

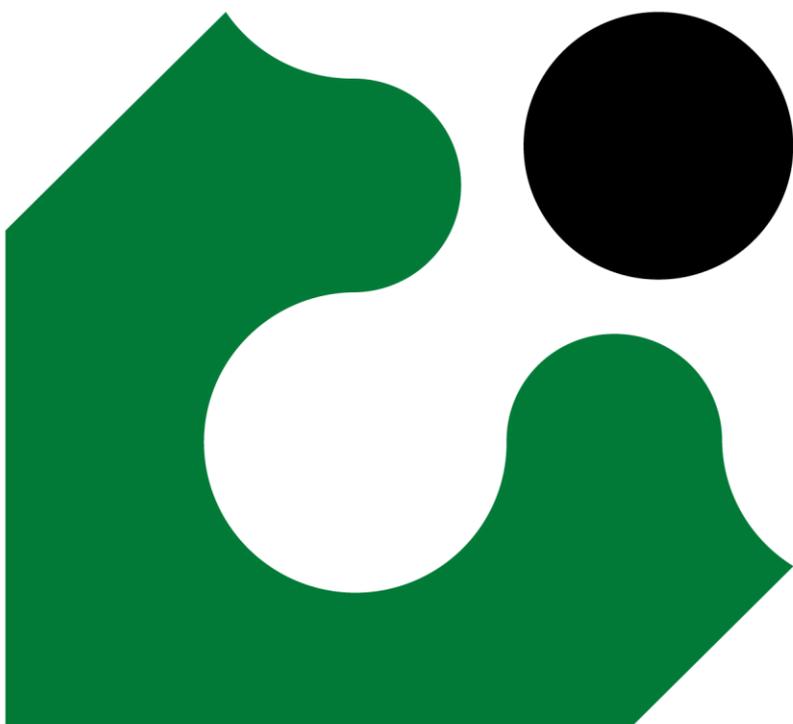


## **Tumori del cavo orale: l'importanza della diagnosi precoce**

Analisi e gestione operativa di un Nucleo Operativo di  
Prevenzione

Elisabetta Buscarini  
Umberto Mariani  
Attilio Carlo Salgarelli

**Corso di Rivalidazione manageriale**  
2022



# Corso di Rivalidazione manageriale

Lo sviluppo del manager in sanità: tra sfide e cambiamenti

ECOLE

ECOLE 2201-AE

## GLI AUTORI

*Elisabetta Buscarini*, Direttore Dipartimento Scienze Mediche, ASST Ospedale Maggiore di Crema, [elisabetta.buscarini@asst-crema.it](mailto:elisabetta.buscarini@asst-crema.it)

*Umberto Mariani*, Direttore UFC di Odontostomatologia, HPG di Bergamo, [umariani@asst-pg23.it](mailto:umariani@asst-pg23.it)

*Attilio Carlo Salgarelli*, Direttore Struttura Complessa di Chirurgia Maxillo-Facciale, ASST Mantova Ospedale Carlo Poma, [attiliocarlo.salgarelli@asst-mantova.it](mailto:attiliocarlo.salgarelli@asst-mantova.it)

### **Guida breve all'editing secondo stili pre-impostati**

Per utilizzare questo modello di documento è sufficiente posizionarsi nelle diverse sezioni e sostituire il testo di esempio con il proprio.

I numeri di pagina sono pre-ordinati e verranno aggiornati automaticamente.

Nelle pagine che seguono è stato impostato un esempio di documento nelle sue distinte parti: titolo, autori, paragrafi di testo, tavole, figure, riferimenti bibliografici. I testi utilizzati hanno esclusivamente uno scopo dimostrativo e possono essere modificati a seconda delle esigenze.

Qualora si ritenga utile comporre un indice delle parti del documento, può essere utilizzata la struttura appositamente predisposta. Essa si aggiorna posizionandosi sull'indice e tramite il tasto destro del mouse, attivando la voce "Aggiorna campo": in tal modo si aggiorna la numerazione. Se si ritiene di intervenire sui titoli dei paragrafi, per aggiornare l'indice è sufficiente utilizzare l'opzione "Aggiorna intero sommario".

In caso di stampa su carta, occorre selezionare dal menu di Word a sinistra, la funzione Stampa e, in seguito, il menu "Proprietà stampante", la voce Layout e, infine, attivare la voce "Libretto" (stampa fronte/retro).

Pubblicazione non in vendita.

Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento può essere pubblicata senza citarne la fonte.

Copyright® PoliS-Lombardia

**PoliS-Lombardia**

Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano

[www.polis.lombardia.it](http://www.polis.lombardia.it)

## Sommario

INDICE .....	4
4	
OBIETTIVI SPECIFICI E STRATEGICI DEL PROGETTO .....	21
METODOLOGIA ADOTTATA.....	22
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO.....	23
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, DELLE SUE FASI E TEMPISTICHE .....	24
COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE .....	28
RISULTATI ATTESI.....	28
CONCLUSIONI .....	29
BIBLIOGRAFIA .....	30

# INTRODUZIONE

L'idea di presentare un progetto preventivo nell'ambito della "Patologia e Medicina Orale" risale ad alcuni anni or sono, quando di fronte all'ennesimo riscontro di difficoltà' diagnostica e terapeutica per il mancato inquadramento della malattia non potemmo che constatare come la stomatologia fosse priva di un razionale denominatore comune nella interpretazione delle malattie orali.

Perché quindi non condensare, nell'ambito territoriale, una serie di valutazioni e dati legati alla epidemiologia ed eziologia locale attraverso un progetto mirato e con largo denominatore comune, nel quale venissero coinvolte più figure professionali attraverso una adeguata logica intercettiva che innalzasse lo spirito etico, la responsabilità' e ponesse ai fini migliorativi la diretta considerazione degli errori che portavano al ritardo diagnostico delle malattie orali.

La salute orale, non solo costituita dalla salute dentale, ma l'attenzione nei confronti di un distretto che presenta il maggior numero di tessuti, tutti potenzialmente degenerabili e trasformabili per stili di vita e quindi legati a fattori voluttuari, oltre che alla genomica individuale e che portano a lesioni che possono mortificare il nostro aspetto.

Quindi, anche il Direttore di un reparto Ospedaliero, deve essere considerato come un Project Manager del reparto stesso quindi è un professionista dell'area del Project Management, una disciplina che comprende una serie di attività mirate alla gestione ottimale di un progetto che in questo caso vuole essere preventivo e con netta riduzione dei costi sociali.

Vista la rapida evoluzione nell'ambito medico di metodiche strumentali, evidenziare uno studio di fattibilità' di un progetto operativo nuovo nell'ambito delle patologie orali maligne, che dalla corretta applicazione osservazionale giunga sino al raggiungimento dell'obiettivo diagnostico finale.

In contesti così complessi, è indispensabile affidare la gestione del progetto a persone esperte che conoscano le fasi operative, in grado di ottimizzare i costi e rispettare budget e tempistiche. Il Direttore in questo caso svolge quindi il ruolo di coordinamento di strumenti e risorse per il raggiungimento degli obiettivi.

## **Il carcinoma orale**

Nell'ambito dei tumori che colpiscono i tessuti molli del cavo orale, si distinguono neoplasie di natura epiteliale e di natura connettivale sia benigna che maligna (Tabella 1.1 e Tabella 1.2)

Tra le neoplasie epiteliali, il carcinoma orale squamocellulare rappresenta il 90%, di tutte le neoplasie maligne

<b><i>Tumori di origine epiteliale</i></b>	
<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Papilloma (semplice-corneificante)	Carcinoma a cellule squamose Carcinoma a cellule basali
<b><i>Tumori dell'epitelio ghiandolare</i></b>	
<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Adenoma pleomorfo	Tumore mucoepidermoide
Adenolinfoma	Tumore a cellule acinose
Adenoma ossifilo	Carcinoma adenoideo cistico
Adenoma basocellulare	Tumore misto maligno
Adenoma tubulare	Adenocarcinoma
Adenoma a cellule chiare	
<b><i>Tumori del sistema melanogenico</i></b>	
<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Nevo pigmentato	Melanoma
Melanosi	

**Tabella 1.1** - Classificazione delle neoplasie dei tessuti molli del cavo orale: tumori di origine epiteliale.

<b>Tumori di origine mesenchimale</b>	
<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Fibroma	Fibrosarcoma
Lipoma	Leiomioma
Leiomioma	Rabdomiosarcoma
Rabdomioma	Shwannoma maligno
Schwannoma	Neurosarcoma
Neurofibroma	Neurosarcoma
Emangioma capillare	Emangiopericitoma maligno
Emangioma cavernoso	Emangioendotelioma maligno
Emangiopericitoma	Emangiosarcoma
Emangioendotelioma	Linfagiosarcoma
Linfangioma semplice (capillare)	
Linfangioma cavernoso	
<b>Tumori ad istogenesi incerta</b>	
<b>Benigni</b>	<b>Maligni</b>
Mioblastoma	

**Tabella 1.2** -Classificazione delle neoplasie dei tessuti molli del cavo orale: tumori di origine mesenchimale.

### 1.1 Epidemiologia

Con il termine carcinoma orale si sottintende un gruppo di neoplasie che colpiscono qualsiasi regione della cavità orale.

