
- Il prelievo deve comprendere parte di tessuto sano perilesionale
- Per evitare artefatti da compressione e distorsione dei tessuti, è buona norma non tirare con forza il frammento utilizzando una pinzetta chirurgica atraumatica.

- Il frammento prelevato deve avere una dimensione adeguata di almeno 4-5 mm di diametro.
- L'incisione deve comprendere una parte di sottomucosa per permettere la visualizzazione della lamina epiteliale e della lamina propria.
- Il campione bioptico va immediatamente immerso in formalina, evitando di trasportare dei frammenti di garza o di cotone.
- Bisogna evitare di lasciare il prelievo in soluzione fisiologica, poiché si potrebbero verificare fenomeni di tipo colliquativo.
- Il pezzo bioptico dovrebbe essere posizionato in un contenitore adeguato con un volume di formalina superiore di due o tre volte il tessuto prelevato.
- L'uso dell'alcol denaturato è riservato solo per frammenti di 2-3 mm di spessore. E' bene comunque evitarne l'uso, in quanto questo fissativo estrae i lipidi e coarta ed indurisce il tessuto.

Negli ultimi anni sono state proposte nuove tecniche bioptiche basate sull'utilizzo della tecnologia Laser. Differenti sistemi laser sono infatti attualmente usati in molte branche della medicina ed in stomatologia possono venire usati per l'escissione e l'ablazione di lesioni della mucosa orale. Queste apparecchiature permettono di poter operare in campo chirurgico esangue, grazie al loro effetto foto coagulativo, con un minor discomfort del paziente nel periodo post-operatorio.

### **Colorazione vitale:**

Le tecniche diagnostiche basate sulla colorazione vitale sono basate sul presupposto che i tessuti neoplastici e displastici assorbono selettivamente dei particolari coloranti chimici. In questo l'assorbimento del colorante discrimina le aree di tessuto alterato dalle zone di tessuto sano che non viene colorato. Una delle tecniche più conosciute è sicuramente quella della colorazione vitale al blu di toluidina, colorante utilizzato per molti anni per le lesioni della cervice uterina. Tale colorante si lega alle cellule epiteliali in rapida proliferazione ed è ritenuto che evidenzi elettivamente gli acidi nucleici in attiva riproduzione cellulare (fig. 2.9).

Nella tecnica della colorazione vitale del cavo orale con blu di toluidina, il paziente viene fatto inizialmente sciacquare con semplice acqua per 2 volte (20 secondi ciascuna), poi con 20 cc di soluzione di acido acetico all'1%. Con una garza sterile si asciuga la lesione da esaminare e si applicano delle tocature con blu di toluidina. Per eliminare il colorante in eccesso si sciacqua di nuovo con acido acetico all'1% per 1 minuto e successivamente si invita il paziente a sciacquarsi nuovamente con acqua. La colorazione bluastra della mucosa orale indica la presenza di un'area sospetta che viene sottoposta a biopsia incisionale.

La colorazione vitale al blu di toluidina contiene:

- Soluzione idroalcolica di blu di Toluidina 1% aggiustata a Ph 5.
- TONIO Cloruro in polvere 1gr
- Acido acetico 10 cc
- Alcol assoluto 49 cc
- Acqua distillata q.b. a 100 cc

Tuttavia tale metodica, benché ampiamente utilizzata e conosciuta, non è supportata da studi randomizzati controllati con percentuali di sensibilità e specificità spesso estremamente variabili. Si può comunque affermare che il blu di toluidina colora il carcinoma squamoso orale, ma che sia positivo solo nel 50% delle lesioni displastiche, ovvero che sia più efficace nell'evidenziare carcinomi e displasie severe ma meno valido nell'evidenziare displasie lievi o lesioni incipienti. Inoltre il blu di

toluidina può colorare anche lesioni benigne, lesioni infiammatorie o ulcerate, le irregolarità del dorso linguale, depositi di placca e la gengiva sana. In un recente articolo del 2010, in un gruppo di 8000 pazienti in Taiwan, si è dimostrato come vi sia poca differenza nei risultati di screening di lesioni orali utilizzando la colorazione vitale al blu di toluidina o il semplice controllo clinico ad occhio nudo senza alcun ausilio diagnostico (53).

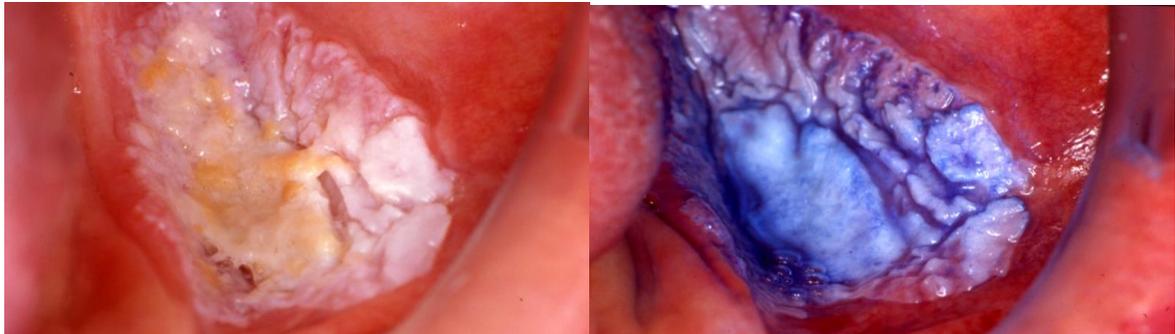


Fig. 2.9: la lesione leucoplasia prima e dopo la colorazione vitale con blu di toluidina.

## Tecniche ottiche

Recentemente studi finanziati del National Institute of Health (NIH) sull'uso della Narrow Band Imaging (NBI) ovvero delle lunghezze d'onda a banda stretta che costituiscono la base della tecnica dell'autofluorescenza, hanno riportato risultati positivi nella valutazione in vivo dell'ampiezza dei margini di escissione di una neof ormazione maligna (54).

La bio-ottica studia interazione della luce con i tessuti biologici al fine di evidenziare alterazioni strutturali e metaboliche delle cellule: un fascio luminoso che attraversa un tessuto biologico fornisce numerose indicazioni riguardo cambiamenti morfologici, cito-architeturali e metabolici del campione (54,55,56,57)

La fluorescenza è definita come la capacità di alcuni atomi e molecole di assorbire un fotone ad una certa lunghezza d'onda e di riemetterlo con una successiva emissione in una lunghezza d'onda maggiore.

L'autofluorescenza consiste invece nella capacità da parte della cellula, o più in generale di un tessuto, di emettere, in particolare condizione di eccitazione, lunghezze d'onda con differenti caratteristiche spettrali, *senza che vengano effettuati alcuni pretrattamenti* (per esempio mezzi di contrasto o colorazioni vitali). E' ampiamente diffusa in natura sia nel mondo animale che vegetale e deriva dalla presenza di molecole biologiche intra o extra cellulari, definite fluorofori intrinseci.

I fluorofori in generale sono molecole organiche poliaromatiche o eterocicliche in grado di generare colorazione fluorescente se stimolate da determinate lunghezze d'onda, assorbendo la luce in una specifica regione dello spettro e successivamente riemettendo luce (energia fotonica) "fluorescente" in una regione dello spettro superiore, ad una lunghezza d'onda ( $\lambda$ ) più alta.

Una delle proprietà fondamentali del fluoro foro è lo **stokes shift** (dal nome del fisico irlandese George Stokes) e rappresenta la differenza tra la lunghezza d'onda della luce emessa e quella della luce assorbita. Questa proprietà essendo caratteristica per ogni molecola, è limitata di solito a poche decine di nanometri e viene utilizzata per discriminarne la presenza.

L'autofluorescenza tissutale è dovuta a biomolecole coinvolte nell'organizzazione istologica, quali collagene ed elastina, e associate a processi metabolici, come il NAD(P)H, le flavine, le porfirine, le vitamine A, B6 e B2 e lipopigmenti.

L'emissione per fluorescenza che consegue all'assorbimento dipende dalle caratteristiche di assorbimento e emissione del fluoroforo, dalla sua concentrazione nel campione, e dallo spessore

del campione. Modificazioni della morfologia tissutale portano ad un differente assorbimento e diffusione, sia nell'eccitazione che nell'emissione. Infatti il NADH (Nicotin Adenin Dinucleotide) e FAD (Flavin Adenin Dinucleotide) sono buoni indicatori del metabolismo cellulare. E' stato dimostrato che l'intensità della fluorescenza del NADH aumenta con la progressione neoplastica, mentre al contrario il FAD decresce. (60,61) In particolar modo i cross-link collagenici della membrana basale diminuiscono nell'immediata vicinanza della displasia. La perdita di fluorescenza sembra derivare in gran parte da alterazioni della biochimica collagenica in seguito al disfacimento della matrice extracellulare dovuto alla diretta presenza di cellule displastiche: le bande di eccitazione e di emissione dei cross-links collagenici sono più ampi di quelli del NADH/FAD, probabilmente a causa della presenza di diversi fluorofori nello spettro generale. È stato anche dimostrato che alterazioni del materiale genetico cellulare in cellule displastiche aumentano il fenomeno di scattering (diffusione ottica) (63,65,66).

Comunque sulla base delle attuali conoscenze, si ritiene che alle lunghezze d'onda di eccitazione di 400-460 nm ed emissione  $\geq 475$ nm, la perdita di fluorescenza dovuta alla progressione displastica sia causata principalmente dalla disgregazione della matrice collagenica e dall'aumentato assorbimento dell'emoglobina (60). Secondariamente la perdita di fluorescenza, dipende dallo scattering (diffusione ottica) epiteliale dovuto all'ispessimento dello stesso, e al decremento della concentrazione del FAD (58,59,60).

## **Visualizzatore diretto dell'autofluorescenza**

Utilizzando questi dati, diversi autori svilupparono apparecchiature cliniche per permettere di individuare la mucosa orale geneticamente alterata da quella clinicamente sana.

Numerosi dispositivi di imaging su base fluorescente sono stati sviluppati negli ultimi 15 anni, ma solo nel 2006 con la pubblicazione di Poh e coll. Fu presentato il prototipo di un dispositivo di visualizzazione diretta della fluorescenza con la sorgente di luce coassiale all'oculare dell'operatore grazie alla presenza di uno specchio dicroico (61).

Lo **specchio dicroico** è un dispositivo già utilizzato nella microscopia a fluorescenza ed è costituito da un filtro di vetro ricoperto di un sottilissimo film di alluminio o fluoruro di calcio o magnesio che consente di riflettere raggi con una certa lunghezza d'onda e di lasciar passare inalterati raggi con lunghezza d'onda maggiore. I cambiamenti di fluorescenza della mucosa orale vengono visti direttamente dall'operatore senza l'assistenza di pellicole fotografie o sensori CCD come previsto da altre apparecchiature simili.

Da questo prototipo è quindi stato sviluppato uno strumento di dimensioni contenute dotato di manipolo dal quale viene emesso da una estremità una lunghezza d'onda blu di 400-460 nm e dall'altra è posto l'oculare per l'operatore, che grazie alla presenza dello specchio dicroico e di un filtro, permette visualizzare solamente la lunghezza verde di emissione della mucosa (fig 2.10, 2.11).

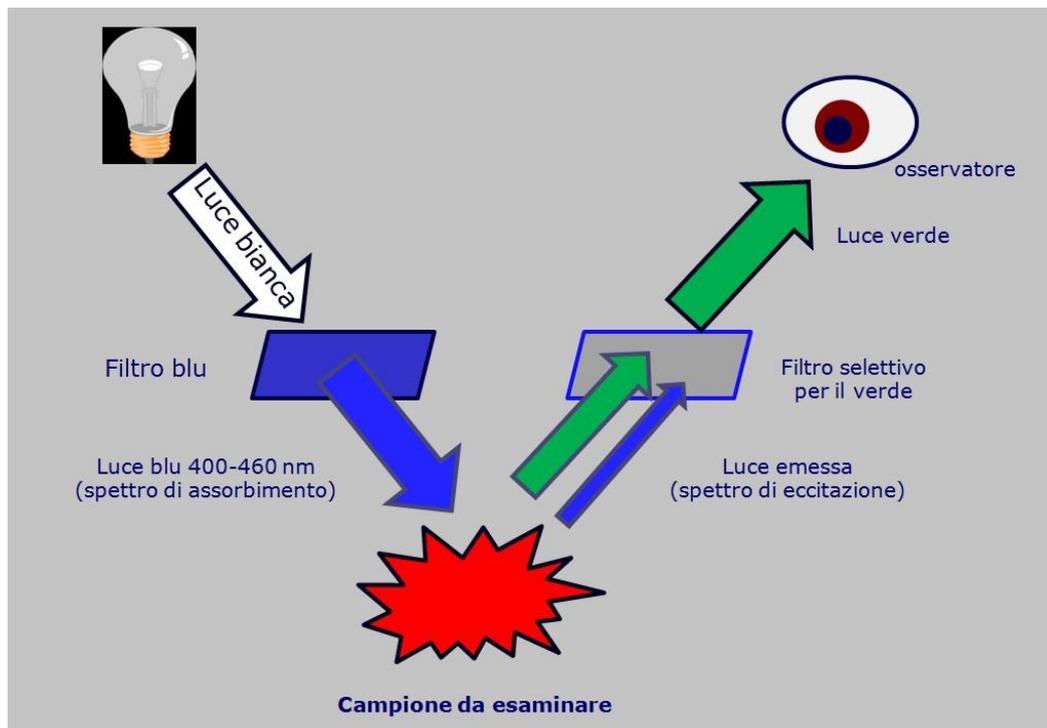


Fig. 2.10: Il dispositivo di autofluorescenza produce una luce blu che colpisce la lesione da valutare, la quale riemette a sua volta luce blu e verde; tramite un filtro presente sul dispositivo, si seleziona solamente la lunghezza d'onda del colore verde.



Fig. 2.11: Il dispositivo di autofluorescenza ed il suo uso su paziente: la metodica è assolutamente non invasiva e non richiede alcun pretrattamento.

Tessuti biologici ai quali vengono rivolti una luce blu di lunghezza d'onda di 400-460 nm rifletteranno o assorbiranno la luce in relazione delle loro caratteristiche fisiche, vascolari e metaboliche cellulari. La luce blu che colpisce una mucosa orale sana renderà visibile all'operatore ampie zone di colore verde. Allo stesso modo una mucosa orale con alterazioni genetiche e/o cliniche presenterà una Loss of Fluorescence LOF (perdita di fluorescenza) con zone scure o nerastre al posto di quelle verdi. Un tessuto orale infiammato con una grande componente vascolare assorbe molto la luce ed apparirà scuro (LOF) rispetto alle zone circostanti. Una displasia o un carcinoma assorbono la luce e si presenteranno scuri rispetto al tessuto non colpito. Una lesione displastica cheratinizzata presenterà un'aumentata fluorescenza con colore bianco e aree scure ipofluorescenti nella sua immediata

periferia. Tutte le lesioni del cavo orale con componente flogistica, come per esempio le lesioni da traumatismo dentario, afte, glossiti migranti, alterazioni linfonodali, presenteranno un quadro di ipofluorescenza scuro. Da questa breve disamina risulta quindi evidente come la perdita di fluorescenza abbia un significato clinico non univoco e che indichi sia la semplice flogosi acuta che la più grave displasia e/o carcinoma (62,63,64,65) (fig.2.12-2.13-2.14).

L'esame con l'autofluorescenza non è invasivo e viene eseguito al buio, per facilitare la visione fluorescente e limitare il rumore di fondo (luce bianca riflessa).



Fig. 2.12 : margine linguale sinistro controllato con luce bianca e stesso sito come appare mediante autofluorescenza : è ben visibile una lesione scura a margini irregolari



Fig 2.13: Paziente già operato per carcinoma squamoso orale che presenta un' area ipofluorescente sulla base del margine linguale sinistro .

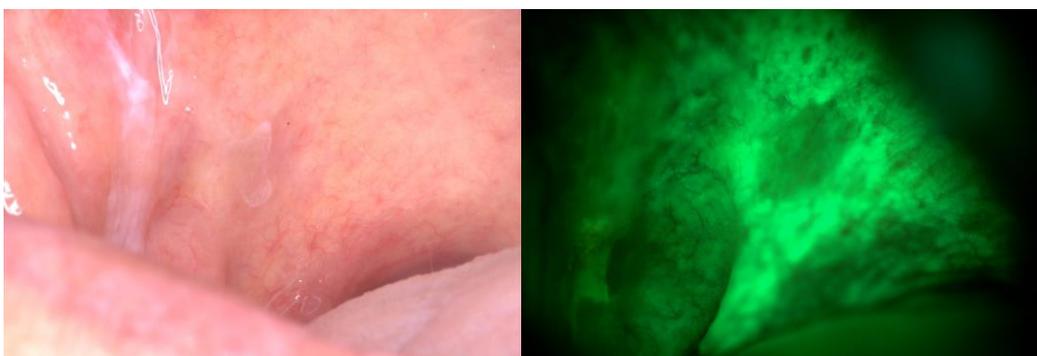


Fig. 2.14: Palato molle di destra dove è appena visibile una lesione bianca; la stessa lesione viene meglio evidenziata mediante autofluorescenza.

## **Brush Biopsy ed istologia esfoliativa:**

La citologia esfoliativa viene definita come l'analisi e l'interpretazione delle caratteristiche delle cellule raccolte dalla mucosa orale. La citologia esfoliativa orale è stata sviluppata dall'esperienza della citologia esfoliativa della cervice uterina, ma non ha mai raggiunto un vasto impiego nella pratica clinica, rimanendo per lo più utilizzata a scopo di ricerca e di studio (23).

Gli svantaggi della citologia orale sono essenzialmente due (23,66,67):

- Difficoltà nell'acquisizione di un campione di elevato significato diagnostico da una zona appropriata del cavo orale.
- Difficoltà di ottenere una adeguata rappresentazione della natura displastica della lesione dalla quale le cellule vengono prelevate.

Sono stati proposti diversi ausili clinici per il prelievo citologico, dagli stick applicatori in cotone, dai gel e dalla schiuma di cellulosa, dalle spatole di legno o di metallo, etc. Ma la difficoltà principale è quella di ottenere cellule epiteliali dello strato basale, in quanto è a livello dello strato basale che avvengono molte delle alterazioni displastiche che possono poi non essere più facilmente individuate a causa della progressiva cheratinizzazione e perdita dei nuclei degli strati epiteliali orali più superficiali.

## **Studio della ploidia del DNA, Marker genetici e marker salivari (23,68,69,70,71,72)**

A tutt'oggi, materie come la genomica e la proteomica sono ufficialmente incluse nell'oncologia moderna. Inoltre una lista completa delle aberrazioni cromosomiche umane correlate all'insorgenza del carcinoma del cavo orale e del collo è stata più volte pubblicata in letteratura internazionale.

Tuttavia l'importanza di queste aberrazioni è variabile ed il reale significato cellulare e clinico non è ancora perfettamente compreso. Attualmente si sta ancora studiando per capire se più alterazioni genetiche siano più coinvolte rispetto ad altre nell'insorgenza del carcinoma e per questo motivo i numerosi marker genetici vengono usati solamente in laboratorio a scopo di ricerca e non ancora nella pratica clinica quotidiana.

## Lesioni del cavo orale a rischio di evoluzione tumorale in corso di malattie dermatologiche

Un primo gruppo di affezioni dermatologiche può causare lesioni del cavo orale, in maniera elettiva o come corredo di un quadro cutaneo prevalente (lichen planus, pemfigo, lupus). Alcune di queste lesioni assumono carattere cronico-ricidivante e sono a rischio di formazione di tumori del cavo orale, se non riconosciute e trattate precocemente. Un secondo gruppo di malattie cutanee, numericamente più esiguo, per lo più trasmesse per difetto genetico, può presentare lesioni tumorali che si manifestano nel cavo orale con elevata frequenza (s. di Cowden, s. di Goltz) o dare luogo a sporadiche neoplasie orali nel corso dell'evoluzione. Un terzo gruppo di dermopatie (**connettiviti, vasculiti**, reazioni farmaco-indotte, malattie granulomatose, etc) possono manifestarsi con lesioni del cavo orale, che raramente vanno incontro a processi di degenerazione neoplastica, ma pongono sempre delicati problemi di diagnosi differenziale.