Tuttavia, questo termine tende ad essere sostituito da carcinoma orale squamocellulare (OSCC), che rappresenta in maniera inequivocabile la forma più frequentemente riscontrata, con incidenza fino al 90% di tutte le neoplasie orali (1).

Il carcinoma orale insorge più comunemente in età avanzata, sebbene negli ultimi anni sia stato riportato un inquietante incremento di incidenza negli adulti più giovani (2), in particolare tra le donne di età compresa tra 18 e 44 anni (1).

Per quanto concerne l'incidenza sesso-correlata, si è osservato che in tutti i gruppi etnici, i tumori intraorali e orofaringei colpiscono prevalentemente il sesso maschile (rapporto di incidenza maschio:femmina pari a 2:1); tuttavia questa tendenza si è modificata negli ultimi 50 anni a sfavore delle donne, presumibilmente a causa di una sempre maggiore esposizione del sesso femminile a fattori voluttuari.

Studi epidemiologici hanno confermato che a livello globale, il carcinoma della cavità orale e del faringe rappresentano la sesta forma di cancro più diffusa al mondo (figura 1.1).

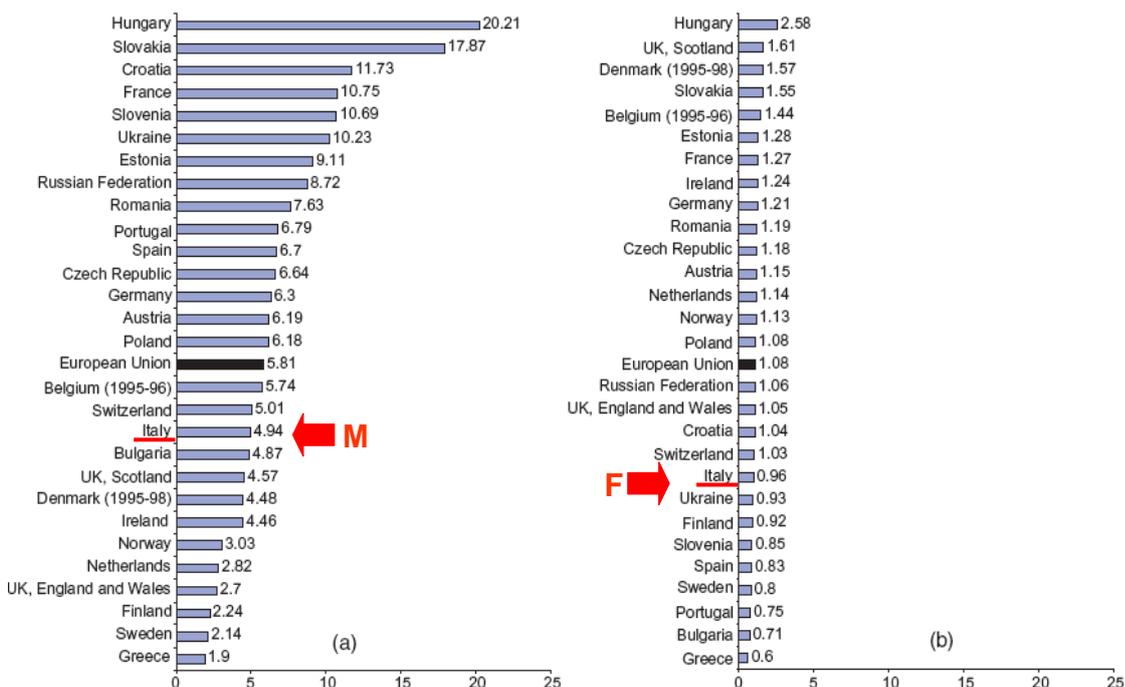
I parametri di incidenza e mortalità presentano inoltre notevoli oscillazioni nei diversi paesi, e sono correlati a stili di vita, usanze e abitudini voluttuarie. In merito a suddetti parametri, l'Organizzazione

mondiale della sanità (OMS) stima che il Sud-Est asiatico (Sri Lanka, India, Pakistan e Taiwan) e l'Europa occidentale (Francia) mostrano i dati più critici (3).

Nei paesi orientali l'incidenza di OSCC oscilla attorno al 30% (contro il 3-6% dei paesi occidentali) (4) ed è stimato che suddetta neoplasia rappresenti fino al 10% di tutti i tumori in Pakistan e circa il 45% in India (1).

In Europa, fra gli anni '50 e la fine degli anni '80 si è registrato un sensibile incremento di mortalità da OSCC, proseguito fino alla seconda metà degli anni '90 in paesi come Belgio, Danimarca, Grecia, Portogallo, Scozia, ed in Europa centrale ed orientale, prevalentemente in Ungheria, Slovacchia, Slovenia e Russia (5). In Ungheria, il carcinoma orale e faringeo viene considerato la quarta più comune neoplasia maligna negli uomini (6), con una percentuale di mortalità del 83.5% (5). Anche per quanto riguarda il sesso femminile, il tasso di mortalità, sebbene inferiore rispetto a quello maschile, risulta moderatamente in crescita, soprattutto in Europa centrale ed orientale (4,5).

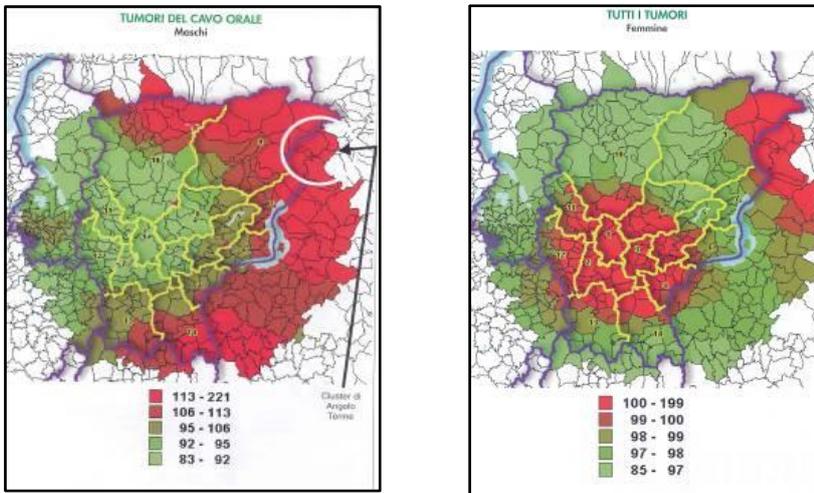
In Italia l'incidenza media è di 8,44 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti tra gli uomini, e di 2,22 tra le donne. I tassi di incidenza per il carcinoma del cavo orale sono più elevati nelle regioni settentrionali (aree industrializzate, valli alpine e del Nord-Est) rispetto a quelle centro-meridionali e insulari (7).



**Figura 1.1 - Incidenza del carcinoma squamoso a livello globale**

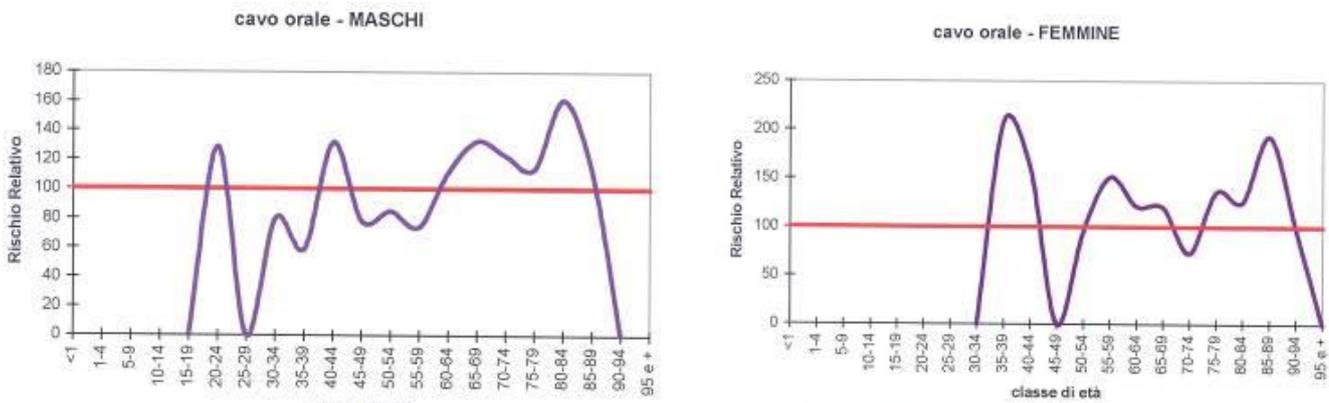
A livello globale, l'incidenza di OSCC varia anche e soprattutto in base all'indice di sviluppo di un determinato paese; secondo il Programma di sviluppo delle Nazioni Unite (UNDP), la tendenza a sviluppare carcinoma orale è più elevata in quelle aree geografiche caratterizzate da migliori indicatori di sviluppo (figura 1.2)

Ad esempio, negli USA, l'incidenza annuale del cancro orale e faringeo è più elevata negli afroamericani (12,4 casi per 100.000 abitanti) ed aumenta significativamente nel sesso maschile (20,5 casi per 100.000 abitanti) (2).



**Figura 1.2** - Incidenza del carcinoma squamoso in base all'indice di sviluppo

Per quanto riguarda l'incidenza correlata all'età del paziente, nei paesi occidentali si è osservato che il carcinoma orale interessa prevalentemente i soggetti intorno alla quinta- sesta decade di vita (8), con un tasso del 50,3% in soggetti tra i 35 e i 65 anni, e del 3,6% in soggetti di età inferiore ai 35 anni (figura 1.3). Contrariamente, nei paesi orientali questa tendenza viene sovvertita, e si osserva un'alta incidenza di OSCC in pazienti giovani fino ai 35 anni, presumibilmente a causa delle diverse modalità di assunzione del tabacco. Negli ultimi anni l'incidenza del carcinoma orale nei soggetti di età inferiore ai 60 anni è aumentata drammaticamente negli USA ed in Europa (9, 10).



**Figura 1.3** - Incidenza correlata all'età

## 1.2 Classificazione

Il carcinoma orale a cellule squamose esordisce frequentemente come lesione superficiale micropapulare, con una precoce tendenza ad ulcerare ed infiltrarsi nei tessuti sottostanti (muscolo, periostio, osso), e a diffondere preferenzialmente per via linfatica piuttosto che per via ematogena.

L'infiltrazione linfonodale è influenzata dalla sede del tumore primario, dalle sue dimensioni, dall'istotipo tumorale, dalla struttura anatomica dell'organo interessato e la sua rete linfatica, e dai rapporti istopatologici con le formazioni anatomiche vicine. La diffusione linfonodale può avvenire attraverso il passaggio di emboli del tumore primitivo attraverso i vasi linfatici internodali o per diffusione extracapsulare diretta. Il sito di metastatizzazione linfonodale è in genere correlato alla sede della neoplasia primitiva.

Le metastasi a distanza sono rare e tardive. La sede maggiormente colpita è il polmone, mentre è rara la localizzazione alle ossa, fegato e cervello, eccezionali altre localizzazioni (4,12,13).

La lesione neoplastica tende tipicamente all'aggressività locale, con rapida invasione delle strutture circostanti, sia tessuti molli che ossei, e diffusione metastatica ai linfonodi di riferimento; come asserito in precedenza, infatti, la metastatizzazione a distanza per via ematica è rara.

Da un punto di vista clinico, le lesioni maligne associate al carcinoma orale possono presentarsi in tre forme: esofitica, endofitica ed ulcerata (18, 19). Le forme precoci possono avere un aspetto infiammatorio di sospetta malignità, confermabile dal punto di vista diagnostico tramite biopsia.

La forma ulcerata (20-25%) è la tipologia più comune. L'ulcerazione tumorale è caratterizzata da un'area infiltrata con un bordo più o meno irregolare, indurito, sollevato. Il versante esterno della lesione è coperto da una mucosa sana o congestizia, mentre quello interno, ovvero il fondo dell'ulcerazione, è spesso di forma irregolare e consistenza granulosa, soggetto al sanguinamento e ricoperto da materiale emorragico, fibrinoso o necrotico.

L'ulcerazione poggia su una base indurita, più o meno estesa in profondità, che supera ampiamente i limiti visibili dell'ulcerazione ed è apprezzabile alla palpazione (18).

La forma vegetante o esofitica (15-20%) si presenta come escrescenze rosso-biancastre di forma gemmata o a cavolfiore, di consistenza molle, più o meno spesse che protrudono dalla mucosa sana, sebbene la base di impianto sia poco evidente e i limiti della lesione indistinti. È la forma tipica con cui si presenta il carcinoma verrucoso, e colpisce diversi siti anatomici quali gengive, mucosa geniena, pavimento orale e labbro. Nel labbro la lesione è maggiormente cheratinizzata e fibrotica, e presenta frequentemente un'ulcerazione centrale che si alterna con una fase crostosa (18).

La forma mista (40-60%) deriva dalla combinazione tra aspetto vegetante/nodulare e quello ulcerativo (18).

La forma endofitica può dare origine ad una variante nodulare ed una infiltrante. La forma nodulare (10-15%) si presenta come un nodulo interstiziale duro al di sotto di una mucosa apparentemente integra. Il nodulo presenta margini indistinti ed infiltranti. In fase precoce è indolore e percepibile al di sotto della mucosa sana, ma ha tendenza ad ulcerare quando il volume del tumore aumenta (18).

La forma infiltrante, in genere, si manifesta con l'indurimento del distretto coinvolto, ed è associata a deficit funzionali quali impossibilità alla protrusione della lingua, o alla sua laterodeviatazione (18).

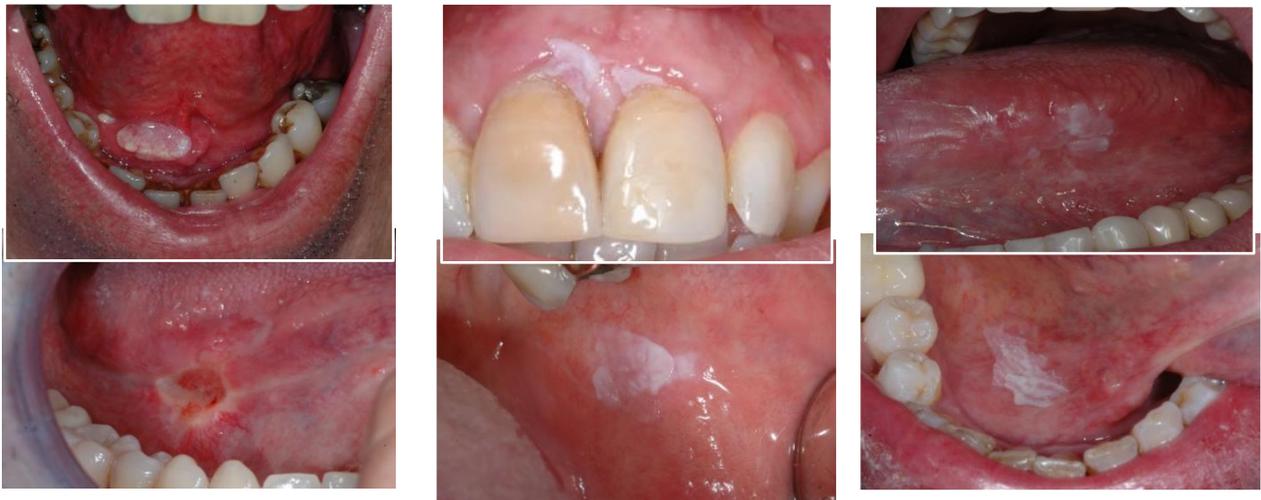
### **1.3 Eziologia e Patogenesi**

In condizioni fisiologiche, la crescita tissutale è il risultato di un delicato equilibrio tra fattori che promuovono e fattori che inibiscono la replicazione cellulare, attraverso un complesso meccanismo di controllo che governa l'omeostasi tissutale. La cellula neoplastica è capace di sfuggire a questi meccanismi di controllo, acquisendo un programma autoctono di replicazione; tale programma è il risultato di polimorfismi genetici. Per polimorfismo genetico si intende una variazione genetica con una prevalenza maggiore dell'1% nella popolazione. La variazione genetica può essere determinata da sostituzioni, delezioni o inserzioni di basi nel DNA e può riguardare regioni codificanti (esoni) e regioni non codificanti (introni): se viene modificata una regione codificante, o viene modificata la funzione del gene o esso viene inattivato.

Il cancro orale, come la maggior parte delle neoplasie maligne, insorge in seguito all'accumulo di un certo numero di polimorfismi a carico di geni che codificano per proteine adibite al controllo del ciclo cellulare, della sopravvivenza cellulare, della mobilità, dell'angiogenesi, dell'infiammazione e di specifici sistemi enzimatici. Secondo un processo di "evoluzione clonale", ciascuna mutazione genetica può conferire una predisposizione di tipo proliferativo, permettendo un'espansione clonale delle cellule mutate con aumentato potenziale di malignità. È stato dimostrato che è sufficiente un piccolo numero di mutazioni genetiche per assumere caratteristiche di malignità. Per esempio, le mutazioni dei geni APC e K-ras si evidenziano precocemente nella progressione tumorale, mentre le alterazioni della p53 e del DCC si riscontrano più spesso nei tumori in fase avanzata.