L'attenta osservazione della bocca, spesso sottovalutata, permette all'odontoiatra e al dermatologo di cogliere segni minimi di malattia e di confermare un sospetto diagnostico consentendo una **diagnosi precoce**.

Il concetto di base che uno stato infiammatorio cronico della mucosa orale possa determinare la formazione di lesioni biancastre (da cheratinizzazione anomala) o erosive che favoriscono nel tempo la trasformazione neoplastica, deve sempre essere presente nella pratica clinica di professionisti di varie discipline.

### Lichen Planus

È una malattia infiammatoria cronica a localizzazione muco-cutanea a patogenesi immunologica e mediata da linfociti T. Istologicamente si rileva un tipico infiltrato di linfociti T disposti a banda nel derma superficiale. Si può associare occasionalmente con varie patologie sistemiche quali la cirrosi biliare primitiva, l'epatite cronica attiva, la colite ulcerosa, la miastenia gravis e il timoma. E' stato spesso correlato con disturbi psico-affettivi. Colpisce circa l'1% della popolazione con prevalenza nell'età adulta (30-60 anni), è più frequente nel sesso femminile e molto raro nell'infanzia. Ha andamento cronico-ricidivante. Interessa la cute glabra, le mucose, il cuoio capelluto e le unghie. Clinicamente le lesioni sono papule cutanee appena rilevate sul piano cutaneo, di aspetto poligonale, spesso pruriginose, che si localizzano principalmente gli arti (superficie flessoria) e al tronco (regione sacrale e fianchi). Sono simmetriche, a volte ombelicate (variante anulare), con note di ipercheratosi superficiale dipendenti dal tempo di presenza e dall'intensità del grattamento. Tendono ad assumere colorito violaceo nella fase di stato e sono caratterizzate, a volte, da un reticolo biancastro superficiale. Assumono una sfumatura brunastra nel corso dell'evoluzione. In seguito al grattamento si possono formare lesioni lineari (fenomeno di Koebner o isomorfismo reattivo). Le pseudomucose genitali e le unghie sono spesso coinvolte. Alcune forme cliniche dei genitali e di specifiche aree cutanee possono presentarsi con lesioni prevalentemente atrofiche e pseudocicatrizziali (lichen sclero-atrofico).

Il lichen della mucosa orale è patologia frequente e insidiosa. E' la forma più riscontrata di LP, sei volte più frequente di quella cutanea. Si presenta come unica manifestazione, in assenza di lesioni cutanee, nel 25% dei casi. Nel lichen cutaneo la presenza di lesioni mucose contemporanee è intorno al 65% dei casi. Sono descritte sei forme differenti di lichen orale: reticolare (più frequente), atrofico, a placche, papuloso, erosivo, bolloso. L'aspetto reticolare è caratterizzato da strie biancastre a "foglia di felce", ma può anche essere limitato a punteggiature focali biancastre. L'aspetto papuloso o a placche è più frequente sul dorso della lingua e si distingue con difficoltà

dalla leucoplachia. Il tipo atrofico si distingue per l'aspetto arrossato e atrofico della mucosa: tali aree appaiono circondate in periferia da strie biancastre. La zona centrale eritematosa deve essere sottoposta a biopsia per escludere istologicamente un carcinoma in situ. La variante erosiva è più frequente negli anziani e nei pazienti con epatopatie croniche (epatiti B e C). Le lesioni sono dolorose e urenti, talvolta sanguinanti. La mucosa geniena, le gengive e la lingua sono più spesso colpite. Meno frequenti sono le lesioni delle aree sublinguali e del palato.

La degenerazione neoplastica del LP del cavo orale è stata frequentemente descritta, soprattutto nelle forme croniche erosive (1). La sede più frequente è la mucosa buccale ma può interessare anche la lingua e le labbra. La durata della malattia è variabile prima che si realizzi la degenerazione maligna, ma comunque non inferiore a 2 anni. Evoluzione neoplastica delle forme cutanee ipertrofiche è stata spesso riportata (2).

La terapia del lichen planus è di tipo medico-farmacologico, basata sull'uso topico di steroidi o di altri immunosoppressori (ciclosporina A). Questi farmaci sono stati approntati per un uso cutaneo e conseguentemente la loro efficacia quando usati a livello orale si riduce poiché vengono rapidamente allontanati dalla saliva e dalle attività funzionali del cavo orale. È utile per renderli più efficaci promuoverne l'aderenza alle mucose orali unendoli a un veicolo come l'idrossietilcellulosa o come l'acido ialuronico.

## **Lupus eritematoso**

Il lupus eritematoso sistemico si localizza raramente al cavo orale. Più spesso ritroviamo lesioni compatibili con la diagnosi di lupus eritematoso cronico, di solito localizzato alle aree cutanee fotosposte, ma talvolta alle labbra e alla mucosa orale. Quest'ultimo può andare incontro a trasformazione neoplastica.

## **Pemfigo e altre malattie bollose del cavo orale**

Il termine pemfigo comprende un gruppo di malattie di origine autoimmune caratterizzate dallo sviluppo di progressivo di bolle che colpiscono le mucose e la cute. Esistono varie forme cliniche di pemfigo: il pemfigo volgare (PV), il pemfigo vegetante (che è una variante del PV), il pemfigo foliaceo, il pemfigo eritematoso, il pemfigo indotto da farmaci, il pemfigo a IgA e il pemfigo paraneoplastico. Ciascuna forma è caratterizzata da un processo patogenetico autoimmune di base che determina la distruzione delle connessioni intercheratinocitarie con formazione di vescico-bolle intraepidermiche (superficiali). Le bolle del pemfigo sono flaccide, si rompono facilmente e vanno incontro a erosioni e lesioni crostose secondarie che persistono a lungo se non curate. E' malattia molto grave in alcuni casi e il rischio di infezioni cutaneo-sistemiche e di gravi squilibri elettrolitici nelle forme diffuse, deve sempre essere temuto.

Le manifestazioni del cavo orale sono frequenti e spesso sono il segno di esordio. Le lesioni sono prevalentemente di tipo ulcerativo in quanto le bolle si rompono rapidamente a causa della estrema fragilità dell'epitelio. L'aspetto è di lesioni erosive rosse sia superficiali o crateriformi che si accompagnano alla rimozione meccanica della lamina epiteliale. Una caratteristica delle lesioni orali da PV è che sono in genere localizzate nei settori posteriori della mucosa oro-faringea e che tendono a progredire dando un ampio coinvolgimento della superficie mucosa. Le lesioni si possono estendere al faringe e rendono difficile la deglutizione.

Il PV della mucosa orale può essere facilmente confuso con altre malattie vescicolo-erosive. La diagnosi definitiva del PV si basa sugli aspetti clinici, l'istologia e i tests immunologici e sugli aspetti

clinici di cronicità e tendenza alla recidiva. Fondamentali sono la valutazione biotica e l'immunofluorescenza diretta (positività degli anticorpi anti-desmogleina I e III) e indiretta per confermare la diagnosi.

## **Epidermolisi bollose**

L'EB è un gruppo di **genodermatosi** (malattie genetiche della cute) **rare**, caratterizzate da una fragilità della cute e delle mucose con la **formazione di bolle** in seguito anche a microtraumi. I progressi della immunoistochimica, della microscopia elettronica e della biologia molecolare hanno permesso di identificarne numerosi sottogruppi con caratteristiche cliniche e genetiche diverse. La modalità di trasmissione genetica varia in funzione della forma di EB.

La più recente **classificazione delle EBE** comprende numerose forme alcune delle quali presentano una evoluzione benigna e tendono alla regressione spontanea senza complicanze; altre, invece, sono molto gravi, talvolta letali nei primi mesi di vita e talvolta in età giovane – adulta.

Il cavo orale è spesso interessato da lesioni erosive che assumono andamento cronico-recidivante

Il rischio di sviluppo di neoplasie orali è soprattutto a carico delle forme distrofiche di EB.

## **Malattie a carattere erosivo del cavo orale**

Le mucositi farmaco-indotte come da agenti chemioterapici (es. methotrexate), le aftosi recidivanti e della m. di Behcet o le vasculiti cutaneo sistemiche come la s. di Wegener, possono causare lesioni orali erosive o con aspetto aftoide-ulcerativo, talvolta di difficile identificazione clinica. La cronicizzazione di tali lesioni può andare incontro raramente a trasformazione neoplastica, ma rappresenta spesso un quesito diagnostico risolvibile soltanto con la biopsia e l'esame istologico relativo.

## **Sindrome di Cowden**

Malattia rara, trasmessa con carattere autosomico dominante, caratterizzata da amartomi e tumori multipli di vari organi (mammella, tiroide, cute e cavo orale). Le lesioni cutanee sono date da amartomi multipli e papulo-noduli. Le neoformazioni orali sono più spesso papulo-noduli biancastri delle gengive che tendono a confluire. La diagnosi istologica è fondamentale.

## **Iperplasia dermica focale (s. di Goltz)**

Patologia rara, geneticamente determinata con assoluta prevalenza nel sesso femminile, caratterizzata da papillomi multipli della mucosa orale e della lingua e della zona periorale, con possibile formazione di neoplasie maligne. Gli altri aspetti clinici sono: strie di iperpigmentazione cutanea a disposizione lineare, atrofie cutanee, teleangectasie, noduli adiposi e accumuli di grasso localizzati nel sottocute e difetti molto variabili degli occhi, dei denti, dello scheletro, del sistema nervoso centrale e degli apparati urinario, gastrointestinale e cardiovascolare.

## Neoformazioni benigne virali

Verruche volgari e condilomi virali, sono patologie causate da virus HPV, che se trascurate e lungoduranti possono dare luogo a trasformazioni tumorali. Spesso sono presenti sulla cute e da questa vengono trasferite, per contatto diretto, alla mucosa orale.

Il trattamento precoce (crioterapia, laser CO 2 e chirurgia), ne consente la eliminazione radicale.

## Malattie granulomatoze di origine infettiva del cavo orale

La sifilide, la tubercolosi, la leishmaniosi e, più raramente, la lebbra, possono interessare il cavo orale. Le lesioni sono spesso di difficile diagnosi clinica. E' necessario ricorrere alla biopsia e al relativo esame istologico, insieme agli esami laboratoristico-infettivologici generali, per avere una diagnosi di precisione. L'evoluzione in senso neoplastico è rara.

## Nevi e melanoma

I nevi melanocita possono localizzarsi anche al cavo orale ed alla lingua e similmente il melanoma maligno, che si sviluppa preferenzialmente sulle mucose orali e gengivali.

L'attenzione in caso di lesioni pigmentarie deve essere massima e gli esami che consentono adesso di discriminare i nevi dal melanoma (epiluminescenza), devono possibilmente precedere l'intervento di rimozione.

## Trattamento: osservazione o intervento?

Tradizionalmente i Disordini Orali Potenzialmente Maligni venivano gestiti con protocolli clinici di osservazione che essenzialmente prevedevano l'iniziale riconoscimento e diagnosi della lesione, fotografie cliniche e controlli stomatologici programmati. Sfortunatamente questo approccio "passivo" ha permesso a molte lesioni orali di trasformarsi in carcinoma. Attualmente in letteratura internazionale, viene quindi consigliato nella gestione dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni un approccio "attivo" di tipo interventista (73). In un interessante studio di Thompson e coll. del 2009, sono stati trattati mediante Laser chirurgia, 78 pazienti che alla biopsia presentavano una displasia grave, mentre 39 pazienti con lesioni displastiche lievi sono stati inseriti in un semplice regime di follow-up. A 3 anni di distanza il 64% dei soggetti trattati con Laser mostrava una guarigione clinica completa e assenza di disordini orali, mentre solo il 23% dei pazienti in follow-up mostrava l'assenza spontanea delle lesioni (74).

## Trattamento Medico:

Nel corso degli anni sono stati presentati in letteratura numerosi trattamenti medici sia topici che sistemici per il trattamento dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni.

Tra questi venivano presentate terapie con carotenoidi, vitamina A, C, E, blomicina e più recentemente con gli inibitori della ciclo-ossigenasi. I diversi tipi di farmaco e la loro posologia, viene presentata nel box 3.1. Purtroppo nelle revisioni sistematiche della letteratura, l'approccio medico risulta essere non efficace e non "evidence-based", essendo molto pochi i trials randomizzati controllati (75,76). Inoltre non vi è alcuna evidenza scientifica che la terapia farmacologica porti a guarigione clinica a lungo termine, che possa prevenire la trasformazione maligna della lesione e che

possa ridurre l'incidenza e la recidiva dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni (23). Inoltre gli studi clinici ritrovati in letteratura sono composti da piccoli gruppi di pazienti che vengono seguiti per brevi periodi di follow-up. Anche se vengono notati dei miglioramenti clinici durante la terapia medica, questi non sono però duraturi dopo l'interruzione dell'assunzione dei farmaci. Non sono poi da sottovalutare tutte le controindicazioni e gli effetti collaterali, che portano spesso il paziente esaminato ad abbandonare il protocollo di studio.

Tenendo a mente quanto sopra esposto, il trattamento precoce dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni è costituito dalla biopsia incisionale, classificazione istopatologica con diagnosi provvisoria, quindi asportazione completa della lesione con esame istopatologico e diagnosi definitiva: il trattamento medico non è altro che un palliativo per una lesione orale di cui non si conoscono gli aspetti istologici, e per questo è attualmente considerata come terapia di seconda scelta (73,77).

Agent	Mode of action	Side effects
<i>Carotenoids</i>		
Beta carotene (vitamin A precursor)	Antioxidant	Yellow skin discolouration, headaches, muscle pain
Lycopene	Antioxidant	None
<i>Vitamins</i>		
Ascorbic acid (vitamin C)	Antioxidant	None
Alpha tocoferol (vitamin E)	Antioxidant	None
Retinoic acid (vitamin A): 13-cis-retinoic acid	Keratin production; epithelial cell growth and differentiation; collagen matrix production	Dermatitis, teratogenic, headaches, muscle pain, xerostomia, dizziness
Isotretinoin Tretinoin		
Fenretinide (vitamin A analogue)	Apoptosis induction	None
<i>Bleomycin</i>	Cytotoxic antibiotic	Stomatitis, alopecia, skin pruritus and vesiculation
<i>Ketorolac</i>	NSAID	Gastrointestinal irritation
<i>Celecoxib</i>	Selective COX-2 inhibitor	Cardiovascular thrombosis
<i>Tea/green tea</i>	Anti-angiogenesis	Insomnia, nervousness
NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug.		

Box 3.1: Schema delle più comuni terapie mediche utilizzate per il trattamento dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni. Da Thompson (23)

## Terapia Fotodinamica:

La terapia fotodinamica o "Photodynamic Therapy" (PDT), è una tecnica non invasiva utilizzata nel trattamento di alcune patologie tumorali. Al paziente viene somministrato un "agente fotosensibilizzante" che si accumula maggiormente nella lesione tumorale. Viene quindi applicata una fonte luminosa di una specifica lunghezza d'onda, che attiva l'agente fotosensibilizzante, distruggendo così il tumore. Sono stati presentati in letteratura numerosi agenti fotosensibilizzanti e numerose lunghezze d'onda attivatrici. In stomatologia la PDT è stata principalmente utilizzata nel trattamento della leucoplachia e diversi studi clinici hanno riportato percentuali di successo variabili. Tuttavia da una recentissima review di Ribeiro (76), si nota come gli studi condotti siano in realtà di scarso significato statistico senza follow-up o con controllo a 3-6 mesi. Per questo tipo di terapia non sono stati eseguiti studi randomizzati controllati ed in letteratura specialistica non ci sono evidenze significative sulla reale efficacia della PDT nel trattamento dei Disordini Potenzialmente Maligni o del carcinoma orale (76).

## Escissione Laser (78-82):

Il Laser è l'acronimo di "Light Amplification By Stimulated Emission of Radiation" (amplificazione della luce mediante emissione stimolata di radiazioni). È uno strumento costituito da un "mezzo Attivo" a stato solido, liquido, gassoso, e da una sorgente di energia o di "Pompaggio". La caratteristica di un raggio Laser è quella di essere collimato, coerente e direzionalizzato.

I laser possono produrre sui tessuti, come qualsiasi altra radiazione elettromagnetica, degli effetti fototermici, *fotomeccanici* e *fotochimici*. Le interazioni fototermiche derivano direttamente dal calore generato dal laser e se il tessuto viene riscaldato fino alla temperatura di 50° C, il conseguente danno termico è ancora reversibile, ma a temperature più elevate (50-100° C), si verifica la coagulazione delle proteine con conseguente danno irreversibile. A temperature ancora più elevate (> 100° C) il tessuto viene vaporizzato perché l'acqua contenuta nei tessuti bersaglio raggiunge la temperatura di ebollizione e quindi evapora. Il tipo di alterazione termica che si verifica sul tessuto (coagulazione o vaporizzazione) dipende dalla densità di potenza (power density, PD) ovvero  $\text{Watt/cm}^2 = \text{Watt}/\pi r^2$ , mentre l'estensione del danno termico è direttamente proporzionale alla quantità di calore dissipato dal tessuto bersaglio ai tessuti limitrofi e dipende sia dalla PD che dal tempo di esposizione (Exposure Time, ET). Se il tempo di esposizione è inferiore al tempo di rilassamento termico del tessuto (Thermal Relaxation Time, TRT, ovvero tempo richiesto dal tessuto bersaglio per dimezzare la temperatura raggiunta dall'emissione laser), il calore tenderà a non diffondersi nei tessuti vicini; se il tempo di esposizione è superiore al TRT, si avranno dei danni termici nei tessuti vicini alla sede di incisione. Generalmente, quando si vuole indicare la quantità totale di energia impartita da un laser su un tessuto bersaglio, in assenza di trasmissione, riflessione e diffusione, si usa la densità di energia (Energy Density) che può essere espressa come PD ( $\text{Watt/cm}^2$ ) X Tempo (secondi) /  $\text{cm}^2$ .

Il principio della terapia laser è quello di utilizzare una specifica lunghezza d'onda, adatta ad essere assorbita il più possibile dal tessuto bersaglio con minima distruzione dei tessuti limitrofi. Anche se tutti i laser sfruttano lo stesso meccanismo termico, laser con diverse lunghezze d'onda presentano differenti penetrazione, assorbimento e diffusione, con differenti effetti tissutali in relazione all'energia assorbita e ai cromofori eventualmente presenti. Quindi devono essere considerati 3 importanti elementi: 1) Si dovrebbe utilizzare una specifica lunghezza d'onda che deve essere assorbita in maniera ottimale dalla struttura bersaglio (in relazione alla curva di assorbimento dei cromofori bersaglio); 2) Un tempo di esposizione inferiore del tempo necessario al tessuto bersaglio per raffreddarsi; 3) Trasferire sufficiente densità di potenza per provocare nel tessuto bersaglio un determinato innalzamento termico richiesto per il fine terapeutico (escissione o vaporizzazione).

## Tecnica chirurgica Laser

I laser maggiormente utilizzati in oncologia orale sono quelli a CO2 e diodi, potendo utilizzare entrambe le lunghezze d'onda nello stesso intervento.

Viene praticata un'anestesia di tipo infiltrativo perilesionale, impiegando un anestetico locale a base di mepivacaina senza epinefrina, e successivamente si esegue l'escissione chirurgica laser "three step" ovvero a tre tempi (80-82).

L'escissione chirurgica viene distinta in tre stadi in successione: incisione, dissezione ed emostasi finale, mutando nelle tre fasi il setting dell'apparecchio laser utilizzato (fig. 3.1):

- A. **Incisione perilesionale:** emissione dell'impulso in modalità pulsata (pulsed wave) e fascio focalizzato.
- B. **Dissezione:** iniziando da una estremità del perimetro di incisione, viene trazonato il tessuto con una pinzetta tipo Adson e si eseguono dei movimenti di "va e vieni", avendo cura di

orientare il fascio laser perpendicolarmente al tessuto da asportare, utilizzando una modalità di emissione pulsata (pulsed wave) e fascio focalizzato.

- C. **Emostasi:** una volta asportata la lesione, il sito chirurgico che presenta vasi beanti viene sottoposto ad emostasi laser con emissione del fascio laser in continuo (continuous wave) e fascio defocalizzato.