Il cancro orale progredisce attraverso due importanti stadi biologici: la perdita del controllo del ciclo cellulare, con aumentata proliferazione cellulare e diminuzione dell'apoptosi, e l'aumento della motilità cellulare che comporta invasività e capacità di dare metastasi.

Molti carcinomi orali evolvono a partire da una lesione pre-maligna (figura 1.4)



**Figura 1.4** - Lesioni pre-maligne

mentre altri sembrano insorgere ex novo, senza alcuna evidenza clinica o microscopica di lesioni preesistenti. I carcinomi invasivi possiedono la capacità di invadere la membrana basale, il tessuto connettivo e il sistema vascolare.

Per le masse tumorali che superano le dimensioni di 1 mm è necessario un ulteriore apporto ematico, che si instaura attraverso il meccanismo di angiogenesi.

Quando la cellula invecchia, tuttavia, la velocità di riparazione del DNA decresce fino a che non può tenere più il passo con la creazione del danno al DNA e la cellula va incontro ad uno dei tre possibili destini: (1) uno stato di dormienza irreversibile, detto senescenza; (2) il suicidio della cellula chiamato apoptosi o morte cellulare programmata, (3) la carcinogenesi, ossia la formazione del cancro.

### **1.3.1 Tabacco**

Il consumo di tabacco, sia fumato che masticato, rappresenta uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo del carcinoma squamocellulare orale. In Europa, America e Giappone circa l'80% dei pazienti con carcinoma orale ha un'anamnesi positiva per

l'utilizzo di sigarette e/o alcool. Esiste una marcata relazione dose-risposta, pertanto il rischio di sviluppare un tumore è correlato al numero di sigarette consumate al giorno e alla durata del tabagismo[9, 10]. Gli effetti carcinogenetici del tabacco sono riferibili ad alcuni dei suoi componenti, quali le nitrosamine, l'acetaldeide e i benzopireni, tra cui il BPDE. Questi composti carcinogeni agiscono su due livelli: da una parte, creando un danno ossidativo al DNA, determinando un iniziale insulto genetico e inducendo un effetto mutageno a carico di oncogeni e geni oncosoppressori, dall'altra provocando un danno mucoso cronico che rappresenta un continuo stimolo proliferativo. Il tabacco fumato, oltre a rappresentare un insulto chimico per la presenza dei carcinogeni descritti, provoca anche un insulto termico. In particolare, il fumo di pipa e sigaro è spesso correlato al carcinoma del labbro, in quanto, si instaura un sinergismo tra gli effetti carcinogenetici del tabacco e un traumatismo termico cronico, dovuto all'abitudine di tenere appoggiato il sigaro o il cannello della pipa sullo stesso punto.

Un altro esempio di traumatismo chimico e termico dovuto ad un diverso consumo del tabacco è quello causato dal *reverse smoking*[11], che consiste nel posizionare la sigaretta nel verso contrario, cioè con il punto di combustione all'interno del cavo orale, con la conseguenza di gravi ustioni del palato che possono andare incontro a trasformazione maligna. Il reverse smoking è comunemente praticato in India, ma era usanza anche di alcuni soldati durante la prima guerra mondiale a causa della necessità di fumare di nascosto; sembra che questa abitudine fosse diffusa anche tra alcuni pastori del bacino del Mediterraneo, che sfruttavano il calore della combustione per riscaldarsi.

Il tabacco masticato provoca effetti tossici locali ed è spesso associato a leucoplachie del fornice, lesioni reattive ipercheratosiche che nel tempo possono avere un'evoluzione maligna[12].

### 1.3.2 Betel o Paan quid

In Paesi come India, Pakistan[13], Taiwan e in alcune regioni della Cina la masticazione del tabacco mescolato con foglie di Betel (figura 1.4), noce di areca e idrossido di calcio (lime) causa circa il 50% dei carcinomi orali nell'uomo e circa il 90% nella donna.



Figura 1.4 -Diffusione e preparazione del Betel

Questa patologia rientra nell'ambito dei disordini potenzialmente maligni, infatti circa il 15% di questi soggetti sviluppa successivamente atipie cellulari, mentre nel 7% dei casi si verifica l'insorgenza del carcinoma squamocellulare.

### 1.3.3 Alcool

L'etanolo è assorbito dall'intestino tenue e poi metabolizzato dal fegato ad opera dell'enzima Alcool Deidrogenasi (ADH), che lo trasforma in acetaldeide, un composto carcinogeno irritativo locale solvente di sostanze cancerogene azione amplificata dalla epatopatia alcolica ridotta assunzione e biodisponibilita' di nutrienti protettivi inibizione della detossificante del fegato blocco della inattivazione epatica di cancerogeni aumentando la esposizione a composti tossici n-nitroso-dietil-amine.

Alcool e tabacco hanno un effetto co-carcinogenetico[14]: il consumo associato di queste sostanze moltiplica di circa 40 volte il rischio di sviluppare un carcinoma orale[15, 16]. L'alcool agisce sulla mucosa orale come irritante o come solvente per sostanze carcinogene, soprattutto quelle derivanti dal tabacco(17, figura 1.5)

Tale associazione aumenta, inoltre, anche il rischio di sviluppare un secondo tumore primitivo secondo il concetto di cancerizzazione di campo: l'insulto provocato da questi carcinogeni non è circoscritto alla sola zona dove si è sviluppato clinicamente il tumore, ma può aver prodotto alterazioni molecolari e tissutali su tutta la mucosa esposta, predisponendola allo sviluppo di recidive o di secondi tumori primitivi[18, 19].



**Figura 1.5** - Lesioni a livello del cavo orale da agenti esogeni

### **1.3.4 Raggi ultravioletti**

L'esposizione ai raggi ultravioletti, UVA e, in maggior misura, UVB, rappresenta il fattore di rischio principale per lo sviluppo di carcinomi squamocellulari del labbro inferiore. L'eccessiva esposizione ai raggi solari, soprattutto a causa di pregresse ustioni acute, ma anche in caso di esposizione cronica nell'ambito di alcune categorie lavorative e con una maggiore predisposizione nei soggetti di carnagione chiara, può comportare lo sviluppo della cheilite attinica, un disordine potenzialmente maligno a carico del vermiglio del labbro avente potenziale di trasformazione maligna.

## **1.4 Diagnosi differenziale**

### **1.4.1 Candida Albicans**

La Candida Albicans è un micete saprofito commensale della cavità orale, presente nel 25-50% della popolazione sana. Tuttavia, in determinate condizioni (temperatura, umidità, difese immunitarie, condizioni igieniche orali) e in relazione a caratteristiche patogenetiche proprie del micete (specie, capacità di adesione, etc.), può organizzarsi in ife filamentose e manifestare un comportamento patogeno[20]. A causa della produzione della nitrosobenzilmetilamina, un metabolita carcinogeno, può essere responsabile di una particolare forma di leucoplachia, la leucoplachia ipertrofica candidosica o micosi leucoplasica. Si tratta di una forma che generalmente si manifesta nella zona retrocommissurale, con un aspetto a placca, piuttosto piano e regolare, in genere con comportamento benigno, o con un aspetto nodulare, più disomogeneo e caratterizzato da una crescita esofitica, che più frequentemente è associato a trasformazione maligna (Figura 1.6). A differenza delle altre forme di leucoplachia, questa lesione risponde positivamente alla terapia antimicotica.



**Figura 1.6** - Candidosi orale

#### **1.4.2 HPV16, 18, 31 e 33 (HumanPapillomaVirus)**

Il coinvolgimento dell'HPV nella carcinogenesi orale e orofaringea fu ipotizzato per la prima volta nel 1983 da Syrjanen et al.[21] e poi confermato da altri autori sulla base delle seguenti evidenze: (1) il ben documentato tropismo epiteliale dell'HPV [22, 23], (2) l'istologia simile tra gli epiteli orofaringeo e genitale, (3) il ruolo di HPV nel determinismo del carcinoma cervicale, la presenza di genoma virale HR-HPV in preparati di carcinoma squamocellulare umano.

L'HPV è coinvolto nell'oncogenesi in quanto sintetizza le proteine E6 ed E7, che inibiscono l'azione di due oncosoppressori, la proteina del retinoblastoma (pRb) e la p53, producendo un vantaggio proliferativo nelle cellule infette. Il paziente a rischio per questo tipo di tumore è generalmente maschio, single, di età inferiore ai 40/45 anni. Di solito è un tipo di tumore ben differenziato che risponde bene a radioterapia e chemioterapia e agli immunomodulatori, con ottimi risultati clinici in termini di sopravvivenza (figura 1.7)



**Figura 1.7** - Lesioni del cavo orale da Papillomavirus

#### **1.4.3 Iposideremia**

In particolare, tra le forme di iposideremia, la sindrome di Plummer-Vinson (PVS) o di Patterson-Kelly è considerata una condizione precancerosa[24-26]. La PVS si caratterizza per una triade clinica comprendente disfagia, anemia sideropenica e glossite con una predisposizione allo sviluppo di carcinomi squamocellulari orali (figura 1.8)



**Figura 1.8** - Glossite da iposideremia

Un sistema immunitario compromesso costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro orale, così come di malattie linfoproliferative. Questo incremento è stato documentato per i soggetti sottoposti a trapianto di midollo osseo e di rene, che sono iatrogenicamente immunosoppressi. L'irradiazione sub-totale e le alte dosi di chemioterapici che vengono impiegati nella fase di condizionamento, espongono il paziente al rischio di sviluppare neoplasie solide e linfatiche.

#### **1.4.4 Irritazioni e infiammazioni croniche**

Si ritiene che fenomeni di irritazione cronica rappresentino dei promotori piuttosto che degli iniziatori di un processo neoplastico orale. Il trauma meccanico legato a protesi incongrue, a otturazioni fratturate o a cuspidi taglienti non sembra in grado di provocare il cancro orale. Tuttavia, se la neoplasia è indotta da un'altra causa, la contemporanea presenza di un fattore irritativo può renderne più rapido lo sviluppo.

#### **1.4.5 Scarsa igiene orale**

L'accumulo di placca e tartaro determina l'instaurarsi di condizioni infiammatorie delle mucose, rappresentando un fattore predisponente/coadiuvante la carcinogenesi[27].

## 1.6 Clinica

Il carcinoma squamocellulare orale non ha un aspetto clinico ben preciso: può presentarsi come una lesione bianca, rossa o mista, può avere una morfologia esofitica (papillare, verrucosa), endofitica, ulcerativa o presentarsi come una tumefazione (figura 1.9). A volte, le lesioni si apprezzano semplicemente come un aumento di consistenza della zona mucosa, pertanto nella valutazione clinica, oltre all'ispezione, è di particolare importanza anche la palpazione delle lesioni.

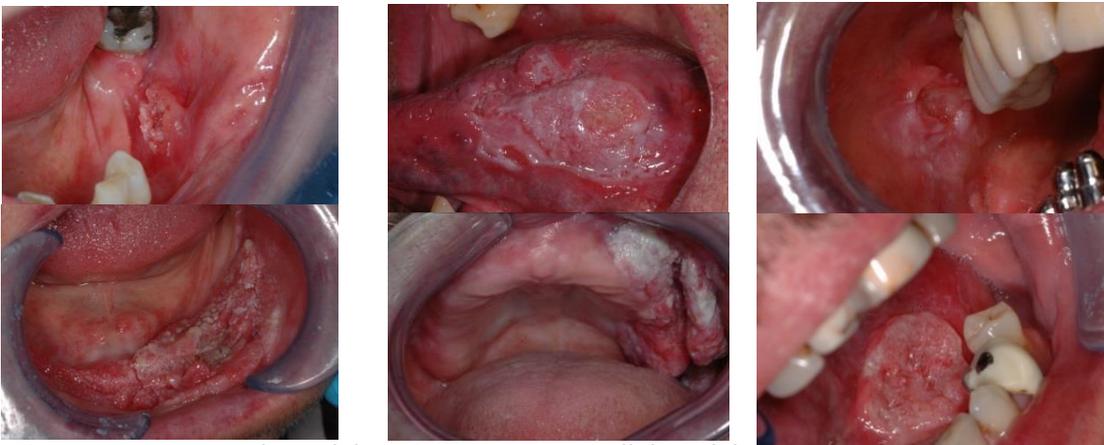
Le zone della cavità orale più a rischio sono il bordo linguale e il pavimento della bocca. Nella maggior parte dei casi i carcinomi orali sono asintomatici. Nelle lesioni linguali, a volte, i pazienti riferiscono dolore associato alle zone ulcerate.

Nei casi più avanzati si possono riscontrare alitosi, sanguinamento, fistolizzazioni cutanee, tumefazioni dei mascellari, difficoltà nella fonazione e nei movimenti della mandibola.

Quando il carcinoma squamocellulare interessa la gengiva può provocare mobilità dentali a rapida insorgenza, mentre un interessamento osseo e nervoso può causare parestesie relative alla zona di innervazione.

I disordini potenzialmente maligni della mucosa orale, precedentemente noti come "precancerosi", sono alterazioni morfologiche della mucosa riferibili o ad espressioni locali di malattie generali, o a reazioni localizzate dovute a fattori irritativi cronici, o a cause ignote, e che hanno probabilità di degenerare superiore a quella della mucosa orale circostante. Tra i disordini potenzialmente maligni, il più frequente, è la leucoplachia, l'eritroplachia e la leucoeritroplachia.

La fibrosi sottomucosa, il lichen planus, la lesione del palato da reverse smoking, il lupus eritematoso discoide, i disordini ereditari aumentato rischio di carcinoma orale e rappresentano una condizione maligna.



**Figura 1.9** - Aspetti clinici del carcinoma squamocellulare del cavo orale

Le sedi anatomiche maggiormente interessate sono, in ordine di frequenza: I bordi laterali della lingua, insieme alla superficie ventrale della lingua e al pavimento della bocca, sono le sedi più a rischio.

Il terzo medio e posteriore del margine e del ventre linguale sono le aree più colpite. Sono rare, invece, le localizzazioni sul dorso e sulla punta della lingua. Le lesioni del terzo posteriore (base) della lingua hanno una prognosi più sfavorevole delle altre data la loro progressione silente in un'area difficile da osservare. Di conseguenza, quando vengono riscontrate, hanno già invaso profondamente i tessuti o hanno già dato metastasi loco-regionali, con una prognosi più infausta rispetto alle lesioni localizzate nei due terzi anteriori. Si manifesta più frequentemente in soggetti di sesso maschile, di età superiore ai 60 anni. Tuttavia, negli

ultimi decenni sono in aumento le diagnosi in pazienti con meno di 45 anni: si tratta di forme legate a infezione da HPV, che interessano la base della lingua e l'orofaringe.

### **1.7 Diagnosi**

La diagnosi si pone sulla base dell'integrazione dei dati clinici, strumentali ed istologici. Nell'ambito degli aspetti clinici, sono da ritenersi maggiormente a rischio le lesioni di grandi dimensioni, presenti da molto tempo, le ulcerazioni che non guariscono dopo la rimozione di eventuali fattori traumatici, le lesioni bianche, rosse e quelle non correlabili ad un'eziologia precisa. Queste caratteristiche devono essere considerate un campanello di allarme e obbligare ad approfondimenti strumentali ed istologici.

L'ortopantomografia e le radiografie endorali possono essere utili nella valutazione di un'eventuale invasione delle strutture dentali ed ossee. La TC (Tomografia Computerizzata) e la RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) si rendono necessarie per valutare l'estensione del tumore primario e il coinvolgimento linfonodale; in particolare, la TC permette di valutare il coinvolgimento delle ossa mascellari, mentre la RMN fornisce informazioni più dettagliate sulla diffusione del carcinoma a livello delle parti molli e dei fasci vascolo-nervosi. La determinazione del coinvolgimento linfonodale rappresenta una tappa fondamentale ai fini del completamento dello staging pre-operatorio.

### **1.8 Istopatologia**

A seconda del grado di differenziazione delle cellule neoplastiche, distinguiamo quattro tipi principali:

- *Tipo bene differenziato (grado 1)*, in cui le cellule neoplastiche tendono a cheratinizzare e viene mantenuto un certo grado di organizzazione architetturale della lamina epiteliale.
- *Tipo moderatamente differenziato (grado 2)*, in cui le cellule neoplastiche perdono in parte la capacità di produrre cheratina e si mantiene una parziale conservazione dell'architettura epiteliale.
- *Tipo scarsamente differenziato (grado 3)*, in cui l'architettura epiteliale è completamente scompaginata e le cellule neoplastiche mostrano un intenso pleomorfismo che rende difficoltoso il riconoscimento della loro origine epiteliale.
- *Tipo anaplastico (grado 4)*, in cui le cellule neoplastiche sono totalmente indifferenziate e non è possibile riconoscere l'origine istologica.

### **1.9 Stadiazione clinica**

Il trattamento del carcinoma orale, così come la maggior parte di tutte le altre neoplasie, si basa sulle dimensioni del tumore primario, la sede anatomica, l'estensione ai linfonodi e le eventuali metastasi a distanza. Ciò ha reso necessario l'impiego di una classificazione in stadi che permetta di uniformare i criteri che determinano la scelta delle modalità terapeutiche ottimali. Attualmente, il sistema più usato è la classificazione TNM, in cui ogni singolo tumore viene stadato in base alle dimensioni (T) (Tabella 3), all'interessamento linfonodale (N) (Tabella 4) e le eventuali metastasi a distanza (M) (Tabella 5). L'uso di una classificazione clinica standardizzata è indispensabile per permettere il confronto tra varie modalità terapeutiche.

### **1.10 Prognosi**

La prognosi è correlata al grado di differenziazione istopatologica, alla stadiazione clinica e all'eventuale presenza di una seconda lesione primaria.