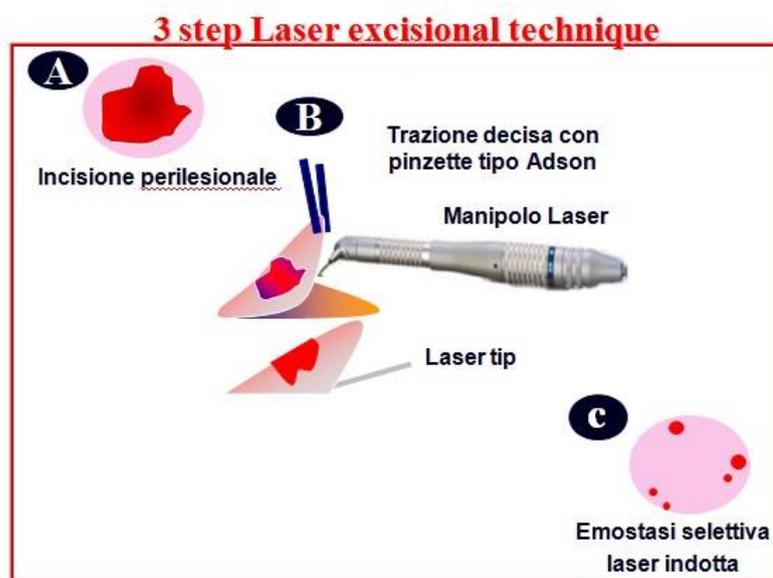


Fig. 3.1: La tecnica di escissione Laser "a tre Tempi". Da Rossi, Tinozzi, Ambrosi 2005 (80)

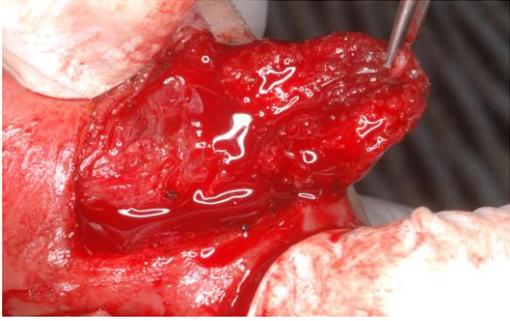
Una incisione ed una dissezione in modalità pulsata permettono di limitare il danno termico laterale sul campione asportato, che può essere così esaminato dall'anatomopatologo senza artefatti di diatermocoagulazione, con la possibilità di verificare la completa escissione della lesione. Inoltre il controllo della diffusione termica laterale del calore prodotto dal laser, riduce drasticamente la sintomatologia algica nel decorso post-operatorio. Al termine dell'intervento, l'emostasi laser sul sito chirurgico, eseguita in modalità continua ed in maniera selettiva sui piccoli gemizi ematici, provoca maggiore danno termico laterale che però porta all'emostasi. Tale tecnica si basa sul concetto che, limitando il danno termico laterale con una emissione pulsata, migliora la qualità di taglio ma peggiora quella di emostasi; apportando un più diffuso danno termico laterale con una emissione continua, si ottiene ottima emostasi e una minore precisione nella capacità di taglio. È necessario scegliere il setting dell'apparecchio laser in relazione a ciò che si desidera eseguire. Tutto questo può essere eseguito utilizzando un'unica lunghezza d'onda, ovvero un solo tipo di laser, come per esempio il laser a diodi che si presta ottimamente per questi tipi di intervento, oppure utilizzandone diverse in combinazione. Se si dispone di più laser, è consigliabile utilizzare il laser CO2 (10600 nm) per l'incisione e la dissezione, ed una lunghezza d'onda di  $810 \pm 10 \text{ nm}$  o  $980 \pm 10 \text{ nm}$  di un laser a diodi per eseguire l'emostasi finale (fig. 3.2). La lunghezza d'onda del laser CO2 riconosce come cromoforo bersaglio principalmente l'acqua e rende possibile in modalità pulsata l'asportazione di spessori di tessuto nell'ordine di un micron, risultando estremamente preciso e delicato. Le lunghezze d'onda di un laser a diodi riconoscono come cromoforo bersaglio l'ossiemoglobina e la melanina, essendo così in grado di fornire in modalità continua una eccellente emostasi. Il laser CO2 viene generalmente settato in modalità superpulsata con potenze media di 2,5-5 watt per l'incisione perilesionale e la dissezione, mentre l'emostasi con laser a diodi viene solitamente eseguita con potenza di 5 watt in emissione continua e puntale non a contatto con il tessuto. Nel caso si utilizzi esclusivamente il laser a diodi, si consigliano per l'incisione e la dissezione 5-10 watt in regime pulsato con T on 50 ms e T off 50 ms, e 5 watt in emissione continua e puntale non a contatto con il tessuto.



a)



b)



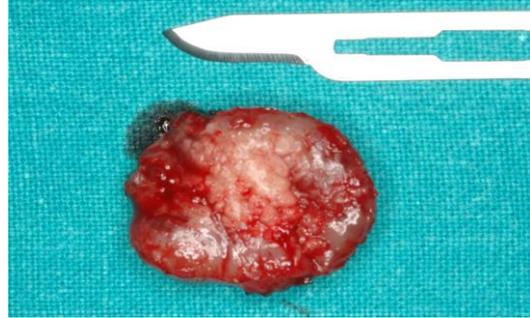
c)



d)



e)



f)



g)



h)

Fig. 3.2: a) Lesione retrocommissurale sinistra; b) Incisione perilesionale; c) trazione decisa con pinzetta tipo Adson e dissezione laser in modalità pulsata; d) lesione asportata ed emostasi laser in modalità continua; e) la mucosa orale appena terminato l'intervento; f) la lesione asportata; g) la classica guarigione della ferita laser a 15 giorni dall'intervento; h) il controllo post-operatorio a 4 mesi.

Attualmente gli autori utilizzano l'esame dell'autofluorescenza, per previsualizzare i margini occulti della lesione, e successivamente asportano la lesione con apparecchiatura Laser (fig. 3.3).



a)



b)



c)



d)

Fig. 3.3: a) Lesione sospetta sul margine linguale destro; b) stessa lesione sottoposta ad esame con autofluorescenza; c) una volta visualizzati i margini si procede con l'incisione dei margini perilesionali mediante Laser; d) la lesione completamente escissa.

## Incisione Laser o Ablazione Laser?

É importante conoscere la differenza tra “incisione Laser” e “ablazione Laser”. Nell’escissione il Laser viene utilizzato come un bisturi (tenendo a mente l’importantissimo ruolo del settaggio), come precedentemente illustrato, per rimuovere la lesione orale in toto. Nell’ablazione invece, viene asportata la mucosa superficiale, utilizzando un fascio laser defocalizzato (fig. 3.4).

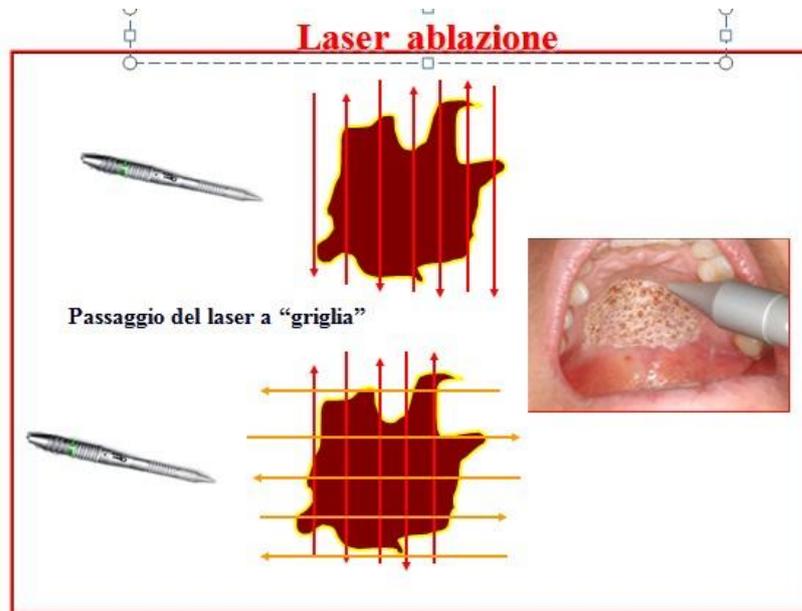


Fig. 3.4: Schema della tecnica di Laser Ablazione: il fascio Laser viene passata ripetutamente a “griglia” sulla lesione. Da Rossi, Tinozzi, Ambrosi 2005 (80)

Non è consigliato utilizzare l’ablazione Laser per tutte le lesioni orali, in quanto il tessuto viene distrutto, gran parte dell’epitelio basale viene lasciato in situ e non si può eseguire l’esame istopatologico. É presente quindi un rischio teorico che l’ablazione Laser possa peggiorare la progressione della patologia, specialmente in casi di displasia severa, stimolando una rigenerazione epiteliale in un tessuto già alterato. L’approccio ablativo ha quindi un ruolo minore nel trattamento dei Disordini Orali Potenzialmente Maligni e viene riservato per trattare lesioni francamente benigne o per lesioni con displasia lieve in zone anatomiche complesse quali palato molle o pilastro tonsillare.

## Il trattamento dei tumori del cavo orale: dal trattamento alla ricostruzione

Il cavo orale è lo spazio che si trova fra le labbra e le guance anteriormente e la piega palato-glosso posteriormente. La cavità orale comprende le labbra, il palato duro, il palato molle, i trigoni retromolari, i due-terzi anteriori della lingua, le gengive, la mucosa buccale e la pelvi orale.

Un gran numero di tumori di diversa istologia può colpire il cavo orale, ed il cavo orale può essere sia il sito di partenza che la zona di estrinsecazione del tumore. Sebbene l'età più colpita sia quella medio avanzata sempre più soggetti in giovane età sviluppano tumori del cavo orale. Il tumore squamocellulare è senza dubbio quello che più frequentemente colpisce il cavo orale. I tumori del cavo orale storicamente collegati a pazienti di età medio/avanzata e ad abuso di alcool e fumo, nell'ultima decade hanno virato verso soggetti giovani e non fumatori, a causa della diffusione del HPV. Come per qualsiasi patologia oncologica, anche a livello del cavo orale, è mandatorio l'esecuzione di una biopsia incisionale, la stadiazione clinica mediante Tc e/o Rm del distretto colpito e Tc delle principali possibili sedi di metastasi ed infine la stadiazione istologica.

Riportiamo nelle tabelle 1 e 2 l'ottava ed ultima edizione della stadiazione su T e N dell'American Joint Committee (AJCC) per i tumori del cavo orale.

T CATEGORY	T CRITERIA
TX	Primary tumor cannot be assessed
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor $\leq 2$ cm, $\leq 5$ mm depth of invasion (DOI) (DOI is depth of invasion and not tumor thickness)
T2	Tumor $\leq 2$ cm, DOI $> 5$ mm and $\leq 10$ mm or tumor $> 2$ cm but $\leq 4$ cm, and $\leq 10$ mm DOI
T3	Tumor $> 4$ cm or any tumor $> 10$ mm DOI
T4	Moderately advanced or very advanced local disease
T4a	Moderately advanced local disease: (lip) tumor invades through cortical bone or involves the inferior alveolar nerve, floor of mouth, or skin of face (ie, chin or nose); (oral cavity) tumor invades adjacent structures only (eg, through cortical bone of the mandible or maxilla, or involves the maxillary sinus or skin of the face); note that superficial erosion of bone/tooth socket (alone) by a gingival primary is not sufficient to classify a tumor as T4
T4b	Very advanced local disease; tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases the internal carotid artery

Tab. 1 AJCC criteri di stadiazione del T nei tumori del cavo orale

N CATEGORY	N CRITERIA <sup>b</sup>
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-negative
N2	Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastases in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension, ENE-negative
N2a	Metastasis in a single ipsilateral or contralateral lymph node 3 cm or less in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm but not more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2b	Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N2c	Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative; or metastasis in a single ipsilateral lymph node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive
N3a	Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension and ENE-negative
N3b	Metastasis in a single ipsilateral node more than 3 cm in greatest dimension and ENE-positive; or metastasis in multiple ipsilateral, contralateral, or bilateral lymph nodes, with any ENE-positive

Tab. 2 AJCC criteri di stadiazione di N nei tumori del cavo orale

Nel trattamento dei tumori del cavo orale bisogna sempre considerare due fasi:

- *-demolizione*
- *-ricostruzione*

Nella fase demolitiva l'obiettivo è la radicalità oncologica. Per tale motivo è fondamentale la stadiazione della neoplasia da affrontare. Una volta fatta diagnosi istologica sono la localizzazione, l'estensione e l'eventuale coinvolgimento linfonodale a guidare il planning preoperatorio della fase demolitiva. Assolutamente mandatorio è l'utilizzo di esami istologici estemporanei sui margini di resezione. Sebbene ormai considerato non mandatorio è comunque preferibile la resezione "en-bloc" del tumore con lo svuotamento del collo.

Come si può vedere dalla nuova stadiazione dell'AJCC non è più solo l'estensione a guidare la fase demolitiva ma è anche la profondità d'infiltrazione un criterio di assoluta rilevanza nell'approccio alla fase demolitiva.

Per quanto riguarda lo svuotamento latero-cervicale si ha la possibilità di eseguire in base alla stadiazione clinica i seguenti trattamenti:

- -svuotamento radicale (con sacrificio del m sternocleidomastoideo, v. giugulare e XI n. cranico)
- -svuotamento radicale modificato
- -svuotamento selettivo

La profondità d'infiltrazione radiologica ed eventualmente quella sull'esame istologico definitivo se >5mm, poiché aumenta la possibilità di disseminazione su N, guiderà la nostra scelta nell'eseguire immediatamente o in un secondo step lo svuotamento oppure proseguire con uno stretto follow-up (ogni 3 mesi per 5anni).

Nella fase ricostruttiva l'obiettivo ideale è la restitutio ad integrum, purtroppo non sempre raggiungibile. Le considerazioni nel planning chirurgico riguarderanno sia l'estensione del gap che

residuerà dopo la fase demolitiva, sia i tessuti che si dovranno sostituire, sia le condizioni locoregionali dei tessuti (RT preoperatoria, infezioni pregresse...), sia le condizioni cliniche complessive e l'età del paziente, sia la necessità di ulteriori trattamenti (RT). Obiettivo fondamentale sarà evitare la formazione di fistole tra il cavo orale e il collo o tra cavo orale e seni paranasali o di fistole liquorali (nei deficit più ampi e complessi). L'utilizzo di lembi locoregionali o di protesi rimangono opzioni a nostra disposizione, da non scartare ma da considerare come seconde e terze scelte. Con lo svilupparsi della microchirurgia ricostruttiva, l'utilizzo di lembi liberi ci permette ricostruzioni più accurate e la sostituzione dei tessuti asportati con tessuti omologhi. Un lembo libero è un tessuto o un insieme di tessuti dotati di peduncolo vascolare proprio (arteria e vena/e ed eventuale nervo) che viene trapiantato in una zona del corpo distante dalla zona donatrice con microanastomosi del peduncolo vascolare su vasi accettori.

Affronteremo ora il trattamento in base all'origine anatomica del tumore.

## LINGUA

In tale localizzazione è fondamentale tenere a mente che il tumore della lingua tende a disseminare lungo i fasci muscolari. Quindi bisogna inquadrare la patologia considerando la particolare anatomia dei muscoli propri della lingua. Ulteriore problema riguarda il frequente interessamento della pelvi orale e la necessità di ripristinare una barriera tra cavo orale e collo. Nei casi con estensione più limitata, quindi un cT1 o cT2 cN0, possiamo considerare soddisfacente una resezione dell'emilingua interessata, per via transorale, in margini sani ed una chiusura diretta del gap chirurgico e/o l'utilizzo di membrane di pericardio bovino e/o l'utilizzo di un lembo locoregionale allestito dalla guancia (FAMM).

Nei casi con maggior estensione, con eventuale interessamento della pelvi orale e con eventuale interessamento linfonodale (profilattico o curativo) la demolizione sarà ovviamente più ampia, in margini sani, possibilmente "en bloc" con lo svuotamento del collo. Per ottenere questo, è preferibile utilizzare la tecnica del "pull-trough", ovvero asportare il T con i linfonodi facendolo passare dal cavo orale al collo, perchè ci permette di rispettare gli obiettivi oncologici e di evitare ulteriori cicatrici al paziente (lip splitting).

A questo punto la fase ricostruttiva deve avere due obiettivi: chiudere la comunicazione tra cavo orale e collo, e ripristinare la funzionalità della lingua. In caso di pazienti con scarse condizioni generali ed età avanzata a volte si preferisce usare lembi loco-regionali come il lembo mio-cutaneo di m. grande pettorale. La miglior opzione è rappresentata da lembi liberi come l'antero-laterale di coscia (fig.1), il radiale, il retto dell'addome. Ognuno di questi presenta caratteristiche specifiche, rischi e benefici che permettono di volta in volta di optare per una diversa soluzione in base al paziente ed al gap chirurgico.



Fig.1 Ca squamocellulare margine linguale sinistro. Ricostruzione con lembo libero fascio cutaneo di coscia

## PELVI ORALE

Nel caso della pelvi orale bisogna sempre considerare la possibilità di un interessamento linfonodale visto la posizione. Come descritto nel caso della lingua, anche qui la tecnica del “pull-trough” è una soluzione ottimale nella fase demolitiva. Sempre in considerazione della stadiazione del T e della sua estensione a volte è necessario eseguire una corticotomia della mandibola o una resezione di questa.

La fase ricostruttiva, sempre basandosi sull'estensione del gap chirurgico, presenta le problematiche viste in precedenza con la lingua e le medesime soluzioni. Nei casi che necessitano di ricostruzioni mandibolari si adotteranno soluzioni che descriveremo quando parleremo della mandibola.

## GUANCIA

In questo caso l'estrinsecazione del tumore può comportare la necessità di deficit composti, quindi nei T di grande dimensioni è mandatorio un accurato plannig pre-operatorio. La possibile demolizione di strutture come il dotto di Stenone e n. facciale devono sempre essere considerate in virtù della radicalità oncologica.

Nei T di piccole dimensioni possiamo adottare soluzioni ricostruttive minimamente invasive come l'utilizzo della bolla di Bichat. Nelle resezioni più ampie possono essere necessari lembi liberi che sono gli stessi utilizzati per pelvi orale o lembi composti in caso di difetti composti.

## MANDIBOLA

Nel caso della partenza da o del coinvolgimento della mandibola, fondamentale nel programmare la demolizione sarà l'interessamento del n. alveolare inferiore. Al fine della radicalità oncologica infatti un'invasione perineurale di  $>0,1\text{mm}$  è considerato dall'AJCC un fattore di rischio per metastasi e recidiva.

In base all'estensione della demolizione e alle comorbietà del paziente si deciderà se programmare ricostruzioni più o meno complesse. Nel caso di resezioni limitate in pazienti con diverse comorbietà

ed età avanzata, si può optare per una placca da ricostruzione che sostituisce lo scheletro mandibolare e un lembo di miocutaneo di m. grande pettorale.

Le soluzioni di scelta, in termini estetici e funzionali, sono senza dubbio i lembi liberi ossei o composti come la fibula (fig. 2), la cresta iliaca e la scapola. La scelta di quale lembo utilizzare viene sempre fatta in base alle caratteristiche del paziente (pregressi traumi, pregressi interventi, stato vascolare...) e in base alle dimensioni del gap chirurgico.