La sopravvivenza globale a 5 anni è del 50%, senza apprezzare miglioramenti negli ultimi 50 anni, nonostante i progressi nelle tecniche diagnostiche e terapeutiche.

Negli stadi I e II la sopravvivenza a 5 anni è dell'85%, mentre negli stadi III e IV scende drasticamente al 25%. La prognosi quoad valetudinem, tuttavia, è quasi sempre sfavorevole, a causa dell'aggressività delle terapie, che spesso rendono necessarie ampie resezioni ossee del massiccio facciale. Le dimensioni del tumore e la positività linfonodale rimangono i due fattori prognostici più importanti e la diagnosi precoce rimane la modalità più efficace per migliorare la prognosi.

## **1.11 Terapia**

### **1.11.1 Chirurgia**

La terapia chirurgica prevede l'asportazione della massa tumorale, a volte costringendo ad ampie resezioni del massiccio facciale, con svuotamento latero-cervicale del collo per l'asportazione di eventuali metastasi linfatiche.

La rimozione del tumore nel contesto dei tessuti molli deve prevedere un'ampia escissione che comprenda 1-1,5 cm di tessuto sano circostante, mentre nel contesto del tessuto osseo, l'exeresi del carcinoma prevede la rimozione di 2 cm di osso circostante radiograficamente sano.

La glossectomia parziale, o l'emiglossectomia, prevedono una ampia escissione indicata per il trattamento delle lesioni maligne della lingua.

Le resezioni mandibolari si classificano in resezioni marginali, in cui viene preservato il margine inferiore della mandibola, e in resezioni segmentali, quando viene sacrificata l'intera altezza della mandibola.

Le resezioni segmentali possono comprendere anche l'articolazione temporo-mandibolare. Spesso vengono eseguite resezioni composte, che prevedono l'asportazione in toto dei linfonodi della catena laterale cervicale, del tessuto osseo mandibolare e dei tessuti molli in corrispondenza della lesione primaria.

Lo svuotamento del collo si esegue sempre in caso di linfadenopatia palpabile, o positiva a indagini diagnostiche strumentali (TC, RMN). Più controversa è l'indicazione allo svuotamento in caso di linfadenopatia non evidente. La linfadenopatia può non risultare evidente in quella che si definisce la patologia occulta del collo. Molti studi hanno preso in considerazione l'ipotesi che la patologia occulta del collo sia associato al sito anatomico, alle dimensioni e allo spessore del tumore primario. Dati della letteratura mostrano come il carcinoma squamocellulare iniziale della lingua (T1/2, N0) in circa il 40% dei casi è associato a patologia occulta del collo. Per questo motivo, molti chirurghi, in presenza di un carcinoma primario della lingua, sono propensi ad eseguire lo svuotamento linfonodale. In misura minore, ma comunque con un rischio significativo, anche i carcinomi iniziali del pavimento della bocca sono associati alla patologia occulta del collo. Seguono con rischio decrescente le neoplasie della mucosa geniena, della mucosa gengivale mascellare e mandibolare e le neoplasie del labbro.

Il trattamento radiante può avere funzioni diverse, a seconda delle caratteristiche del tumore e delle condizioni sistemiche del paziente: può essere utilizzata come terapia primaria, con funzione adiuvante o palliativa.

La radioterapia può essere somministrata come terapia primaria in caso di lesioni molto precoci; al contrario, in caso di neoplasie in fase avanzata, queste spesso non rispondono favorevolmente al trattamento radiante.

La terapia radiante con funzione adiuvante viene somministrata nel post-operatorio della terapia chirurgica nei seguenti casi:

- Positività dei margini;
- Presenza di più di un linfonodo positivo, in assenza di invasione extracapsulare;
- Presenza di uno o più linfonodi positivi e di invasione extracapsulare;
- Lacerazione intraoperatoria del tumore;

- Interessamento osseo da parte del carcinoma, anche con margini negativi;
- Invasione perineurale;
- Concomitanza con una patologia immunosoppressiva (HIV/AIDS).

### **1.11.2 Chemioterapia**

In genere, i farmaci chemioterapici vengono somministrati come terapia neoadiuvante prima delle terapie loco-regionali. I dati della letteratura riportano che la migliore soluzione chemioterapica sia la combinazione cisplatino-fluorouracile, che sembra mostrare un effetto potenziato rispetto ai singoli farmaci, presentando un'elevata efficacia e una tossicità relativamente bassa.

Nel paziente con malattia avanzata, la somministrazione di chemioterapici a seguito dell'intervento non mostra risultati incoraggianti, in quanto spesso i pazienti sono già fortemente debilitati dal trattamento chirurgico.

### **1.11.3 Terapia combinata: radioterapia – chemioterapia**

La combinazione di radioterapia e chemioterapia sembra mostrare un più efficace controllo locale e un prolungamento dell'intervallo libero da malattia, rispetto alla sola radioterapia, apportando benefici in termini di sopravvivenza [31]. Recenti metanalisi di studi relativi alla radioterapia combinata alla chemioterapia neoadiuvante (pre-radioterapia), concomitante (durante la radioterapia) o aggiuntiva (post-radioterapia), hanno mostrato che i risultati più promettenti in termini di sopravvivenza si ottengono con la chemioterapia concomitante.

Le lesioni primarie avanzate o localizzate a livello linfonodale (>3 cm), se trattate con una combinazione di terapia chirurgica e radiante, mostrano un migliore controllo loco-regionale, rispetto ad un unico approccio terapeutico.

La prognosi per i pazienti affetti da OSCC è spesso infausta, nonostante i notevoli miglioramenti nelle strategie terapeutiche. Una diagnosi precoce rimane la chiave per migliorare prognosi e sopravvivenza dei pazienti (3, 50, 51).

Tra i possibili approcci terapeutici per il trattamento di OSCC si annoverano la chirurgia resettiva, la radioterapia e la terapia coadiuvante (impiego di chemioterapici come cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile, paclitaxel e docetaxel) (3, 35, 52); queste strategie sono spesso limitanti per via del loro elevato costo, e per quanto concerne la resezione chirurgica, per la loro invasività (53).

La scelta terapeutica può ricadere su un singolo trattamento tra quelli sopra menzionati, o su una combinazione di essi. Tale scelta non dipende solo dalla sede di insorgenza, taglia e stadiazione del tumore primario, stato linfonodale, presenza/assenza di metastasi a distanza, ma è anche correlata alla volontà del paziente, eventuali comorbidità, stato nutrizionale e tolleranza alla terapia (3, 43).

Negli stadi precoci del carcinoma orale e orofaringeo, la resezione chirurgica rappresenta il gold standard terapeutico (3, 53); la terapia non chirurgica è consigliata quando l'esito funzionale o estetico dovuto alla chirurgia comporta una maggiore incidenza della mortalità o ad un peggioramento della qualità della vita del paziente. Inoltre, la dissezione linfonodale elettiva viene raccomandata in presenza di linfadenopatia evidente o rischio di metastasi regionali occulte. Gli stadi più avanzati della neoplasia (III e IV) richiedono molto spesso l'associazione sinergica di più trattamenti tra cui la resezione chirurgica è la scelta d'elezione, mentre la scelta tra radioterapia adiuvante o chemio-radioterapia è spesso dettata dall'insorgenza di fattori

avversi, come presenza di margini positivi, diffusione perineurale o linfo-vascolare, metastasi linfonodale N2 o N3, e estensione extra capsulare del tumore nei linfonodi (10, 54).

Nonostante sia ancora oggetto di dibattito, un discrimine unanime per la scelta terapeutica del carcinoma orale senza metastasi regionali ai linfonodi (N0) è la valutazione del rischio di metastasi linfatica occulta.

È stato dimostrato che pazienti con OSCC allo stadio precoce ed N0, che venivano sottoposti alla dissezione linfonodale elettiva, mostravano un'incidenza di linfoadenopatia crescente a seconda della taglia del tumore, oscillando fino al 25% per lo stadio T1 e 32% per lo stadio T2 (55). I carcinomi orali della lingua mostrano una maggiore predisposizione alla metastasi linfonodale, e in tal caso il trattamento terapeutico prevede la dissezione elettiva dei linfonodi del collo, biopsia dei linfonodi sentinella e radioterapia (10).

La radioterapia viene utilizzata come terapia primaria in caso di lesioni non localmente avanzate; può essere somministrata in forma adiuvante, o eventualmente combinata a chirurgia e chemioterapia. Con la radioterapia convenzionale è possibile trattare il 90% dei tumori di piccole dimensioni, mentre in caso di carcinomi in stadio avanzato, il successo della terapia radiante è progressivamente inferiore (43).