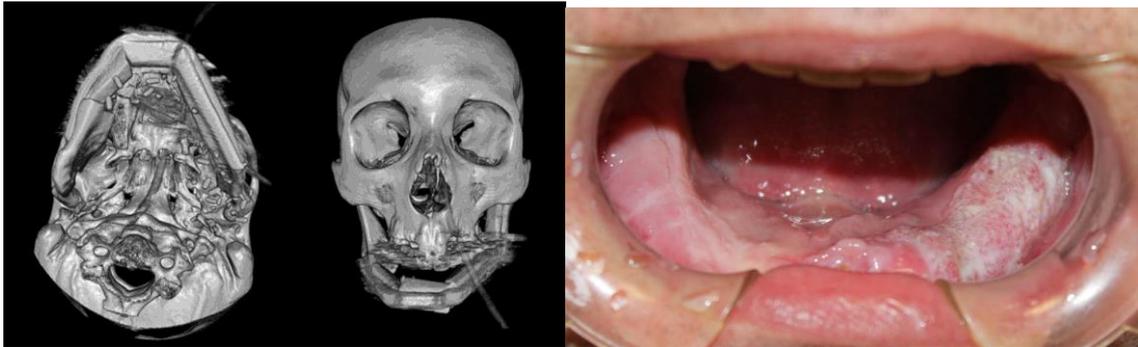


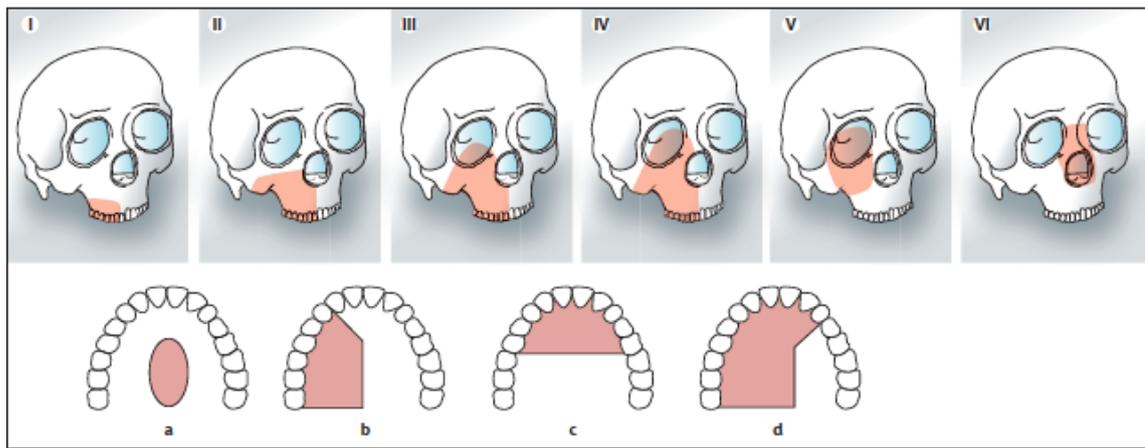
Fig.2 Ca squamocellulare cresta alveolare inferiore sinistra. Ricostruzione con lembo libero di fibula.

## MASCELLARE

Per comprendere la fase demolitiva è bene rifarsi alla classificazione di Brown, in cui si esplica come la demolizione debba considerarsi sia in senso verticale che in senso orizzontale.

*Classification of vertical and horizontal maxillectomy and midface defect by Brown*

*Vertical classification: I—maxillectomy not causing an oronasal fistula; II—not involving the orbit; III—involving the orbital adnexae with orbital retention; IV—with orbital enucleation or exenteration; V—orbitomaxillary defect; VI—nasomaxillary defect. Horizontal classification: a—palatal defect only, not involving the dental alveolus; b—less than or equal to 1/2 unilateral; c—less than or equal to 1/2 bilateral or transverse anterior; d—greater than 1/2 maxillectomy. Letters refer to the increasing complexity of the dentoalveolar and palatal defect, and qualify the vertical dimension.*



È chiaro che a seconda dell'estensione e della posizione saranno fatte scelte ricostruttive diverse.

Nei T di piccole dimensioni in senso orizzontale e verticale si possono utilizzare nella fase ricostruttiva lembi loco regionali come il lembo di palato e/o la bolla di Bichat. Nelle maxillectomie più ampie, buoni risultati si ottengono con il lembo loco-regionale di m. temporale. Per difetti di maggiori dimensioni e per risultati estetici e funzionali ottimali la prima scelta sono i lembi liberi già visti per la mandibola quindi fibula, cresta iliaca e scapola.

In conclusione nella chirurgia oncologica del cavo orale gli obiettivi sono:

- *-radicalità oncologica*
- *-ripristino anatomico-funzionale del distretto interessato.*

Pertanto con l'avvento della microchirurgia ricostruttiva si è ottenuto un netto ampliamento della cosiddetta "radicalità chirurgica", in quanto potendo eseguire ricostruzioni di deficit più ampi e complessi sarà anche possibile effettuare resezioni più grandi. In tal modo potremo garantire allo stesso tempo un'adeguata "radicalità oncologica" ed ottimi risultati funzionali ed estetici al fine di garantire una migliore qualità della vita.

## **Il virus del Papilloma Umano HPV (92,93,94,95,96)**

I Papillomavirus costituiscono un gruppo di DNA-virus appartenenti al genere A dei Papovavirus (acronimo per Papilloma, Polioma, Vacuolizzante) e sono in grado di infettare diverse specie animali (bovine-PV, canine-PV, cotton-tail rabbit-PV) incluso l'uomo (human-PV), dando origine ad un ampio spettro di lesioni. Sono stati infatti riconosciuti circa 200 tipi di HPV, capaci di causare proliferazioni epiteliali della cute e delle mucose: per lo più con caratteristiche di benignità e di transitorietà, e più raramente patologie francamente neoplastiche. L'albero filogenetico degli HPV è estremamente complesso e si articola in 16 generi identificati con le lettere dell'alfabeto greco:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ,  $\iota$ ,  $\kappa$ ,  $\lambda$ ,  $\mu$ ,  $\nu$ ,  $\chi$ ,  $\sigma$ ,  $\pi$ . I papillomavirus umani (HPV) afferiscono ai generi  $\alpha$  (circa 50 genotipi con prevalente tropismo mucosale) e  $\beta$  (a tropismo cutaneo, cioè responsabili delle verruche plantari o piane) e la maggior parte di questi sono definiti a **basso rischio** (i prototipi di questo gruppo sono rappresentati dall'HPV 6 e 11) in grado di determinare manifestazioni proliferative benigne a livello cutaneo-mucoso. I principali HPV ad alto-rischio sono il 16 e il 18.

Il Papillomavirus è costituito da un capsido proteico formato da 72 capsomeri, i quali a loro volta sono costituiti dall'assemblamento di 5 proteine strutturali dette L1, e racchiude una molecola circolare di DNA a doppia elica, formata da circa 8.000 coppie di basi. L'organizzazione genomica è simile infatti per tutti i papillomavirus: il DNA è organizzato in due "domains" o regioni suddivisibili in sequenze nucleotidiche, definite Open Reading Frames (ORFs, o "quadri di lettura aperta"), che rappresentano tratti del genoma potenzialmente trascrizionali. Ciascuno ORF è capace di codificare per uno specifico mRNA e relativa proteina che svolge una particolare funzione dall'interno del ciclo vitale dell'HPV. Il genoma virale comprende 3 regioni: **Early, Late, LCR (Long Control Region)**. Il ciclo di replicazione virale è rigidamente modulato da alcune proteine virali ed avviene all'interno dello spessore epiteliale, sfruttando il processo di differenziazione e di maturazione dei cheratinociti. In questo senso il Papillomavirus è perfettamente adattato a utilizzare le potenzialità biologiche della struttura epiteliale cutanea o mucosa in cui penetra. Questa caratteristica, di fatto, ha reso difficoltose la coltura e la crescita in vitro dell'HPV. Il virus si trasmette prevalentemente per via sessuale, penetra all'interno delle mucose attraverso micro-fenestrature o micro-abrasioni della cute o mucose, ed in particolare in alcune aree anatomiche favorevoli, come la *Giunzione Squamo-Colonnare* e l'area del vestibolo vulvare. L'HPV raggiunge quindi le cellule dello strato basale-parabasale, parte più profonda dell'epitelio e, persa la parte proteica capsidica, penetra nel nucleo cellulare rimanendo in forma episomale cioè in forma circolare, extra-cromosomica. Qui si replica lentamente, con un basso numero di copie nell'ordine di 10-100 virus per cellula, ed esprime solo alcune proteine precoci E1 ed E2. L'infezione, in questa sede, può rimanere silente come episoma per un periodo variabile da pochi mesi fino ad alcuni anni, in totale assenza di alterazioni cellulari o della struttura epiteliale. Peraltro, la scarsa immuno-sorveglianza in questa sede anatomica favorisce lo stato di latenza virale e l'esiguo numero di copie virali rende difficile rilevarne la presenza anche ai più sensibili sistemi di riconoscimento. In altri termini, il riconoscimento di un'infezione latente può avvenire solo mediante metodiche di biologia molecolare, e non mediante esame clinico o istopatologico. Negli strati epiteliali medi il virus si replica attivamente dando luogo alla fase produttiva ed il passaggio dallo stato di latenza episomale a quello produttivo, è favorito da una condizione di cosiddetta "permissività cellulare".

Qui si assiste alla penetrazione dell'HPV nel nucleo cellulare dove il suo DNA viene codificato per la sintesi dei messaggeri ed avviene la produzione delle proteine precoci. Questa fase detta anche di "replicazione vegetativa" è resa possibile dalla differenziazione cellulare ed è caratterizzata da un'intensa espressione degli early-genes E1-E7 e da un notevole aumento del numero delle copie virali fino a 1000 virus per cellula. A seguito di questi fenomeni biologici si manifestano marcate modificazioni strutturali di proliferazione epiteliale ed accrescimento stromale con asse vascolare. Negli strati più superficiali si esprimono compiutamente i **late-genes** (L1-L2) che producono le proteine strutturali del capsido virale; questa fase è seguita dall'assemblamento del virus e dalla sua eliminazione (*viral shedding*) dalla superficie epiteliale con possibilità di trasmissione della malattia. Il carattere di infezione senza distruzione cellulare, cioè senza segnali di danno biologico per l'organismo, condiziona la modesta/assente componente infiammatoria che si traduce, a sua volta, in uno scarso coinvolgimento dell'immunità innata. L'infezione da HPV è considerata la più frequente delle malattie a trasmissione sessuale e quasi una "naturale conseguenza" dell'aver rapporti sessuali. I fattori di rischio per l'acquisizione dell'infezione sono rappresentati da: *giovane età, numero di partner sessuali, età precoce al primo rapporto sessuale, abitudini sessuali del partner, fumo, contraccezione orale*. La probabilità nell'arco della vita di un contatto con l'HPV è stimata, sia per le donne che per gli uomini, nell'ordine del 70% circa, ma è assai probabile che sia ancor maggiore. L'infezione tende ad avere il picco di prevalenza intorno ai 20-25 anni (15-25% delle giovani donne sessualmente attive), per poi diminuire progressivamente al 3-10% dopo i 30 anni. La maggior parte delle lesioni sia dovute a genotipi di basso che di alto rischio, tende ad autolimitarsi spontaneamente dopo un periodo di tempo variabile in relazione al genotipo virale. Pertanto entro 18-24 mesi dall'esordio il 90% delle donne supera spontaneamente l'infezione in virtù dall'attivazione, dopo alcuni mesi, dei meccanismi immunitari cellulo-mediati. Rimane ancora da chiarire se la reazione immunitaria elimini completamente il virus, o ne limiti la presenza ad un

esiguo numero di copie. Il genotipo virale è certamente il fattore virale di maggior rilevanza nella storia naturale dell'HPV, e viene classificato **in tre gruppi**:

**1. alto rischio (high-risk, HR):** HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

**2. rischio intermedio:** HPV 26, 53, 66

**3. basso rischio (low-risk, LR):** HPV 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81

Le oncoproteine espresse dalle regioni E6-E7 di questi genotipi hanno caratteristiche biologiche differenti da quelle dell'alto-rischio, tali cioè da non compromettere la stabilità genomica e l'integrità del ciclo cellulare dell'ospite. Va tuttavia sottolineato che le differenze biologiche tra le proteine E6 ed E7 sembrano essere più di **natura quantitativa**, piuttosto che **qualitativa**. La differenza tra i tipi virali a basso e ad alto rischio risiede nella capacità di questi ultimi di interagire con i componenti del ciclo cellulare ed i meccanismi ad esso correlati. Un punto critico di differenza tra i due tipi di virus è la capacità di integrarsi col genoma dell'ospite e di dare origine ad un evento monoclonale caratterizzato da una destabilizzazione genomica. L'integrazione del DNA virale in quello dell'ospite, che avviene nelle regioni genomiche E1-E2, e la successiva aumentata espressione di E6 ed E7, con conseguente interazione con p53 e pRB, determinano la selezione di un clone atipico. La successiva evoluzione di questo clone è modulata dalla presenza di alcuni cofattori, in particolare il *fumo di sigaretta* e dalla *risposta immunitaria locale*.

*Nel dettaglio, le capacità carcinogenetiche degli HPV ad alto rischio sono legate all'azione delle proteine virali E6 ed E7 su alcuni geni oncosoppressori: **p53 e pRB**.*

L'azione su queste proteine si manifesta dopo l'avvenuta integrazione del genoma virale in quello dell'ospite: **p53 e pRB** sono indispensabili per mantenere il controllo sul ciclo cellulare e sull'integrità dei meccanismi di eliminazione di cloni alterati, cioè dell'apoptosi. A seguito dell'integrazione del genoma virale in quello dell'ospite e la perdita della funzione di controllo della regione E2, la proteina E7 si lega alla pRB inattivandola, mentre la proteina E6 determina una degradazione del p53. Questi eventi, a loro volta, determinano un intenso ed incontrollato stimolo proliferativo, la diminuzione dei meccanismi di controllo e di sorveglianza cellulare, conseguente accumulo delle anomalie genetiche, aumento dell'instabilità genomica e comparsa di aneuploidia (fig. 3.6-3.7).

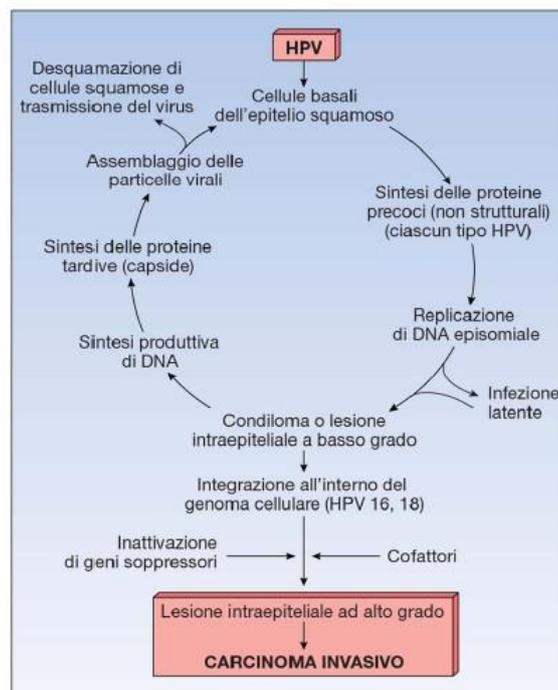


Fig.3.6: relazione tra HPV e Carcinoma Squamoso orale

## HPV e Carcinoma

I carcinomi a cellule squamose rappresentano la neoplasia più frequente nella regione testa e collo, ma anche la laringe è uno dei siti più frequentemente colpiti. Negli Stati Uniti, nel 2008, si stimavano approssimativamente 12000 nuovi casi all'anno e 3670 morti all'anno a causa del carcinoma squamoso (97).

È noto che il fumo di sigaretta e il consumo di alcool sono i due maggiori fattori di rischio coinvolti nell'eziopatogenesi della patologia neoplastica della laringe, specialmente quando presenti in combinazione con un effetto sinergico. Tuttavia approssimativamente il 5% di tutti i carcinomi laringei si presentano in soggetti non fumatori o bevitori. Ciò suggerisce che altri fattori di rischio possano essere responsabili della trasformazione neoplastica delle cellule della mucosa laringea. (97,98,99). Uno dei potenziali fattori di rischio è il papillomavirus (HPV), che è stato correlato per la prima volta al carcinoma laringeo 30 anni fa (100). Fino ad oggi sono stati segnalati più di 100 tipi di HPV, e alcuni di essi sono già stati ampiamente riconosciuti essere in grado di sostenere la trasformazione neoplastica dell'epitelio squamocellulare della regione anogenitale, della cervice uterina, e dell'orofaringe. L'eziologia virale della papillomatosi laringea fu descritta per la prima volta da Ullman nel 1923: egli inoculò del tessuto proveniente da una neoformazione papillomatosa di un bambino di 6 anni nel suo braccio; dopo tre mesi e mezzo rilevò la comparsa di numerose piccole verruche piane a livello dei siti di inoculazione. La struttura di HPV fu visualizzata tramite microscopia elettronica in verruche umane ed il DNA elicoidale fu identificato nelle preparazioni umane di papillomavirus (HPV) da Crawford LV e Crawford EM nel 1963. L'esistenza dei tipi differenti di HPV fu stata dimostrata tramite la scoperta che l'RNA complementare del virus della verruca plantare non dava ibridazioni *in situ positive con tutte le verruche virali* o con il DNA del condiloma (100).

Nel 1983 K. Syrjanen fu il primo a descrivere l'associazione tra HPV e lesioni squamose di vari distretti corporei, inclusa la cavità orale e ad ipotizzare che HPV avrebbe potuto essere responsabile dello sviluppo almeno di alcuni determinati tipi di carcinoma a cellule squamose orali (101). Durante gli anni seguenti, in letteratura furono pubblicati diversi studi che fornirono un'ulteriore prova quantitativa che l'infezione orale da HPV, in particolare con i genotipi ad alto rischio, potesse costituire un significativo fattore di rischio per lo sviluppo di un carcinoma orale. Oggi è chiaro che la continua espressione dell'oncogenesi virale da HPV è necessaria per la progressione istopatologica e per lo sviluppo del fenotipo maligno di un tumore del tratto cervico-faciale HPV-associato, ma la reale prevalenza globale ed il tipo di distribuzione dell'infezione da HPV sono poco conosciute (97,98,100). In letteratura esiste infatti un'alta variabilità di dati per quanto riguarda lo studio del rapporto tra l'infezione da HPV e lo sviluppo di tumori squamocellulari del distretto testa e collo. Questo è dovuto al fatto che le metodiche di campionamento utilizzate nei vari studi (biopsia o *scraping*, *fissazione in formalina* ed inclusione in paraffina o congelamento del pezzo), così come le tecniche d'analisi del DNA (*Southern blot*, *PCR / RT-PCR*, *ibridazione in situ*), *i primer utilizzati (MY9/MY11, GP5/GP6, primer genotipo specifici)* e il tipo di test per l'identificazione del sierotipo (saggio lineare, sequenziamento diretto, *reverse dot blot*, ecc.), *possono influenzare notevolmente i dati ottenuti*. I dati della letteratura sono pertanto spesso difficilmente confrontabili perché non esiste attualmente una metodica di analisi ed identificazione di HPV approvata ed adottata universalmente.

Il lavoro più significativo in merito allo studio sulla prevalenza dell'infezione da HPV nelle neoplasie del distretto cervico-calicofaringeo è senza dubbio la metanalisi di Kreimer e Coll. (102). Gli autori hanno analizzato in maniera sistematica studi pubblicati in letteratura su biopsie di carcinomi della testa e del collo, che hanno impiegato la metodica PCR per la rilevazione del genotipo HPV per descrivere la prevalenza e la distribuzione dell'HPV nei diversi siti anatomici. I risultati hanno mostrato una prevalenza globale di HPV pari al 25.9% con delle variazioni a seconda delle sedi: Significativamente più elevata nel carcinoma squamoso orofaringeo (35.6%), rispetto al carcinoma squamoso orale (23.5%) o al carcinoma squamoso laringeo (24.0%). **Il sierotipo HPV-16** era presente nella maggior parte dei carcinomi squamosi orofaringei HPV-positivi (86.7%) rispetto a quelli orali (68.2%) e laringei (69.2%). Al contrario, **il sierotipo HPV-18** era raro nei carcinomi orofaringei HPV-positivi

(2.8%) rispetto alle altre sedi (34.1% per i carcinomi orali e 17.0% per i carcinomi laringei) La prevalenza di HPV nei carcinomi della testa e del collo, era più elevata negli studi eseguiti nel Nord America rispetto a quelli eseguiti in Europa ed in Asia. Ad eccezione dei sierotipi HPV-16 e HPV-18, HPV oncogenici sono stati identificati raramente nel carcinoma squamoso della testa e del collo. L'alta prevalenza di HPV-16 e la mancanza di HPV-18 nei carcinomi orofaringei rispetto ad altre sedi può quindi assumere, secondo gli Autori, il significato di un'interazione specifica tra virus e tessuto.

Anche la metanalisi di **Hobbs e Coll.**(103) ha ottenuto risultati sovrapponibili: il genoma di HPV è stato osservato in circa il 26% di carcinomi della testa e del collo, soprattutto nei tumori orofaringei (oltre il 50% di positività). Inoltre l'associazione tra sierotipo HPV-16 e tumore era massima per la tonsilla palatina (OR: 15.1), intermedia per l'orofaringe (OR: 4.3) e minore per la cavità orale (OR: 2.0) e la laringe (OR: 2.0).

La presenza di HPV è stata documentata anche nella mucosa normale e nelle lesioni preneoplastiche: sembra infatti esserci una stretta correlazione tra grado di displasia e presenza di HPV, e la probabilità di identificazione dell'HPV nella mucosa orale cresce parallelamente al grado di displasia delle lesioni considerate (104). Nonostante la difficile confrontabilità dei risultati dei diversi studi, a causa dei problemi metodologici, le metanalisi hanno permesso di definire alcuni punti fondamentali sulla correlazione tra l'infezione da HPV ed il tumore della testa e del collo, che riguardano soprattutto il carcinoma dell'orofaringe. L'infezione da HPV è strettamente e significativamente correlata al carcinoma dell'orofaringe, soprattutto della zona tonsillare, con una prevalenza compresa tra il 40 ed il 70% (105). I tumori dell'orofaringe HPV-positivi sono clinicamente e molecolarmente distinti da quelli HPV-negativi: tendono infatti a comparire in soggetti di età più giovane, di solito non fumatori o bevitori e sono caratterizzati da una morfologia di tipo basaloide. I tumori dell'orofaringe HPV positivi hanno una prognosi più favorevole rispetto a quelli HPV negativi nella maggior parte degli studi. La riduzione del rischio di morte nei carcinomi della testa e del collo HPV positivi è infatti segnalata tra il 60 e l'80% rispetto agli HPV negativi (106,107). La causa di questa migliore sopravvivenza non è stata totalmente chiarita tuttavia la migliore risposta alle terapie radianti, la presenza di una maggiore capacità di risposta immune agli agenti virali e l'assenza di **"field cancerization"** (caratteristica dei tumori in fumatori e bevitori) vengono suggerite come cause principali. Inoltre la capacità di risposta apoptotica è intatta nei carcinomi della testa e del collo HPV positivi, per preservazione della via apoptotica di p53 dovuta alla presenza di geni p53 *wild type*, che consente una migliore risposta alle radio e chemioterapie (108). Nei tumori orofaringei HPV associati inoltre è ricorrente **la sovraespressione della proteina p16**; il livello di proteina p16 in soggetti HPV negativi ma tabagisti e alcolisti risulta al contrario basso (109). Ne consegue che i tumori orofaringei tabacco alcol associati (**HPV negativi**) presentano una ipoespressione p16 e mutazione p53, mentre quelli **HPV positivi** sono strettamente correlati ai genotipi wild type di p53 e Rb1 e a una iperespressione di p16. Anche altre ricerche hanno confermato tali dati e sostengono **quindi che p16 possa essere considerato il più forte indicatore prognostico indipendente del carcinoma squamoso del cavo orale** (102,110).

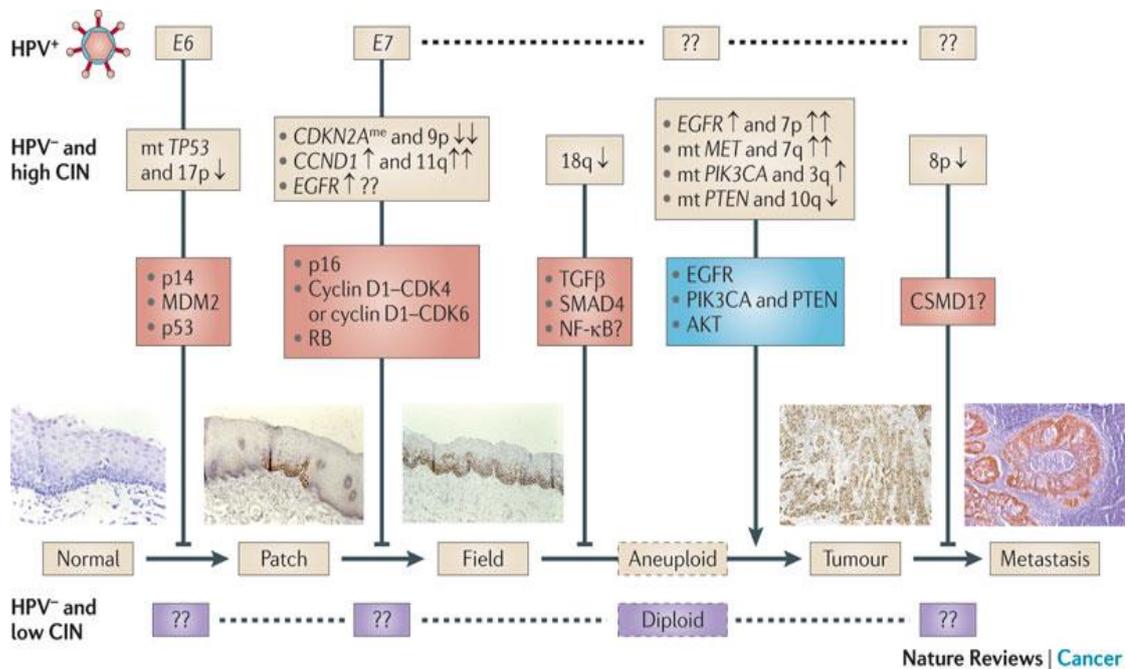


Fig. 3.7 Il ruolo del virus HPV nella cancerogenesi orale è legato a E6 e E7 ; Da Leemans et al (25)

## Il ruolo dell'alimentazione nella prevenzione dei tumori

### L'impegno internazionale nella prevenzione oncologica

Sono molteplici e in repentina crescita gli studi che sostengono l'importanza di un'alimentazione sana come arma di prevenzione nell'insorgenza dei tumori.

Un corretto stile alimentare dovrebbe essere mantenuto fin dalla tenera età, accorgimento che riduce la probabilità di sviluppare tumori; inoltre, anche per le persone a cui è stato diagnosticato il cancro, seguire una dieta sana può rappresentare un vero vantaggio.

Per valutare l'effetto di prevenzione di determinate sostanze, sono stati effettuati studi su colture cellulari e, successivamente, su modelli animali, che si sono mostrati migliori nella valutazione complessiva dell'effetto.

A livello di popolazione umana, vengono svolte ricerche di tipo:

- traslazionale, volte a trasformare i risultati ottenuti dalla ricerca di base in applicazioni cliniche;
- clinico, volte a valutare l'efficacia di un alimento o di un nuovo regime alimentare in pazienti affetti da patologie diverse ed a determinare le dosi ottimali perché si verifichino effetti significativi;
- epidemiologico, volte a rilevare le relazioni tra l'assunzione di alimenti o sostanze e il beneficio correlato alla diminuzione del rischio di malattie oncologiche.

Tutti questi studi sono ormai resi pubblici grazie a librerie digitali accessibili a tutti ed in continuo aggiornamento, tra cui PubMed, ClinicalTrial.gov, la Cochrane library, Prospero, ecc..

Gli enti di ricerca più influenti nella ricerca sul cancro sono:

- IARC (International Agency for Research on Cancer);
- AICR-CUP (American Institute for Cancer Research - Continuous Update Project);
- NCI (National Cancer Institute)

Oltre ad offrire una panoramica sullo stato dell'arte, il web propone anche una serie di siti relativi ad istituzioni internazionali, portali che approfondiscono l'argomento della composizione degli alimenti, nonché la loro sicurezza e comportamenti da adottare di determinate situazioni:

- EFSA Comprehensive european food consumption database, che raccoglie i pareri scientifici dell'organo di sicurezza europeo (EFSA);
- CREA (Centro di Ricerca per gli Alimenti e la Nutrizione) e BDA (Banche Dati per la Composizione degli Alimenti), che raccolgono le tabelle di composizione degli alimenti;
- USDA National Nutrient Database for Standard Reference, che, oltre a presentare le tabelle di composizione, esplicita il contenuto in flavonoidi, isoflavoni e proantocianidine presenti negli alimenti;
- Cancer.net, che fornisce informazioni tempestive per aiutare i pazienti oncologici e le loro famiglie a prendere decisioni informate di assistenza sanitaria, come raccomandazioni nutrizionali durante e dopo la terapia, gestione degli effetti collaterali legati all'apparato gastrointestinale.

### La prevenzione come stile di vita

Un'alimentazione equilibrata è in grado di apportare una quantità ottimale di nutrienti, apportare sostanze con ruolo protettivo per determinate condizioni patologiche, prevenire l'insorgenza di malattie cronic-degenerative e obesità, quest'ultima considerata fattore di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, tumori e diabete.

Il World Cancer Research Fund (WCRF), in collaborazione con l'American Institute for Cancer Research (AICR) ha elaborato una classificazione che riguarda le relazioni tra alimenti, obesità, attività fisica e rischio di insorgenza di tumori; da questa classificazione emergono 4 livelli di evidenze [115]:

- convincenti;
- probabili;
- limitate;
- altamente improbabili.

Grazie alle evidenze di tipo "convincente" e "probabile" è stato possibile stilare un prospetto di dieci raccomandazioni per la prevenzione oncologica [116]:

- 1) Mantenersi normopeso
- 2) Mantenersi attivi
- 3) Limitare il consumo di alimenti ad alta densità energetica ed evitare le bevande zuccherate
- 4) Consumare più alimenti di origine vegetale
- 5) Limitare il consumo di carne rossa ed evitare le carni trasformate
- 6) Limitare il consumo di bevande alcoliche
- 7) Limitare il consumo di sale e di alimenti ricchi di sale
- 8) Soddisfare i propri bisogni nutrizionali attraverso la dieta
- 9) Allattare al seno per almeno i primi sei mesi
- 10) Tali raccomandazioni sono valide anche per chi ha già avuto casi di tumore

Secondo l'AICR, rispettando tali raccomandazioni si può prevenire fino a più di un terzo dei tumori più comuni, ovvero circa i due terzi dei decessi in Italia, insieme ai decessi per patologie cardiovascolari.

### Mantenersi normopeso

Numerosi studi correlano l'obesità all'insorgenza di tumori, in particolare per undici distretti corporei: fegato, prostata, ovaie, milza, colon-retto, esofago, seno (post-menopausa), pancreas, endometrio, stomaco e cistifellea. [117, 118, 119, 120, 121]

Cancer sites	No. of datasets*	Population group				No. of cases in men	No. of cases in women	MS: traditional vs. non-traditional§	Type of studies
		U.S.	Europe	Asia	Other				
Colorectal	38	6	23	9	6,661	4,341	14 vs. 8	9 cohorts, 2 n-c/c, 1 RCT, 2 c/c	
Colon	11		7	4	1,529	1,035			
Rectum	11		7	4	1,035	647			
Breast cancer	12	1	7	3	1, Brazil	9,643	5 vs. 4	4 cohorts, 1 RCT, 2 n-c/c, 2 c/c	
Postmenopausal	7	1	4	2		5,161			
Hepatobiliary	14	3	5	6	Total 5,580 M and F		5 vs. 5	5 cohorts, 2 c/c	
Liver	10	3	3	4	3,199	1,758			
Gallbladder	4		2		54	10			
				2	559 M and F				
Prostate	14	4	8	2	4,623		6 vs. 5	10 cohorts, 1 n-c/c, 2 c/c, 1 series	
Endometrium	5		4		1, Canada	2,190		2 cohorts, 1 n-c/c, 2 c/c	
Pancreas	9	1	6	2	823	527	3 vs. 6	4 cohorts, 1 c/c	
Gastric	7	1	2	4	506	309		4 cohorts	
Lung	7	1	2	4	536	174		4 cohorts	
Bladder	4		4		1,641	337		4 cohorts	
Thyroid	4		4		137	258		4 cohorts	
Ovary	2		2			654		2 cohorts	
Total	116	17	67	30	2	18,180†		20,010†	

c/c, case-control; MS, metabolic syndrome; n-c/c, nested case-control; RCT, randomized controlled trial; traditional, diagnosis of MS made according to national and international scientific associations. M, male; F, female. \*Datasets refers to a site-specific group per article. Several articles reported multiple sites: each site counted as one dataset; if an article reported separated analysis for sex or age at the same site, these were counted as two datasets. §Analysis was performed for cohorts only when numbers of datasets were nine or more. †Total n (both sexes) = 38,381 cases, to which must be added 559 cases for gallbladder cancer in both sexes (n = 38,940 cases).

**Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D (2012) Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care Nov;35(11):2402-11***

Le cause del sovrappeso e dell'obesità sono le scorrette abitudini alimentari e la sedentarietà; essere normopeso a partire dall'infanzia fino alla vita adulta è uno strumento di prevenzione per patologie cardiovascolari, cronico-degenerative e tumori.

Il peso viene valutato tramite un indice specifico, il BMI (Body-Mass Index) o IMC (Indice di Massa Corporea), che rappresenta il rapporto tra il peso (espresso in kg) e l'altezza (espressa in metri al quadrato):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Statura (metri)}^2}$$

<16	grave sottopeso
16/18	sottopeso
18/25	<b>NORMOPESO</b>
25/30	sovrappeso
30/35	obeso I° grado
35/40	obeso II° grado
>40	obeso III° grado

Inoltre, un altro parametro molto importante è quello relativo alla circonferenza della vita, rilevabile un cm sopra l'ombelico:

RISCHIO PER LA SALUTE	CIRCONFERENZA VITA [cm]	
	UOMO	DONNA
NORMALE	<94	<80
AUMENTATO	94-102	80-88
ELEVATO	>102	>88

Secondo la metanalisi di Renehan AG et al. (2008), che prende in considerazione 141 articoli scientifici in merito, l'incremento di 5 punti di BMI correla con un aumentato rischio di adenocarcinoma esofageo, tumore alla tiroide, al colon, al rene, all'endometrio e alla cistifellea, mentre vi è una correlazione molto meno evidente per melanoma, tumore al seno (post menopausa), leucemia, mieloma e linfoma non Hodgkin.

#### Mantenersi fisicamente attivi

Mantenersi attivi significa riuscire a controllare il peso corporeo, proteggere l'apparato cardiovascolare e proteggersi dal diabete, preservare la salute dei muscoli, delle ossa e della mente; l'inattività fisica, infatti, è la quarta causa di morte nel mondo.

Risulta particolarmente significativa la riduzione del rischio di insorgenza per specifici tipi di tumore (testa, collo, esofago, fegato, polmone, rene, stomaco, intestino, colon-retto, endometrio, seno, vescica, leucemia mieloide e mieloma), indipendentemente dal fumo di sigaretta e dal peso corporeo [122].

Le raccomandazioni suggeriscono almeno 30 minuti al giorno di attività moderata, accompagnata dalla riduzione delle abitudini sedentarie (tv, pc, ecc..), a cui è associato spesso un aumentato consumo di bevande zuccherate ed alimenti altamente energetici.

### Limitare il consumo di alimenti ad alta densità energetica ed evitare le bevande zuccherate

Un alimento ad alta densità energetica è un alimento con elevato apporto calorico in un volume ridotto, dovuto alla presenza consistente di grassi saturi e zuccheri, generalmente povero di acqua e fibre; ne sono un esempio le merende confezionate che si ritrovano nei distributori automatici, che sovente hanno subito lavorazioni e raffinazioni.

Una dieta ricca di tali cibi è strettamente correlata a un aumento del rischio di sovrappeso e obesità, condizioni che aumentano il rischio di cancro e numerose patologie croniche.

Le bevande zuccherate sono bevande addizionate non solo di zuccheri, ma spesso di coloranti e additivi; il rischio legato al consumo di queste bevande sta non solo nell'aumentato apporto di zuccheri semplici, ma nel fatto che, avendo scarso potere saziante, il consumo è generalmente consistente.

Un esempio è costituito dalle bevande in lattina (33cL); una lattina di the freddo contiene circa 30g di zucchero (tre cucchiaini da minestra), mentre una lattina di bevanda gassata arriva a 40g di zucchero (quattro cucchiaini da minestra).

Nel marzo 2015 l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito che gli zuccheri semplici non dovrebbero rappresentare più del 10% dell'apporto calorico giornaliero, non considerando però tra questi gli zuccheri della frutta, del latte e dello yogurt [123].

Vi è un caso particolare da ritenere eccezione, la frutta secca; questa presenta alta densità energetica ma incide positivamente sullo stato di salute, in quanto ricca in fibra, grassi salutari, micronutrienti e fitocomposti.

L'aumento del consumo di frutta secca riduce la mortalità per cause oncologiche e cardiovascolari [124].

**Table 3. Cause-Specific Mortality, According to Frequency of Nut Consumption.\***

Cause of Death	Frequency of Nut Consumption					P Value for Trend
	Never (N=521,763)	Less Than Once per Week (N=1,202,005)	Once per Week (N=601,917)	Two to Four Times per Week (N=549,126)	Five or More Times per Week (N=164,042)	
<b>All causes</b>						
No. of deaths	5203	10,287	5181	5012	1746	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.93 (0.90–0.96)	0.89 (0.86–0.93)	0.87 (0.83–0.90)	0.83 (0.78–0.88)	<0.001
<b>Cancer</b>						
No. of deaths	1883	3904	1976	1898	632	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.93 (0.88–0.98)	0.93 (0.87–1.00)	0.92 (0.85–0.98)	0.89 (0.81–0.99)	0.03
<b>Cardiovascular disease</b>						
No. of deaths	1355	2219	1224	1216	457	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.84 (0.78–0.90)	0.83 (0.76–0.89)	0.79 (0.73–0.86)	0.75 (0.62–0.84)	<0.001
<b>Heart disease</b>						
No. of deaths	1044	1693	914	907	348	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.84 (0.77–0.91)	0.78 (0.71–0.86)	0.75 (0.68–0.82)	0.71 (0.63–0.81)	<0.001
<b>Stroke</b>						
No. of deaths	311	526	310	309	109	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.82 (0.70–0.97)	0.94 (0.79–1.10)	0.93 (0.79–1.10)	0.89 (0.67–1.19)	0.91
<b>Respiratory disease</b>						
No. of deaths	376	769	379	355	122	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.95 (0.84–1.08)	0.91 (0.78–1.06)	0.83 (0.66–1.04)	0.76 (0.59–0.98)	0.005
<b>Neurodegenerative disease</b>						
No. of deaths	327	788	380	344	130	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	1.11 (0.97–1.26)	1.09 (0.94–1.27)	1.00 (0.76–1.32)	0.98 (0.79–1.22)	0.12
<b>Infection</b>						
No. of deaths	69	163	73	68	24	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	1.07 (0.80–1.43)	0.86 (0.61–1.21)	0.80 (0.56–1.15)	0.77 (0.46–1.28)	0.06
<b>Kidney disease</b>						
No. of deaths	80	138	73	56	20	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.89 (0.67–1.18)	0.87 (0.62–1.21)	0.70 (0.38–1.28)	0.61 (0.34–1.08)	0.19
<b>Diabetes</b>						
No. of deaths	79	129	39	42	15	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.95 (0.67–1.33)	0.70 (0.47–1.06)	0.79 (0.52–1.22)	0.84 (0.45–1.57)	0.29
<b>Other causes</b>						
No. of deaths	1034	2177	1037	1033	346	
Multivariate-adjusted hazard ratio (95% CI)	1.00	0.96 (0.89–1.03)	0.87 (0.79–0.95)	0.88 (0.81–0.97)	0.82 (0.72–0.94)	0.08

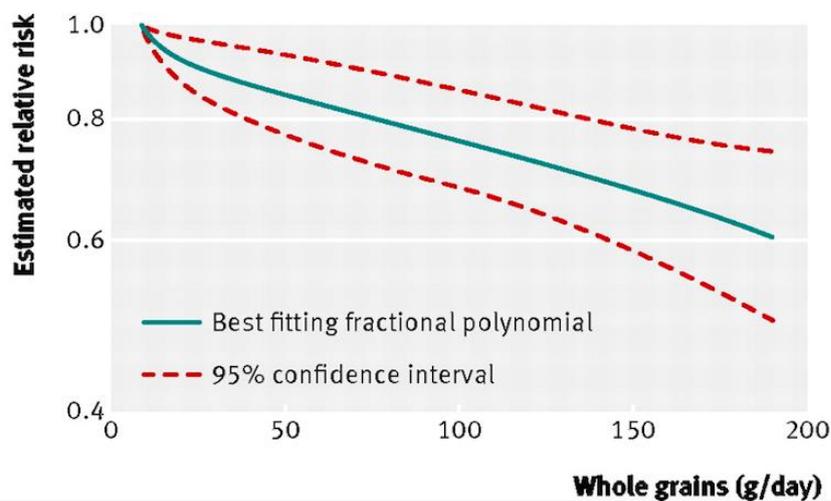
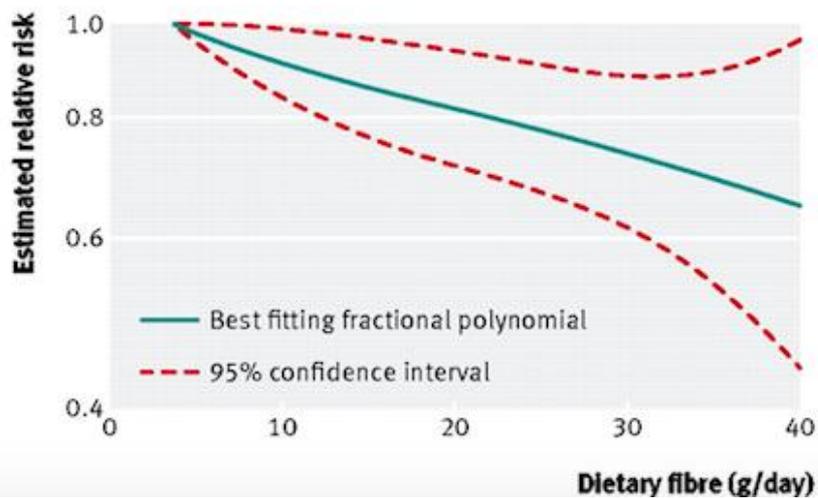
\* Multivariate analyses were adjusted for age; race; body-mass index; level of physical activity; status with regard to smoking, whether a physical examination was performed for screening purposes, current multivitamin use, and current aspirin use; status with regard to a family history of diabetes mellitus, myocardial infarction, or cancer; status with regard to a history of diabetes mellitus, hypertension, or hypercholesterolemia; intake of total energy, alcohol, red or processed meat, fruits, and vegetables; and, in women, menopausal status and hormone use. For further details of these variables, see Figure S1 in the Supplementary Appendix. Results in women and men were combined with the use of the random-effects model.  $P > 0.05$  for heterogeneity between women and men in all categories of nut consumption. Separate results in women and men are shown in Table S4 in the Supplementary Appendix. Frequency of nut consumption pertains to one serving of nuts, defined as 28 g. The categories of five times per week and seven or more times per week were combined to maintain statistical power. N denotes number of person-years.