La terapia locoregionale (che include chirurgia e/o radioterapia) rappresenta il trattamento di elezione per il carcinoma della cavità orale e delle labbra. Il carcinoma orofaringeo viene trattato chirurgicamente e/o con radioterapia esclusivamente negli stadi precoci; negli stadi avanzati potrebbe essere indicata anche la resezione chirurgica accompagnata da radioterapia adiuvante, anche se non poche evidenze suggeriscono che la somministrazione integrata di radio-chemioterapia potrebbe comportare migliori benefici in termini di sopravvivenza rispetto alla sola radioterapia (2). Al contrario, la chemioterapia neoadiuvante somministrata prima della terapia locoregionale non ha mostrato esiti incoraggianti in termini di sopravvivenza. Nell'ambito delle numerose combinazioni farmacologiche studiate, ad oggi l'associazione cisplatino-fluorouracile mostra un effetto di potenziamento sinergico rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci, nonché elevata efficacia e tossicità relativamente bassa (56).

Una questione importante relativa all'esito della terapia oncologica dei carcinomi di testa e collo è rappresentata dalla riabilitazione del paziente e da una eventuale ricostruzione chirurgica. I carcinomi della cavità orale possono avere un impatto diretto sulla funzionalità di denti, lingua, mandibole, palato e faringe, oltre che a livello estetico.

Nonostante sia impiegata come scelta primaria in caso di lesioni precoci ed avanzate, la chirurgia resettiva spesso sottopone il paziente a mutilazioni gravi ed invalidanti, come la perdita della capacità di parlare, mangiare, bere, masticare e deglutire (10), e ciò rende ragione del favore incontrato nei confronti di opzioni non chirurgiche, quando i risultati in termini di sopravvivenza sono simili. In questo senso la radioterapia rappresenta una scelta terapeutica valida quanto la terapia chirurgica solo in caso di lesioni non localmente avanzate, mentre, come disquisito in precedenza, non si dimostra altrettanto efficace in caso di stadi tumorali avanzati (57).

Attualmente nel trattamento del carcinoma orale sta trovando grande applicazione la terapia molecolare mirata, come la terapia genica o l'immunoterapia con anticorpi monoclonali. Questa modalità di trattamento, vista l'elevata specificità e selettività del targeting, ha effetti collaterali limitati o inesistenti sulle cellule sane, contrariamente alla chirurgia, chemioterapia e radioterapia.

La terapia molecolare mirata può anche fungere da complemento ad altre terapie anticancro esistenti, ed è stata principalmente focalizzata su quattro molecole: recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR), cicloossigenasi-2 (COX-2), recettore gamma attivato dai proliferatori dei perossisomi (PPAR- $\gamma$ ) e recettore del progesterone (PR); queste molecole sono associate alla proliferazione e alla differenziazione dell'OSCC (58).

### **1.12 Prevenzione**

La prevenzione si articola in:

1. primaria: volta a scoraggiare l'insorgenza della neoplasia che allontana i principali fattori di rischio coinvolti nella genesi del carcinoma orale, promuovendo abitudini sane, come evitare l'uso del tabacco ed il consumo eccessivo di alcol, e curare l'alimentazione.
2. Secondaria: per rilevare tempestivamente lesioni pre-maligne (leucoplachia, eritroplachia, lichen planus, cheilite attinica) e lesioni con capacità di evolvere in neoplasia maligna, in una fase in cui l'intervento riduce significativamente la morbilità e la mortalità; ciò richiede un'efficace strategia di gestione interventistica rivolta alla popolazione "ad alto rischio".
3. Terziaria, che tenta di prevenire eventuali complicanze legate alla malattia, e di ridurre il rischio di recidive, mediante un accurato follow-up dei pazienti trattati.

Negli ultimi decenni, non si è registrato un miglioramento nella prognosi e nella terapia di questo tipo di tumori. In Italia, la mortalità per tale patologia è di circa 3000 individui all'anno ed è tra le più alte e stabili rispetto ad altri tumori. Attualmente, la sopravvivenza a 5 anni per tumore del cavo orale è inferiore al 50%.

Da considerare poi la qualità di vita residua di questi pazienti, che spesso risulta compromessa da terapie chirurgiche, radioterapiche e chemioterapiche, spesso debilitanti sia dal punto di vista fisico che psicologico.

Naturalmente, se il carcinoma orale fosse diagnosticato in fase precoce, la sopravvivenza a 5 anni potrebbe raggiungere l'80-90%, oltre a portare ad una riduzione significativa dei costi derivanti da percorsi di cura più lunghi e complessi, che spesso impattano in maniera significativa sulla qualità di vita residua di questi pazienti.

Per tali motivi, la diagnosi precoce assume un ruolo fondamentale ed imprescindibile nell'approccio ai tumori del cavo orale.

# OBIETTIVI SPECIFICI E STRATEGICI DEL PROGETTO

L'obiettivo è diffondere la conoscenza del carcinoma orale, frequente ed estremamente sottovalutato, fra gli operatori che rappresentano i potenziali gate-keeper per la diagnosi precoce; il progetto parte dalla diffusione della conoscenza e sensibilizzazione sulle cause e sulla necessità di una corretta individuazione della stessa.

Il progetto NOP (Nucleo Operativo di Prevenzione) si articola in cinque fasi principali:

- **analisi**: è la fase preliminare, che prevede un'accurata valutazione della fattibilità, e dei benefici e degli obiettivi del progetto.

Obiettivo-intercettazione di lesioni precoci o di tessuti potenzialmente trasformabili nel tempo in lesioni maligne.

- **Progettazione**: terminata la fase di analisi si passa alla progettazione; si inizia a sviluppare il progetto e a valutare le risorse necessarie per la sua realizzazione.

Rapporti con associazioni-Ordine dei Medici-Ordine degli Odontoiatri-Farmacisti che acquisiscono agli associati le regole basilari per l'inquadramento non tanto della patologia definita, ma della eventuale pericolosità evolutiva nel tempo della manifestazione stessa.

- **Pianificazione**: la pianificazione del lavoro include l'organizzazione delle risorse e l'assegnazione dei compiti.

Nell'ambito intraospedaliero e' necessaria la continuità assistenziale mediante call center e valutazione del rischio.

- **Realizzazione**: richiede diverse attività di coordinamento e di valutazione dell'avanzamento del progetto, nonché la definizione di eventuali azioni correttive.

Riunioni Direzionali e feed back con le istituzioni ASST -Esiti per step e raccolte dati sui sistemi divulgativi ed intercettivi.

Evento fad Nazionale, Regionale e provinciale.

- **Verifica**: al termine del progetto si procede con l'analisi dei risultati, la verifica della qualità, la risoluzione di eventuali problemi, la certificazione e la chiusura.

Risultato atteso: aumento della diagnosi intercettiva precoce nell'ambito della popolazione.

Sono quindi necessarie competenze economiche, informatiche, tecniche, gestionali e relazionali.

# METODOLOGIA ADOTTATA

Il percorso informativo complesso è così suddiviso:

- sensibilizzazione consiglio dei sindaci;
- sensibilizzazione scolastica -progetto fumo-alcool-e sostanze stupefacenti;
- rapporto con CAO (Coordinamento Albi Odontoiatri) nazionale: Progetto FAD medica;
- eventi formativi in collaborazione con Ordine Farmacisti;
- eventi formativi in collaborazione con Ordine dei Medici e Odontoiatri;
- eventi formativi con Società scientifiche coinvolte nella diagnostica dell'area orale: otorinolaringoiatri, endoscopisti digestivi;
- condivisione con colleghi di immagini-telemedicina;
- progettazione foglio di intercettazione di lesioni iniziali condiviso con ANDI (Associazione Nazionale Dentisti Italiani) nazionale.

## **DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO**

I destinatari del Progetto sono tutti gli operatori medici e delle professioni paramediche che possono essere coinvolti nell'intercettazione di lesioni precoci del cavo orale: odontoiatri, igienisti dentali, otorinolaringoiatri, endoscopisti digestivi .

I beneficiari del progetto sono tutti i coloro che si sottopongono alla visita di tali operatori medici.

# DESCRIZIONE DEL PROGETTO, DELLE SUE FASI E TEMPISTICHE

Il carcinoma orale a cellule squamose è una malattia con un elevato tasso di mortalità, che causa importanti problematiche di ordine fisico ed emotivo ai pazienti che ne sono affetti, con conseguente riduzione della loro qualità di vita.

Infatti, l'aumento globale di incidenza e la prognosi tutt'altro che favorevole hanno portato ad un sempre maggior interesse per la prevenzione e la diagnosi precoce di tale patologia.

Si tratta di una sfida complessa, in quanto la malattia rappresenta un problema di salute pubblica, che necessita di un approccio strategico sia di prevenzione primaria che secondaria.

La prevenzione primaria dei tumori del cavo orale consiste nell'eliminazione dei fattori di rischio, come il consumo di tabacco e alcol.

Riducendo o eliminando i fattori di rischio, è possibile ridurre il rischio di contrarre la patologia.

Nonostante ciò, si registra spesso un ritardo diagnostico: circa il 60% dei tumori del cavo orale viene diagnosticato in stadio III o IV, ovvero in fase avanzata.