Ying Bao, Jiali Han, Frank B. Hu, Edward L. Giovannucci, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, and Charles S. Fuchs (2013) Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013; 369:2001- 2011 November 21

### Consumare più alimenti di origine vegetale

Il World Cancer Research Fund (WCRF) sostiene che la nostra alimentazione dovrebbe essere costituita almeno per due terzi da alimenti di origine vegetale, quali frutta e verdura, legumi e cereali integrali, frutta secca e semi oleosi, erbe aromatiche e spezie.

I benefici che l'organismo ne trae sono la riduzione del rischio di sviluppare tumori e la prevenzione di sovrappeso e l'obesità [125].



Dagfinn Aune, Doris S M Chan, Rosa Lau, Rui Vieira, Darren C Greenwood, Ellen Kampman, Teresa Norat (2011) Dietary fibre, whole grains and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617

25-30g di fibre al giorno riducono il rischio di sviluppare tumore al colon-retto; in poche parole, bastano almeno 600g al giorno di frutta e/o verdura e una porzione di cereali o derivati integrali al giorno per avere un effetto protettivo [125, 126]

#### Limitare il consumo di carne rossa ed evitare le carni trasformate

Moltissimi studi si sono concentrati nello studio della relazione tra il consumo di carne rossa e carni trasformate e il rischio di sviluppare tumori; tra questi il più importante è sicuramente lo studio EPIC, European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, uno studio multicentrico di coorte che ha indagato l'andamento del rischio di sviluppare tumori in relazione alla dieta mediterranea e al consumo di carne rossa, carni trasformate, grassi saturi, vegetali, frutta, fibra e alcool [127, 128].

Il consumo di carne rossa, intesa in questo caso come manzo, vitello, maiale, agnello, e derivati aumenta l'incidenza dei tumori al colon-retto; per questo si raccomanda di non consumarne più di 500g a settimana.

Anche le carni trasformate aumentano il rischio di tumore, in particolar modo a livello di colon-retto e stomaco; si intendono come trasformazioni i procedimenti di affumicatura, conciatura, salatura e aggiunta di conservanti.

Oltre al rischio in sé, anche la cottura di tali alimenti può portare alla formazione di prodotti nocivi per l'organismo come le amine eterocicliche (HCAs) e gli idrocarburi policiclici aromatici (PAHs) [129, 130].

Inoltre, è stato dimostrato che consumare regolarmente carne ben cotta, indipendentemente dalla metodologia di cottura, può aumentare fino al 60% il rischio di cancro al pancreas [131].

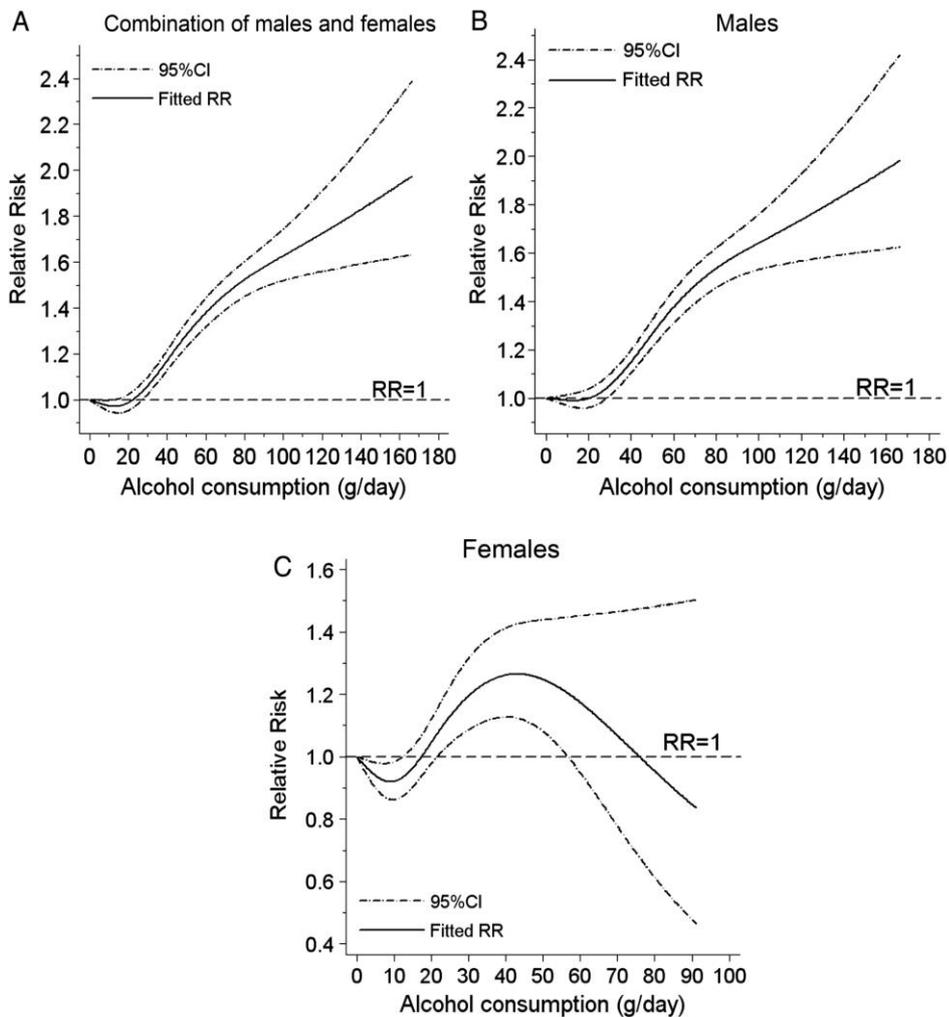
Le amine eterocicliche si producono oltre i 160 °C; per ridurre i tempi di esposizione alle temperature elevate, il National Cancer Institute (NCI) consiglia una cottura preventiva della carne nel microonde, al forno o sul fuoco per alcuni minuti, procedimento che non altera il sapore degli alimenti alla griglia. Accorgimento migliore, avendo tempo a disposizione, è quello di utilizzare il grill a temperature inferiori ai 160°C.

Bisognerebbe evitare di consumare le parti carbonizzate degli alimenti cotti sul grill e i residui di precedenti grigliate ancora presenti sulla piastra di cottura.

#### Limitare il consumo di bevande alcoliche

A scopo preventivo, bisognerebbe limitare il consumo di qualsiasi tipo di bevanda alcolica.

Infatti, il consumo regolare o in quantità abbondanti di alcolici aumenta il rischio di insorgenza di sei tipi di tumori: bocca, gola, esofago, stomaco, seno, intestino e fegato [132, 133, 134, 135, 136, 137].



Il rischio relativo (RR) della relazione tra consumo di alcool e la mortalità per cancro in uomini e donne. (M. Jin, S. Cai, J. Guo, Y. Zhu, M. Li, Y. Yu, S. Zhang, K. Chen. (2013) Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol* 24 (3): 807-816.

Per avere un efficace effetto preventivo, bisognerebbe non consumare una unità alcolica al giorno per le donne e due unità alcoliche al giorno per gli uomini.

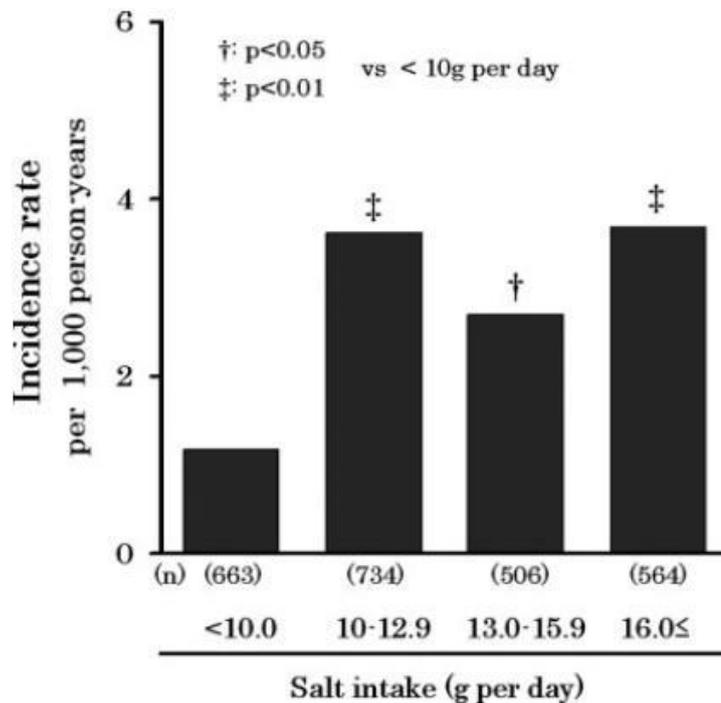
Una unità alcolica corrisponde a 12g di etanolo, che corrispondono a 330mL di birra o 125mL di vino o 80mL di aperitivo o 40mL di superalcolico.

#### Limitare il consumo di alimenti ricchi di sale

Le fonti di sodio (Na<sup>+</sup>) nella nostra dieta sono svariate; il sodio naturalmente presente negli alimenti costituisce il 10% del sodio che assumiamo, il sodio del sale da cucina aggiunto costituisce il 36%, mentre il 54% è costituito dal sodio contenuto nei prodotti trasformati e nei pasti consumati fuori casa.

Gli alimenti in cui il sodio è presente in forma più occulta sono il pane, i crackers, i grissimi, i biscotti, gli snack, i salumi, gli insaccati, i formaggi, le conserve sotto olio e sotto aceto, i condimenti pronti e il dado.

L'eccesso di sodio della dieta è correlato all'aumento del rischio di tumore allo stomaco [138], nonché di ipertensione arteriosa.



Kentaro Shikata, Yutaka Kiyohara, Michiaki Kubo, Koji Yonemoto, Toshiharu Ninomiya, Tomoko Shirota, Yumihiko Tanizaki, Yasufumi Doi, Keiichi Tanaka, Yoshinori Oishi, Takayuki Matsumoto and Mitsuo Iida (2006) A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int. J. Cancer: 119, 196–201*

Il World Cancer Research Fund consiglia di non superare i 5g/die di sodio; per quanto riguarda la popolazione italiana, questo limite è abbondantemente superato sia dalle donne (9g/die) che dagli uomini (12g/die).

#### Soddisfare i bisogni nutrizionali attraverso la dieta

Gli integratori alimentari sono prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme preosate (articolo 2 del Decreto Legislativo n° 169 del 21 Maggio 2004).

L'impiego di vitamine e minerali negli integratori e la loro aggiunta agli alimenti, con le relative fonti, è attualmente disciplinato dal regolamento (CE) 1170/2009 del 30 novembre 2009, che modifica la direttiva 2002/46/CE e il regolamento (CE) 1925/2006 per quanto riguarda gli elenchi di vitamine e minerali e le loro forme che possono essere aggiunte agli alimenti, compresi gli integratori alimentari.

Diversi studi dimostrano come alcune sostanze abbiano un effetto benefico sulla riduzione del rischio di insorgenza di determinati tumori; tuttavia, questi studi non possono essere ancora considerati effettivamente validi per tutta la popolazione a causa della scelta di popolazioni sperimentali troppo selezionate, o peggio ancora, di modelli animali.

Vi sono anche studi che hanno evidenziato i possibili rischi correlati all'uso incontrollato degli integratori.

Considerando tutto ciò, non ci sono evidenze che specifici integratori prevengano con certezza lo sviluppo di tumori.

Il World Cancer Research Institute consiglia vivamente di soddisfare i fabbisogni nutrizionali tramite la dieta, evitando di ricorrere ad integratori e variando il più possibile la scelta degli alimenti; vi sono poi casi specifici dove gli integratori devono essere consigliati, ma sempre sotto l'attenta supervisione dello specialista.

La Harvard Medical School of Boston ha elaborato l'evoluzione della piramide alimentare, indicando visivamente la composizione di un pasto ideale:



### Allattare al seno per almeno i primi sei mesi

Numerosi studi sostengono l'importanza dell'allattamento al seno nei primi sei mesi di vita; questo costituisce un beneficio sia per il neonato che per la mamma. Infatti, l'allattamento protegge dallo sviluppo di tumori al seno a tutte le età [139] e riduce il rischio di obesità del 13-20% in età adulta per il bambino che viene allattato, contribuendo così ulteriormente alla riduzione dei tumori, tenendo conto che le persone obese si ammalano di più di tumori di vario genere rispetto a quelle normopeso.

Inoltre secondo l'ISS (Istituto superiore di Sanità), l'allattamento al seno è uno dei più forti deterrenti per smettere di fumare, altro fattore che aumenta l'incidenza del tumore al seno; i risultati di un'indagine condotta dall'Istituto stesso su più di 9.000 donne italiane, indicano che a due mesi dal parto, ha ripreso a fumare il 50% delle donne che allattano artificialmente, il 23% delle donne che praticano un allattamento misto e solo l'11% delle donne che allattano al seno.

### Le raccomandazioni sono valide anche per chi ha già avuto casi di tumore

Studi recenti confermano l'importanza di uno stile alimentare equilibrato per coloro che hanno già avuto casi di tumore.

Mantenersi normopeso permette di affrontare al meglio sia l'anestesia che l'intervento chirurgico, gestire in modo migliore gli effetti collaterali di chemioterapia e radioterapia ed avere una prognosi migliore.

Anche l'attività fisica è un'arma molto potente per chi ha già avuto una storia di tumore, poiché dà forza all'organismo, aiuta il sistema immunitario e aiuta a mantenere il peso nella norma, con l'azione complessiva di scoraggiare la crescita tumorale [140].

### Considerazioni ulteriori

Uno dei punti cruciali delle campagne di prevenzione contro i tumori è quello di scoraggiare il fumo di sigaretta. L'assunzione costante e prolungata di tabacco è in grado di incidere sulla durata della vita media oltre che sulla qualità della vita stessa: 20 sigarette al giorno riducono di circa 4,6 anni la vita media di un giovane che inizia a fumare a 25 anni, ovvero per ogni settimana di fumo si perde un giorno di vita.

Gli organi colpiti dal fumo di tabacco sono molteplici: l'apparato broncopolmonare e quello cardiovascolare sono i più bersagliati. Il "Center for Disease Control and Prevention" (CDC) degli U.S.A. ha identificato svariate malattie fumo-correlate, tra le quali il tumore del polmone, dalla bocca, della vescica, del fegato, della laringe, dell'esofago, del pancreas.

Cause di morte per neoplasie	Maschi	Femmine	Totale
Labbra, Bocca, Faringe	1.714	237	1.951
Esofago	1.242	206	1.448
Pancreas	1.010	546	1.556
Laringe	1.492	82	1.574
<b>Trachea, Bronchi, Polmone</b>	<b>23.120</b>	<b>3.213</b>	<b>26.333</b>
Cervice Uterina	0	32	32
Vescica	1.965	157	2.122
Rene	822	31	853
<b>Totale neoplasie maligne</b>	<b>31.365</b>	<b>4.504</b>	<b>35.869</b>

[140] Relazione del Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (2009) "I danni provocati dal consumo di sigaretta"

Ogni malattia ha un particolare rischio correlato al fumo. La gravità dei danni fisici dovuti all'esposizione (anche passiva) al fumo di tabacco, è direttamente proporzionale all'entità complessiva del suo abuso [141].

### **Che cos'è il Counseling Filosofico**

*"Il Counseling filosofico è una relazione d'aiuto in cui vengono facilitati processi decisionali e chiarificatori in grado di risolvere e rispondere a domande e problemi dell'esistenza. Il Counselor*

*agisce utilizzando le personali risorse del “consultante” che vengono stimulate e condotte attraverso una metodologia di lavoro di tipo filosofico e relazionale”. [142].*

Il Counseling è dunque un intervento “aperto”, sprovvisto di un protocollo di azione, poiché si modella sulle personali esigenze del cliente. Non è una terapia, la consulenza ha durata breve e si serve maggiormente dei seguenti strumenti d’azione:

- *Tecniche di empatia;*
- *Ascolto attivo:* saper utilizzare l’empatia per entrare in sintonia (risonanza) con il cliente, valorizzare il suo portato, proteggendolo da pregiudizi e giudizi;
- *Epochè:* sospendere il giudizio; mettere tra parentesi gli aspetti contingenti della realtà per cogliere l’essenza delle cose;
- *Riformulazione:* pratica volta a ripetere, con altre parole e in maniera più chiara, ciò che l’altro ha appena detto, in modo tale da ottenere tre risultati importanti:
  - Non introdurre, nel dialogo-relazione, elementi estranei nel racconto portato dal cliente;
  - Non interpretare. L’unica persona che può capire veramente, in profondità, il proprio vissuto è la persona stessa, vivificando il dialogo interiore con il proprio sé;
  - In seguito alla riformulazione, il cliente compirà un passo in avanti nella comprensione del sé, della condizione presente, della narrazione del qui e ora: se si riconosce nella riformulazione, il cliente è sicuro di farsi capire e ciò può indurlo a esprimersi ulteriormente e fare un passo in avanti nell’indagine interiore. Se non si riconosce nelle parole del Counselor sarà lui stesso a chiarire la situazione, a spiegarla meglio, con altre parole, “rischiando” di individuare nuovi elementi, prima sconosciuti, interni alla questione portata. Il consulente avrà così una possibilità in più per comprendere quanto gli è stato comunicato. In ogni caso una buona riformulazione consente al cliente di “progredire” nella ricerca interiore.

Oltre a usufruire del Counselor, il fumatore sarà supportato da un team comprendente *Medico Oncologo e Nutrizionista*.

Prima di entrare nel vivo delle sedute, il cliente dovrà quindi intraprendere il seguente percorso:

#### ***Colloquio motivazionale con il Counselor:***

Per comprendere la profondità delle motivazioni che spingono il fumatore a partecipare ad un gruppo di disassuefazione o agli incontri individuali, il Counselor valuterà se tali motivazioni derivano da condizionamenti o stimoli esterni, se sono scelte interiorizzate del cliente o se, dinanzi a situazioni “critiche” (lutti, cambiamento di abitazione, cambiamenti lavorativi etc.), sia il caso di intraprendere questo percorso in un momento futuro.

Il colloquio si presenta come una *valutazione condivisa*, non come giudizio direttivo da parte del Counselor, su un punto fondamentale: perché sei qui, *perché proprio adesso?*

Tale colloquio permette, inoltre, alla LILT di compiere una prima selezione delle persone realmente interessate e al contempo raccogliere le prime informazioni sui vissuti individuali dei futuri non fumatori.

***Colloquio con il Medico Oncologo della LILT:***

Il Medico Oncologo effettuerà una anamnesi di base delle patologie del paziente valutando la necessità di sottoporre lo stesso ad accertamenti diagnostici (Fibrolaringoscopia per presenza di lesioni cavo orale e/o corde vocali, rx o tc torace, spirometria).

Quindi effettuerà un colloquio per esporre i danni locali e sistemici nell'organismo per il fumo attivo e passivo (dallo stress ossidativo cutaneo, alla patologia funzionale sistemica respiratoria e cardiovascolare, alla patologia neoplastica vescicale, polmonare, laringea).

***Colloquio con il Nutrizionista della LILT:***

L'aumento di peso, specialmente nel primo anno di astinenza, è una conseguenza abbastanza frequente per chi smette di fumare e generalmente è un evento che viene vissuto con preoccupazione e timore. Una dieta sana e l'attività fisica possono essere un aiuto a tenere sotto controllo il peso in questa particolare circostanza, aiutando ad alleviare i sintomi dell'astinenza e riducendo il rischio di ricadute. La nicotina è un alcaloide ad azione anoressizzante proporzionale alla sua assunzione, per cui smettere di introdurla provoca naturalmente un aumento dell'appetito, oltre al rallentamento del metabolismo.

Per questo, nel momento in cui il fumatore risultasse idoneo al colloquio iniziale, la LILT offrirà al cliente la possibilità di interloquire con una Biologa Nutrizionista, esperta in nutrizione umana e alimentazione, in grado di disegnare uno schema dietetico bilanciato "su misura" e di fornire le armi più adatte per il mantenimento del peso.

**Metodologie**

Il Counseling filosofico è una *pratica non giudicante, dialettica e maieutica*. Non dà risposte, ma *aiuta a formulare le giuste domande per poter compiere passi in avanti nella consapevolezza di sé*. Se la vita è in continuo divenire, il cliente ipotizzerà risposte, sempre-provvisorie, congeniali al proprio qui e ora. Il Counseling, così, rappresenta una pratica volta alla continua ricerca di senso. In un contesto del genere, l'errore oltre ad essere accettabile è anzi indispensabile e formativo, garanzia di progresso. Dal momento che gli esseri umani sono inseriti in una dimensione di continua trasformazione, la risposta esatta, la verità assoluta, quella valida per sempre, non esiste. *Esiste, casomai, una risposta adeguata al momento o all'esperienza che si sta vivendo*. La consulenza filosofica accompagna la persona nella *comprensione, scoperta e ritrovamento delle proprie risorse*, dei propri punti di forza, *nell'accettazione delle proprie debolezze e degli errori commessi*,

*considerandoli come parte integrante del percorso, come occasione di crescita personale. Sin dall'inizio, deve esser comunicato ai partecipanti che non si sta prendendo parte a incontri collettivi di psicoterapia, ma ad un gruppo che ha un obiettivo chiaro e comune: smettere di fumare. Sarà fondamentale comunicare più volte, se necessario, che smettere di fumare è un processo, non un evento singolo, che richiede tempo e forza di volontà. Dunque fallire una volta non significa aver fallito per sempre. La "pedagogia dell'errore" (imparare dai propri sbagli, dagli insuccessi) è necessaria ai fini del progresso: la capacità di conoscere a partire dall'errore è una competenza umana, da affinare. Per mettere in pratica questa modalità bisogna partire dall'accettazione dell'errore, non come elemento regressivo, piuttosto come prezioso. L'errore ha una potenza maggiore rispetto alla perfezione: mettersi alla prova davanti a sfide che possono sembrare impossibili significa darsi credibilità e concedersi la prerogativa del cambiamento, della crescita, significa scoprire nuove regole, senza giudicarsi, senza l'ansia della valutazione, esterna o interiore che sia. Prima di cominciare con le attivazioni, il Counselor dichiarerà al fumatore/ai fumatori: "si fuma sempre per un motivo... cerchiamo di scoprirlo insieme, senza giudicarci e colpevolizzarci, ma sottolineando che hai/avete avuto la forza di fare il primo passo e chiedere aiuto alla LILT. Già questo è un grande successo!".*

Possiamo definire 3 gradi del processo in cui il fumatore è coinvolto:

- 1) AUTO-OSSERVAZIONE** del proprio comportamento da "fumatore". Per il Counselor è assolutamente rilevante lavorare sulla dimensione della *corporeità*, ossia sulla facoltà di percepire il proprio corpo e le sue espressioni nel tempo e nello spazio (ogni intervento educativo e di cura dovrebbe essere attraversato e vivificato dall'esperienza di consapevolezza corporea, dalla percezione del proprio corpo).
- 2) AUTO-COSCIENZA:** imparare ad osservarsi. Questa pratica offre al fumatore una possibilità di vitale importanza, agente ad un livello più profondo: provare a dare un nome a *sensazioni corporee, sentimenti, pensieri* legati all'atto (prima di accendere la sigaretta, durante l'accensione, mentre si fuma, dopo aver fumato). Il momento dell'autocoscienza, pertanto, è quello in cui il fumatore prende coscienza dei propri *atteggiamenti/comportamenti* verso il fumo.
- 3) AZIONE:** con la coscientizzazione di tali atteggiamenti, il fumatore è ora in grado di interiorizzare e rielaborare gesti che prima risultavano, senza motivo, automatici. L'azione consiste nella modificazione o correzione di alcuni peculiari comportamenti.

Il Percorso delineato dagli operatori della LILT, prende l'avvio da un preciso presupposto: *“si può cambiare, si può scegliere, solo se la dimensione del sentire (le proprie emozioni) è consapevole”*. Di conseguenza, piuttosto che comunicare le informazioni relative ai danni fisici causati dall'assuefazione da fumo, il lavoro svolto con il cliente sarà incentrato particolarmente sul rendere il fumatore *“il principale attore della propria vita”*, il soggetto riconoscente le proprie emozioni, incentivando così un tipo di azione consapevole e responsabile.

La metodologia utilizzata prevede la fusione di due approcci: quello *cognitivo comportamentale* e il *Counseling filosofico*.

### ***Approccio Cognitivo Comportamentale:***

Alla fine degli anni Settanta la LILT introduce in Italia un modello di lavoro per la disassuefazione dal fumo ancora oggi valido. Si tratta di un percorso facilitante il distacco dalla sigaretta secondo fasi diverse: inizialmente, il fumatore è invitato a monitorare le proprie abitudini attraverso la compilazione di un *diario comportamentale*, avente l'obiettivo di ridurre o eliminare il numero di sigarette fumate in modo automatico, non tanto spinti da un effettivo desiderio, quanto da caratteristiche del contesto socio-relazionale.

L'operatore, al termine di ogni seduta, consegnerà al fumatore un obiettivo: dimezzare progressivamente il numero delle sigarette da fumare. Successivamente, viene fornito al fumatore un *diario dei momenti di crisi*, nuovo strumento di auto-osservazione. Il suo uso sarà limitato ai primi giorni di astinenza dal fumo. Lo scopo è quello di scardinare l'associazione tra il desiderare la sigaretta e le emozioni negative conseguenti alla decisione di non accenderla, rompendo così il vuoto della sigaretta non fumata con l'analisi della situazione in cui l'evento si manifesta: *“come mi sento? Che sintomo di privazione provo?”* (tosse, stitichezza, difficoltà di concentrazione, nervosismo, tensione...). Dopo aver *“contrattato”* con il fumatore il numero delle sigarette fumate, nella terza e ultima fase, il Counselor si concentra sul *“mantenimento”* e sulla prevenzione della ricaduta.

### ***Il Counseling filosofico:***

Il Counseling filosofico si inserisce al fianco dell'approccio appena descritto invitando il cliente, tramite specifiche attivazioni, ad indagare e nominare specifiche sensazioni, sentimenti e pensieri incontrati durante la stesura del diario, generando una riflessione fondata sull'auto-osservazione e su una maggiore presa di coscienza delle corrispondenze interiori, delle reazioni che le azioni hanno provocato.

Il Counselor non adotta lo stile direttivo, tipico della relazione medico/paziente, bensì quello assertivo, che consente all'operatore di abbattere ogni tipo di resistenza, aiutando il fumatore ad esprimere in maniera chiara ed efficace, i propri sentimenti, pensieri, emozioni, e ad elicitarne i bisogni reali della persona. La comunicazione tra i partecipanti al dialogo è dunque comunicazione

tra “pari” e l’approccio motivazionale del Counseling consente di prendere in considerazione la persona nel suo complesso.

Nel percorso di disassuefazione, l’obiettivo principale del Counseling, è favorire l’attitudine al cambiamento, promuovendo la fiducia nelle proprie possibilità, la motivazione personale. Quest’ultima è un fattore variabile nel tempo, che richiede lavoro ed energie, ed è determinata dalle particolarità dell’individuo, dalla sua relazione con il contesto e con l’operatore. Lavorare sulla motivazione ci permette di inaugurare una nuova relazione di cura, rivolta innanzitutto all’ascolto dei propri bisogni, e al racconto di sé.

Il Counseling ci permette di:

- Essere in relazione, con l’altro dentro di me (*dialogo interiore*) e l’altro fuori di me (*persone altre e mondo esterno*). Essere in relazione significa “prendersi cura” di sé e degli altri;
- Aprirsi a diverse e nuove *possibilità* (uscire fuori dagli schemi): in che modo? Interrogandosi e provando a dare risposte autentiche al proprio sentire *qui e ora*; solamente così si possono delineare percorsi e strade alternative, è possibile immaginarsi, creativamente, in altri modi, con atteggiamenti e comportamenti nuovi;
- Dare ascolto e dignità alle proprie voci interne, accogliendole tutte, anche quelle più spiacevoli. Imparare ad *accettare l’errore*, a non sentirsi sempre in colpa e a dire più spesso “no”! Imparare ad accettarsi, senza giudicare se stessi o gli altri;
- Affrontare problematiche dolorose, sfide che la vita, inevitabilmente, propone agli esseri umani;
- Sciogliere, districare, situazioni complesse che, apparentemente, sembrano impossibili da affrontare, imparando ad accogliere e gestire i conflitti, a prendere coscientemente decisioni per la propria vita;
- *Riscoprire le proprie risorse*, potenzialità. Riscoprire il positivo che c’è in ognuno di noi, trasformare le debolezze in risorse;
- *Alleggerire*, “deflemmatizzare”, respirare più profondamente, concentrandosi sul modo in cui ci relazioniamo agli eventi che la vita ci propone;
- *Riscoprirsi autentici: riconoscere ciò che veramente ci interessa e ci riguarda. Diventiamo ciò che siamo, non ciò che vorremmo dimostrare agli altri, o ciò che gli altri vorrebbero che noi fossimo.*

Il gruppo ha un'importanza evidente, quella di *accogliere, condividere, creare complicità, oltre a sostenere e supportare reciprocamente l'altro*. È quel "contenitore" in cui ognuno può incoraggiare, comprendere gli sforzi, i risultati positivi e i fallimenti altrui.

Al termine delle 8 sedute è previsto un ulteriore incontro in cui il fumatore e il Counselor tireranno le somme del percorso vissuto. Nel caso in cui la persona non abbia smesso di fumare, verranno analizzate insieme le criticità, le motivazioni del "fallimento momentaneo", i sentimenti e le sensazioni provate a causa del mancato obiettivo, oltre alle prospettive future. Nel caso in cui il percorso sia stato svolto con successo, si invita la persona a fissare un colloquio a distanza di 3 e 6 mesi, per monitorare la nuova condizione di non fumatore.

## **Estetica Oncologica**

Il corso di Estetica Oncologica nasce dalla riflessione sulla dignità umana e dal rapporto dello spirito con il corpo. La visione olistica da cui si è partiti è quella che meglio comprende il concetto di salute, in quanto considera l'uomo nella sua interezza, come corpo e mente, sensazioni ed emozioni.

Il concetto di "Benessere"= "Star Bene" non è riconducibile solo ad una condizione di assenza di patologie ma coinvolge tutti gli aspetti dell'essere umano: fisico, emotivo, mentale, spirituale e sociale.

Giovenale, tra il I° e il II° secolo d.C. esprimeva il concetto di "Mens Sana in corpore sano" (Giovenale, X Satira, Verso 365) e a quasi due millenni di distanza le cose non sono cambiate.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce la salute come "Stato di completo benessere fisico, psichico, sociale e non semplice assenza di malattia".

In una concezione olistica che vede l'uomo come corpo, mente e spirito riusciamo a capire l'importanza del concetto di estetica e benessere nell'ambito della malattia.

La diagnosi di un tumore o di un evento acuto (Ictus cerebrale, Infarto ecc) costringono la persona a prendere coscienza in modo drammatico e nel giro di poche ore di una situazione dove dolore, disagio, incertezza sul domani e paura della morte predominano.

Il cambiamento drastico dovuto alla malattia e all'ospedalizzazione generano nell'individuo una sofferenza che va oltre quella fisica e strettamente corporea.

La perdita di autonomia e i disagi che ne derivano indignano e abbrutiscono i pensieri.

Chemioterapia, Radioterapia e farmaci oncologici lasciano segni evidenti sul corpo, non ci si riconosce più allo specchio perché la malattia ti cambia fisicamente: I capelli cadono, le rughe si accentuano, la pelle si inaridisce, si disidrata e si spacca a tal punto da fare male, e si perde l'identità legata all'aspetto esteriore. La depressione e l'ansia che colpiscono il malato



sono dovuti alla perdita dell'identità e alla distruzione dell'immagine corporea che la malattia comporta.

L'abbattimento emotivo rende difficile il percorso di guarigione e l'inserimento nella vita sociale, privata e lavorativa.

Solo una persona superficiale può pensare che l'aspetto estetico in seguito ad un cancro passa in secondo piano. La femminilità e la fisicità non si abbattano con l'ospedalizzazione e il vedere il proprio corpo trasformarsi e non sapere come potersi curare esteticamente creano una sofferenza fortissima aumentando il disagio aggravato dalla malattia.

Il benessere di queste persone viene a mancare in quanto anche semplici attività di routine diventano impossibili. Alimentarsi in maniera corretta, curare il proprio aspetto estetico, nutrire la pelle con prodotti appropriati e ancora riuscire a respirare, dormire, non sentire dolore sono solo alcuni degli obiettivi che il medico e l'estetista cercano di svolgere per aiutare la persona malata ad accettare con dignità la nuova condizione, migliorando la qualità della propria vita sentimentale, familiare e lavorativa sconvolta dal cancro.

Le cure e l'assistenza medica sono ovviamente essenziali ma la stretta collaborazione di medici oncologi ed estetiste migliora la qualità della vita, ha un effetto positivo sull'umore del paziente velocizzando il recupero funzionale. E quando non è possibile guarirli o riparare la lesione si può migliorare il loro benessere di vita totale.

Il corso di Estetica Oncologica evidenzia il lavoro dell'estetista nel settore oncologico in quanto figura professionale di spicco che aiuta la persona a ritrovare la propria dignità attraverso il miglioramento dell'aspetto fisico provato dalla malattia e dalle cure. Le cure e le terapie oncologiche provocano danni importanti a livello estetico e dermatologico. L'obiettivo principale dell'estetista, preparata ad affrontare le problematiche oncologiche, sarà quella di contrastare gli effetti collaterali di chemioterapia e radioterapia grazie a trattamenti specifici e all'utilizzo di prodotti selezionati.

I trattamenti estetici mirati e l'utilizzo di prodotti di uso domiciliare appropriati contribuiranno ad attivare un percorso di benessere e le cure per chi è sottoposto a questa difficile sfida anche negli ambulatori, cliniche ed ospedali con un'interazione importante tra medico ed estetista.

La formazione professionale dell'estetista durante il percorso triennale e la preparazione nel settore oncologico fornita dallo specifico corso di "Estetica Oncologica" ( 110 ore di formazione + 20 di Tirocinio) creerà la base per una condivisione tra medico ed estetista finalizzata al "benessere del paziente".

#### *Sindrome Mano-Piede trattata con Guanto Refrigerante*

Il percorso formativo svolto in collaborazione con la LILT (sede provinciale di Roma) garantisce una adeguata preparazione teorica e un congruo addestramento professionale teorico-pratico. Tale preparazione consentirà all'estetista di affrontare serenamente l'impatto con un reparto oncologico e di conseguenza con il paziente.

Il corso di formazione punta ad offrire una preparazione di base sulla malattia oncologica, sui diversi stadi del tumore e sugli effetti provocati dalla chemioterapia, radioterapia e farmaci oncologici.





*Maschera Viso per secchezza ed eritemi cutanei*

Per ottimizzare un buon risultato sarà fondamentale l'interpretazione delle normative che regolano la cosmesi e la conoscenza approfondita del cosmetico usato durante e post terapia. Determinante è acquisire la competenza nei trattamenti estetici mirati, accompagnati da manualità specifiche.



## Bibliografia

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. "Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world". *J Clin Oncol* 2006;24:2137-2150
2. Vikram B. "Changing patterns of failure in advanced head and neck cancer". *Arch Otolaryngol* 1984;110:564-5
3. Sutton DN, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED, Woolgar JA. "the prognostic implications of the surgical margin in oral squamous cell carcinoma". *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003;32:30-34
4. Baillie, Simms, et al. Queries and responses from the Medical Committee of the Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer. *Edinburgh Med Surg J* 1806;2:382-9.
5. Prabhu RS, Wilson DF, Daftari DK, Johnson NW. *Oral diseases in tropics*. Oxford: Oxford Medical; 1992. p. 402
6. Paget J. Cancer following isthyosis of the tongue. *Trans Clin Soc Lond* 1870;3:88-90.
7. W.H.O. Collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of oral leukoplakia and related lesions: an aid to study of oral precancer: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39
8. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. *World Health Organization Classification of Tumours*. IARC Press, Lyon. 2005.
9. Warnakulasuriya S., Newell WJ, Van der Waall I. : " Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa". *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.
10. Sarode SC, Sarode GS, Karmarkar S, Tupkari JV; Oral (mucosal) potentially malignant disorders. *Oral Oncol*. 2012 Oct;48(10)
11. Sarode SC, Sarode GS, Tupkari JV; Oral potentially malignant disorders: precisising the definition. *Oral Oncol*. 2012 Sep;48(9):759-60
12. Bhargava K, Smith LW, Mani NJ, Silverman S, Malao-walla AM, Billimoria KF. A follow-up study of oral cancer and precancerous lesions in 57518 industrial workers in Gujarat, India. *Indian J Cancer* 1975; 12:124-29
13. Mehta FS, Shroff BC, Gupta PC, Daftary DK. Oral leukoplakia in relation to tobacco habits. A ten-year follow-up study of Bombay policemen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 34: 426-33
14. Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8: 287-333
15. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol* 2003; 39: 770-80.
16. C. Scully, J. Bagan . Oral squamous cell carcinoma overview. *Oral Oncology* 45 (2009) 301-308
17. Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2004;33(6):317-22.
18. Ting AH, McGarvey KM, Baylin SB. The cancer epigenome: components and functional correlates. *Genes Dev* 2006;20:3215-3231
19. Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RCK. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Pathol* 2006;59:445-453
20. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1194
21. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002;3:415
22. Jones PA, Laird PW. Cancer epigenetics comes of age. *Nat Genet* 1999;21:163
23. Oral Precancer: Diagnosis and Management of Potentially Malignant Disorders. Peter Thomson (Editor). April 2012 pag 35.
24. . Lam Dk , Brian L. Schmidt: *Molecular Biology of Head and Neck Cancer: Therapeutic Implications*; in *Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery* 2012 Elsevier
25. C. René Leemans, Boudewijn J. M. Braakhuis & Ruud H. Brakenhoff. The biology of head and neck cancer. *Nature Reviews Cancer* 2011:9-22
26. Takuj Tanaka, and Rikako Ishigamori: *Understanding Carcinogenesis for Fighting Oral Cancer*. *Journal of Oncology* Volume 2011r
27. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: *Field cancerization in oral stratified squamous epithelium*. *Cancer (Phila)*1953, 6: 963-68
28. Braakhuis BJM, Tabor MP, Leemans CR et al. "Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions". *Head Neck* 2002;24:198-206
29. Pantel K, Cote RJ, Fodstad O. "Detection and clinical importance of micrometastatic disease". *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1113-1124
30. Braakhuis BJM, Tabor MP, Kummer JA et al. "A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications". *Cancer Res* 2003;63:1727-1730
31. Leeman R C, Boudewijn JM, Braakhuis and Branhoff RH. "The molecular biology of head and neck cancer". *Nature reviews cancer* 2011 Jan; volume 11:9-22
32. Tsantoulis PK et al: " *Advances of the biology of oral cancer*". *Oral Oncology* 2007(43)523-34
33. Kim MM, Califano JA. "Molecular pathology of head and neck cancer". *Int J Cancer* 2004;112:545-553
34. Wreesmann VB, Shi W, Thaler HT et al. "Identification of novel prognosticators of outcome in squamous cell carcinoma of the head and neck". *J Clin Oncol* 2004;22:3965-3972
35. Beder LB, Gunduz M, Ouchida M et al. "Genome-wide analyses on loss of heterozygosity in head and neck squamous cell carcinomas". *Lab Invest* 2003;83:99-105
36. Warren S, Gates O. "Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and statistical study". *Am J Cancer* 1932;16:1358-1414
37. Braakhuis BJM, Brakenhoff RH, Leemans CR. "Second field tumors: a new opportunity for cancer prevention?". *The Oncologist* 2005;10:493-500

38. Herry E, Bouquot, Paul M, Speight, Paula M, Farthing: Epithelial dysplasia of the oral mucosa—Diagnostic problems and prognostic features. *Current Diagnostic Pathology* (2006) 12,11–21
39. Michael Brennan, Cesar A. Migliorati, Peter B. Lockhart, David Wray: Management of oral epithelial dysplasia: a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* Vol. 103Supplement, Pages S19.e1-S19.e12
40. L.R. Eversole, G.M. Eversole, J. Kopcik. Sanguinaria-associated oral leukoplakia: Comparison with other benign and dysplastic leukoplakic lesions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* Vol. 89, Issue 4, Pages 455-464
41. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol* 2006; 42:987-993
42. Abbey LM, Kaugars Ge, Gunsolley JC, et al. Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial Dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;80:188-191
43. Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol* 2007;43:224-231
44. Smith PA, Gray W. Cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the cervix. In: Gray W, Kocjan (eds) *Diagnostic citopathology*, 3rd edition. Edinburgh: Churchill Livingstone Elsevier, 2010:609-666
45. Kambic V, Lenart I. Our classification of hyperplasia of the laryngeal epithelium from the prognostic point of view. *J Fr Otorhinolaryngol Audiophonol Chir Maxillofac* 1971;20:1145-1150
46. Gale N, Kambic V, Michaels L, et al. The Ljubliana classification: a practical strategy for the diagnosis of laryngeal precancerous lesions. *Adv Anat Pathol* 2000;7:240-251
47. W.H.O. Collaborating centre for oral precancerous lesions. Definition of oral leukoplakia and related lesions: an aid to study of oral precancer: *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1978;46:518-39
48. Axell T, Holmstrup P, Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M: International seminar on oral leukoplakia and associated lesions related to tobacco habits. *Community Dent Oral Epidemiol* 1984;12:145-154
49. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I and international collaborative Group on oral white lesions: Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala (Sweden), May 1994. *J Oral Pathol Med* 1996;25:49-54
50. WHO Classification of Tumours. In Bames L, Everson JW, Reichart P, Sidransky D. eds *Pathology and genetics. Head and Neck Tumours*. Lyon. International agency for Research on cancer (IARC) IARC Press 2005;172-179
51. Warnakulasuriya S., Newell WJ, Van der Waal I. : "Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa". *J Oral Pathol Med* 2007;36:575-80.
52. Fragiskos D. Fragiskos (Ed) .*Oral Surgery*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007
53. Su WW, Yen AM, Chiu SY, CHEN TH. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue. *J Dent Res* 2010;89:933-937
54. Mehrotra R, Singh M, Thomas S, Nair P, et al. "A cross sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions". *JADA* 2010;141(2):151-156.
55. Svistum E, Alizadeh-Naderi R, El-Naggar A, Jacob R, et al: "Vision enhancement system for detection of oral cavity neoplasia based on autofluorescence." *Head neck* 2004;26:205-15
56. Ingrams DR, Dhingra JK, Roy K, et al. "Autofluorescence characteristics of oral mucosa". *Head Neck* 1997;19:27-32
57. Schantz SP, Kolli V, Savage HE, et al: "In vivo native cellular fluorescence and histological characteristics of head and neck cancer". *Clin Cancer Res* 1998;4:117-82
58. Heintzman DL, Utzinger U, Fuchs H, Zuluaga A, Gossage K, Gillenwater AM et al. "Optimal excitation Wavelengths for in vivo detection of oral neoplasia using fluorescence spectroscopy". *Photochemistry and Photobiology* 2000;72(1):103-113
59. Pavlova I, Williams M, El-Naggar AE, Richards-Kortum R, Gillenwater A. "Understanding the biological basis of autofluorescence imaging for oral cancer detection: high-resolution fluorescence microscopy in viable tissue". *Clin cancer res* 2008;14(8)April 15:2396-2404
60. Pavlova I, Weber CR, Schwarz RA, et al: "Monte Carlo model to describe depth selective fluorescence spectra of epithelial tissue: applications for diagnosis of oral precancer". *J biomed opt* 2008;13(6):064012
61. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, and others. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(22):6716–22
62. Patton LL, Epstein JB, Kerr R. "Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature". *JADA* 2008;139(7):896-905
63. Schwarz RA, Gao W, Kurachi C, Lee JJ, El-Naggar AK, Richards-Kortum R, Gillenwater AM. "Noninvasive evaluation of oral lesions using depth sensitive optical spectroscopy". *Cancer* 2009;115:1669-79
64. Lane PM, Gilhuly T, Whitehead P, Zeng H, Poh CF, Ng S, and others. Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J Biomed Opt* 2006; 11(2):024006.
65. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, and others. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12(22):6716–22.
66. Lingen MW, Kalmar Jr, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008;44:10-22
67. Leston Js, Dios Pd. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol* 2010;46:418-422
68. Franzmann EJ, Reategui EP, Carraway KL, Hamilton KL, Weed DT, Goodwin WJ. Salivary soluble CD44: a potential molecular marker for head and neck cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(3):735–9.
69. Franzmann EJ, Weed DT, Civantos FJ, Goodwin WJ, Bourguignon LY. A novel CD44 v3 isoform is involved in head and neck squamous cell carcinoma progression. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;124(4):426–32

70. Reategui EP, de Mayolo AA, Das PM, Astor FC, Singal R, Hamilton KL, et al. Characterization of CD44 v3-containing isoforms in head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 2006;5(9):1163–8
71. Hu S, Loo JA, Wong DT. Human saliva proteome analysis. *Ann NY Acad Sci* 2007;1098:323–9.
72. Zimmermann BG, Park NJ, Wong DT. Genomic targets in saliva. *Ann NY Acad Sci* 2007;1098:184–91
73. Van der Waal. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. *Oral oncol* 2009;45:317-323
74. Thompson Pj, Goodson ML, Hamadah O. Cohort study in oral precancer management: intervention vs observation. *Oral Oncol* 2009; suppl 3:1 (abstract 116).
75. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi, Carrassi A. Intervention for treating oral Leukoplakia. *Cochrane Database Syst Review* 2006;4:CD001829.
76. Ribeiro AS, Salles Pr, da Silva Ta, Mesquita RA. A review of the nonsurgical treatment of oral Leukoplakia. *Int J Dent* 2010;doi 10.1155/2010/186018
77. Thompson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery : an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J oral Maxillofac Surg* 2002;31:145-153.
78. Furio Ambrosi, Luigi Rossi, Valerio Tinozzi. Trattamento delle lesioni vascolari del cavo orale con il laser a diodi (810 ± 30 nm). *Doctor Os* 2004 Febbraio; XV (2): 115-122
79. Luigi Rossi, Valerio Tinozzi, Furio Ambrosi. Trattamento di una voluminosa malformazione vascolare mediante laser a diodi: presentazione. *Doctor Os* 2005 Ottobre; XVI (8): 925-930
80. Luigi Rossi, Valerio Tinozzi, Furio Ambrosi. Trattamento dei mucocele del cavo orale con tre laser a diodi: proposta di tecnica chirurgica. *Doctor Os* 2005 Gennaio; XVI (1): 41-49
81. Valerio Tinozzi, Luigi Rossi, Marco Ferrara. Trattamento con laser a diodi di una hairy leukoplakia retrocommissurale del cavo orale in paziente HIV+. *Doctor Os* 2008 Set; XIX (7): 773-777
82. Luigi Rossi, Valerio Tinozzi, Marco Ferrara. Considerazioni su di un caso di Carcinoma Verrucoso del cavo orale trattato con laser CO2 e diodi. *Doctor Os* 2008 Apr; XIX (4): 361-367
83. Awan KH, Morgan PR, Warnakulasuriya S: Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope™) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral oncol* 2011 apr; 47(4):274-7
84. Fricain JC: "Autofluorescence for the detection of potentially malignant and malignant lesions of the oral cavity lining". *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2011 Feb;112(1):16-21
85. López-Jornet P, De la Mano-Espinosa T: "The efficacy of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice: an update". *Int J Dent Hyg.* 2011 May;9(2):97-100
86. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and 1 case reports. *Dent Today.* 2006;25:94-7
87. Balevi B.: "Evidence based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *Journal of Canadian dental association JCDA* 2007 Sept;73 (7):603-606
88. Ambrosi F, Rossi L, Tinozzi V. dati in elaborazione non pubblicati.
89. Huff K, Stark PC, Solomon LW: "Sensitivity of direct tissue fluorescence visualization in screening for oral premalignant lesions in general practice". *Gen Dent* 2009;57(1):34-38
90. Truelove EL et al.: "Narrow band (light) imaging of oral mucosa in routine dental patients. Part I: assesment of value in detection of mucosal changes". *Gen Dent* 2011;59(4):281-289
91. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. (2006). *Cancer statistics, 2006.* *CA Cancer J Clin* 56:106-130.
92. Hausen H, de Villiers EM . Human papillomaviruses. *Ann Rev Microbiol* 1994; 48:427-447.
93. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J . Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; 12:418-424
94. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T . High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol* 1999; 14:201-205
95. zur Hausen H (2000). Papillomaviruses causing cancer: evasion from host-cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:690-698.
96. Rodrigo JP, Gonzalez MV, Lazo PS, Ramos S, Coto E, Alvarez I, et .. Genetic alterations in squamous cell carcinomas of the hypopharynx with correlations to clinicopathological features. *Oral Oncol* 2002;38:357-363.
97. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Kol I igs J, Jungehuesling M, et al . Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer* 2001;92:2875-2884.
98. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S . Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475.
99. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL, Anderson GR, Rigual NR, Hicks WL Jr, et al . Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol* 2003;10:551-557.
100. zur Hausen H . Papillomavirus infections—a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288:F55-F78.
101. Syrjanen K, Syrjanen S, Lamberg M, Pyrhonen S, Nuutinen J . Morphological and immunohistochemical evidence suggesting human papillomavirus (HPV) involvement in oral squamous cell carcinogenesis. *Int J Oral Surg* 1983; 12:418-424.
102. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P et al.: "Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review" *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:467-475
103. Hobbs CGL, Sterne JAC, Bailey M et al. : "Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis". *Clin Otolaryngol* 2006;31:259-266
104. Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: A meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2001;91:622-635
105. D'Souza G. "Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer". *N Engl J Med* 2007;356:1944-1956

106. Hobbs CG, Birchall MA. "Human papillomavirus infection in the etiology of laryngeal carcinoma". *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:88-92.
107. Syrjanen S." Human papillomavirus [HPV] in head and neck cancer". *J Clin Virol* 2005;32[suppl 1]:S59-66.
108. Gallo A, Degener AM, Pagliuca G et al. "Detection of human papillomavirus and adenovirus in benign and malignant lesions of the larynx". *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;8:23
109. Li W, Thompson CH, O'Brien CJ et al." Human papillomavirus positivity predicts favourable outcome for squamous carcinoma of the tonsil". *Int J Cancer* 2003;106:553-558.
110. Venuti A, Manni V, Morello R, De Marco F, Marzetti F, Marcante ML. Physical state and expression of human papillomavirus in laryngeal carcinoma and surrounding normal mucosa. *J Med Virol* 2000;60:396-402.
111. Jatin P. Shah \*, Ziv Gi. Current concepts in management of oral cancer – *Surgery Oral Oncology* 45 (2009) 394–401.
112. Ficarra G.: *anuale di Patologia e Medicina Orale*. Mc Graw-Hill 2006 3rd edizion.
113. TNM classification of carcinomas of the oral cavity, International Agency for Research on Cancer-WHO. URL consultato il 30 gennaio 2014
114. Snehal G. Patel and Jatin P. Shah. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among diversity. *CA Cancer J Clin* 2005;55;242-258
115. Glade MJ (1999) Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. *Nutrition* 15(6):523-6
116. Nutrition and the Cancer Survivor, (2007) *American Institute for Cancer Research*
117. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review of meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Feb* 16;371(9612):569-78
118. Wang J, Yang DL, Chen ZZ, Gou BF (2016) Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol. Jun*; 42:1-8
119. Parr CL, Batty GD, Lam TH, Barzi F, Fang X, Ho SC, Jee SH, Ansary-Moghaddam A, Jamrozik K, Ueshima H, et al (2010) Body-mass index and cancer mortality in the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration: pooled analyses of 424,519 participants. *Lancet Oncol. Aug*; 11(8):741-52
120. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D (2012) Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care. Nov*;35(11):2402-11
121. Vay Liang W. Go, Debra A. Wong and Ritva Butrum (2001) Diet, Nutrition and Cancer Prevention: Where Are We Going from Here? *J. Nutr. November 1, vol. 131 no. 11 3121S-3126S*
122. Steven C. Moore, I-Min Lee, Elisabete Weiderpass, et al. (2016) Association of leisure-time physical activity with risk of 26 types of cancer in 1,44 million adults *JAMA Intern Med.*;176(6):816-825
123. WHO (2015) Guideline: sugar intake for adult and children
124. Ying Bao, Jiali Han, Frank B. Hu, Edward L. Giovannucci, Meir J. Stampfer, Walter C. Willett, and Charles S. Fuchs (2013) Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013; 369:2001- 2011 November 21
125. Dagfinn Aune, Doris S M Chan, Rosa Lau, Rui Vieira, Darren C Greenwood, Ellen Kampman, Teresa Norat (2011) Dietary fibre, whole grains and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2011;343:d6617
126. Aune D, Keum N, Giovannucci E, Fadnes LT, Boffetta P, Greenwood DC, Tonstad S, Vatten L, Riboli E, Norat T (2016) Whole grain consumption and risk of cardiovascular disease, cancer, and all cause and cause specific mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies *BMJ* 2016; 353: i2716
127. Riboli E, Kaaks R. (1997) The EPIC project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int. J. Epidemiology* 26 suppl 1: s6-14
128. Sabine Rohrmann, Kim Overvad, H Bas Bueno-de-Mesquita, Marianne U Jakobsen, Rikke Egeberg, Anne Tjønneland, Laura Nailler, Marie-Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel-Chapelon, Vittorio Krogh, Domenico Palli, Salvatore Panico, Rosario Tumino, Fulvio Ricceri, Manuela M Bergmann, Heiner Boeing, Kuanrong Li, Rudolf Kaaks, Kay-Tee Khaw, Nicholas J Wareham, Francesca L Crowe, Timothy J Key, Androniki Naska, Antonia Trichopoulou, Dimitrios Trichopoulos, Max Leenders, Petra HM Peeters, Dagrun Engeset, Christine L Parr, Guri Skeie, Paula Jakszyn, María-José Sánchez, José M Huerta, M Luisa Redondo, Aurelio Barricarte, Pilar Amiano, Isabel Drake, Emily Sonestedt, Göran Hallmans, Ingegerd Johansson, Veronika Fedirko, Isabelle Romieux, Pietro Ferrari, Teresa Norat, Anne C Vergnaud, Elio Riboli and Jakob Linseisen (2013) Meat consumption and mortality - Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMC Medicine* 11:63
129. Zheng W, Lee SA (2009) Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk. *Nutr Cancer.* 61(4):437-46
130. Anderson KE, Kadlubar FF, Kulldorff M, Harnack L, Gross M, Lang NP, Barber C, Rothman N, Sinha R. (2005) Dietary intake of heterocyclic amines and benzo(a)pyrene: associations with pancreatic cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Sep*; 14(9):2261-5
131. Kristin E. Anderson, Steven J. Mongin, Rashmi Sinha, Rachael Stolzenberg-Solomon, Myron D. Gross, Regina G. Ziegler, Jerome E. Mabie, Adam Risch, Sally S. Kazin, and Timothy R. Church (2012) Pancreatic Cancer Risk: Associations with Meat-Derived Carcinogen Intake in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) Cohort. *Mol Carcinog. Jan*; 51(1): 128–137
132. Li Y, Yang H, Cao J. (2011) Association between alcohol consumption and cancers in the Chinese population - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One Apr* 15;6(4): e18776
133. Li Y, Mao Y, Zhang Y, Cai S, Chen G, Ding Y, Guo J, Chen K, Jin M (2014) Alcohol drinking and upper aerodigestive tract cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol. Apr*;50(4):269-75
134. Druesne-Pecollo N, Keita Y, Touvier M, Chan DS, Norat T, Hercberg S, Latino-Martel P (2014) Alcohol drinking and second primary cancer risk in patients with upper aerodigestive tract cancers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. Feb*;23(2):324-31

135. Pietro Ferrari, Ildir Licaj, David C Muller, Per Kragh Andersen, Mattias Johansson, Heiner Boeing, Elisabete Weiderpass, Laure Dossus, Laureen Dartois, Guy Fagherazzi, Kathryn E Bradbury, Kay-Tee Khaw, Nick Wareham, Eric J Duell, Aurelio Barricarte, Esther Molina-Montes, Carmen Navarro Sanchez, Larraitz Arriola, Peter Wallström, Anne Tjønneland, Anja Olsen, Antonia Trichopoulou, Vasiliki Benetou, Dimitrios Trichopoulos, Rosario Tumino, Claudia Agnoli, Carlotta Sacerdote, Domenico Palli, Kuanrong Li, Rudolf Kaaks, Petra Peeters, Joline WJ Beulens, Luciana Nunes, Marc Gunter, Teresa Norat, Kim Overvad, Paul Brennan, Elio Riboli, Isabelle Romieu (2014) Lifetime alcohol use and overall and cause-specific mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *BMJ Open. Jul 3;4(7): e005245*
136. M. Jin, S. Cai, J. Guo, Y. Zhu, M. Li, Y. Yu, S. Zhang, K. Chen (2013) Alcohol drinking and all cancer mortality: a meta-analysis. *Ann Oncol 24 (3): 807-816*
137. Kentaro Shikata, Yutaka Kiyohara, Michiaki Kubo, Koji Yonemoto, Toshiharu Ninomiya, Tomoko Shirota, Yumihiko Tanizaki, Yasufumi Doi, Keiichi Tanaka, Yoshinori Oishi, Takayuki Matsumoto and Mitsuo Iida (2006) A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int. J. Cancer: 119, 196–201*
138. Unar-Munguía M, Torres-Mejía G, Colchero MA, González de Cosío T. J (2017) Breastfeeding Mode and Risk of Breast Cancer. *Hum Lact. Feb 1:890334416683676*
139. Rebecca M. Speck, Kerry S. Courneya, Louise C. Mâsse, Sue Duval, Kathryn H. Schmitz (2010) An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship June, Volume 4, Issue 2, pp 87–100*
140. Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (2009) I danni provocati dal consumo di sigaretta
141. Mackenbach JP, Damhuis RA, Been JV (2017) The effects of smoking on health: growth of knowledge reveals even grimmer picture. *Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;160(0):D869*
142. <http://www.sucf.it>