Dunque, sebbene si tratti di una malattia con fattori di rischio noti, prevenibile e facilmente diagnosticabile, non gode ancora di misure che permettano di limitarne il ritardo diagnostico.

Sebbene negli ultimi anni ci sia stata una maggiore attenzione da parte della popolazione generale nei confronti del tumore del cavo orale, negli ultimi 40 anni non si sono registrati cambiamenti significativi nel numero di pazienti allo stadio avanzato, necessitanti di cure.

L'obiettivo della prevenzione secondaria è la diagnosi precoce. Infatti, le possibilità di cura aumentano se il tumore del cavo orale viene diagnosticato precocemente.

Il tumore del cavo orale è spesso preceduto da lesioni visibili, note come disordini potenzialmente maligni (PMD), che possono essere facilmente identificati durante la pratica clinica mediante un semplice esame obiettivo o che vengono notati dal paziente stesso durante le quotidiane attività di igiene orale.

Importante in termini di riduzione di morbilità e mortalità per carcinoma orale è il riconoscimento e trattamento dei PMD, sebbene non sempre i carcinomi orali siano preceduti da un PMD. Con il termine PMD ("Potentially Malignant Disorder") si intende una condizione precancerosa, il cui rischio di trasformazione maligna dipende dal sito di insorgenza, dalla presenza o meno di displasia, dal tempo di comparsa, dall'età e dal sesso del paziente, oltre che dall'estensione e dalle caratteristiche cliniche. Queste lesioni possono presentarsi come placche o macchie bianche (leucoplachie), rosse (eritroplachie) o bianche e rosse (eritroleucoplachie). La diagnosi precoce e l'escissione dei disordini potenzialmente maligni del cavo orale può ridurre in maniera significativa la possibilità di tumore del cavo orale. Il tasso di trasformazione maligna varia dal 3 al 50%.

Questo range molto ampio è dovuto principalmente al fatto che vi sono delle differenze importanti nella definizione dei PMD, variazioni nei periodi di follow-up ed eterogeneità molecolari e biologiche negli PMD.

E' peraltro dimostrato che i regolari follow-up dei pazienti con PMD permettono una diagnosi precoce di tumore del cavo orale e migliorano la sopravvivenza.

I ritardi con cui spesso viene posta la diagnosi sono ascrivibili in parte alla mancanza di informazioni da parte della popolazione generale e in parte ai comportamenti non sempre appropriati dei sanitari.

Da tenere in considerazione poi è il fatto che il carcinoma orale può rimanere per lungo tempo asintomatico e l'unico segno della sua presenza può essere rappresentato da minime modificazioni di colore, forma e consistenza dei tessuti, che spesso vengono ignorate o minimizzate dai pazienti. In media, il 30% dei soggetti con sintomi ascrivibili ad un tumore della bocca attendono circa 3 mesi prima di richiedere un parere specialistico.

L'avvento della pandemia e la conseguente drastica riduzione della possibilità di accesso alle strutture sanitarie durante il periodo Covid hanno reso ancora più evidente tale problematica.

Basti considerare l'importante aumento dei casi in fase avanzata registratosi nell'ultimo anno in seguito alla riapertura delle strutture ospedaliere e alla ripresa delle attività ambulatoriali e chirurgiche.

Più un tumore è in fase avanzata, più richiede una gestione complessa, caratterizzata da interventi maggiormente impattanti, degenze più lunghe e inevitabilmente costi più elevati.

La corretta diagnosi del carcinoma orale passa per un'accurata anamnesi, l'esame clinico ed esami strumentali, che permettono di valutare l'estensione locale e l'eventuale diffusione regionale o a distanza.

Nell'anamnesi vanno indagati i fattori di rischio, con riguardo all'assunzione di tabacco, all'uso di bevande alcoliche e, da non trascurare, una storia familiare o personali positiva per patologie del cavo orale.

Clinicamente, un carcinoma orale può presentarsi in forma esofitica, endofitica ed ulcerata.

Le lesioni allo stadio iniziale possono presentarsi come placche bianche o rosse, non ulcerate e non dolenti.

In molti casi possono svilupparsi da precancerosi, come lesioni leucoplasiche o eritroplasiche.

La diffusione linfatica viene valutata clinicamente mediante l'esame palpatorio del collo. Seguono, poi, le tecniche di imaging (ecografia, TC, RM). Si tratta di un evento costante e talvolta molto precoce, che costituisce il fattore prognostico negativo più importante.

Il rischio di metastasi a distanza è correlato con lo stato dei linfonodi regionali e, soprattutto, con l'invasione e rottura capsule del linfonodo. Tuttavia, in una buona percentuale di casi, si riscontrano metastasi a distanza senza evidenza di tumore locoregionale.

L'incidenza di metastasi appare correlata allo spessore tumorale, al pattern di crescita e all'invasione perineurale.

Il gold standard per la diagnosi di carcinoma orale è rappresentato dall'esame biotico, che, oltre a consentire di definire la natura di una lesione, permette di conoscere alcuni parametri necessari per la stadiazione.

Il sistema TNM permette di definire l'estensione anatomica della malattia sulla base di tre parametri fondamentali: la dimensione del tumore primitivo (T), il coinvolgimento dei linfonodi regionali (N), la presenza o assenza di metastasi a distanza (M).

Il cTNM, invece, è la classificazione clinica, basata sui dati raccolti prima del trattamento mediante esame clinico, imaging, biopsie ed altri esami specifici.

La terapia chirurgica delle neoplasie del cavo orale prevede la resezione del tumore primitivo, eventualmente associata all'asportazione delle metastasi laterocervicali.

L'esame obiettivo rimane tutt'ora il miglior metodo per diagnosticare un PMD e un tumore del cavo orale.

La discontinuità nella normale pratica ambulatoriale ha influito negativamente sulla prevenzione ed identificazione dei disordini potenzialmente maligni.

Per tale ragione, con la pandemia, non è stato possibile diagnosticare molti casi in fase iniziale, con conseguente aumento della morbilità e mortalità e dell'incidenza di carcinoma orale.

La pandemia da Covid-19 ha perciò aggravato ulteriormente questo problema di salute pubblica: l'importante riduzione dell'attività ambulatoriale ha determinato conseguenze importanti e durature sul sistema sanitario, alle quali cerchiamo ancora oggi di far fronte.

Risulta necessario dunque intervenire per mitigare l'impatto della pandemia sull'approccio ai tumori del cavo orale, in quanto il ritardo diagnostico può essere considerato come un'altra conseguenza della pandemia da Covid.

## **CONTRIBUTO PERSONALE**

Tutti gli autori hanno contribuito in egual maniera all'ideazione e stesura del Project Work.

## **COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE**

Per la realizzazione del seguente progetto non è stato necessario prevedere alcun costo aggiuntivo.

## **RISULTATI ATTESI**

Ciò che ci si aspetta dal nostro progetto è di far fronte numero di casi di tumore del cavo orale già in fase avanzata, registratosi soprattutto nell'ultimo periodo con la riapertura e la ripresa delle normali attività ambulatoriali.

Istruire ed informare il paziente sulla possibilità di riconoscere determinate lesioni prima che si realizzi la trasformazione maligna permetterebbe di ridurre il numero di interventi e di far fronte al problema delle lunghe liste d'attesa, dovuto alla riduzione delle attività diagnostiche e degli interventi chirurgici.

Non meno importante, ciò che ci si aspetta è di ridurre i costi derivanti da degenze lunghe ed interventi complessi, che richiedono più personale e maggiori risorse, soprattutto in un periodo in cui si cerca ancora di sopperire alle conseguenze della pandemia da Covid- 19.

## CONCLUSIONI

Il tumore del cavo orale rappresenta un problema di salute pubblica, di interesse crescente per via della sua elevata incidenza e mortalità.

La sua gestione risulta compressa, soprattutto per via delle poche informazioni a disposizione della popolazione generale e delle possibilità di approccio quando ormai in fase avanzata.

La pandemia da Covid-19 e la riduzione significativa delle attività ambulatoriali e chirurgiche ha aggravato ulteriormente tale problematica di salute pubblica, portando ad un aumento significativo dei pazienti che giungono all'attenzione dello specialista con tumori già inoperabili o che richiedono comunque interventi complessi, lunghe degenze e personale specializzato.

Una gestione del tumore del cavo orale basata sulla diagnosi precoce, peraltro realizzabile mediante l'esame clinico e l'individuazione dei PMD, permetterebbe di far fronte a tale problematica, riducendo il numero di casi, i costi derivanti e assicurando una qualità di vita residua migliore per questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lingen, M., E.M. Sturgis, and M.S. Kies, Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers: clinical and biologic characteristics and implications for management. *Curr Opin Oncol*, 2001. 13(3): p. 176-82.
2. Petersen, P.E., Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol*, 2005. 33(6): p. 397-9.
3. Wong, D.T., Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc*, 2006. 137(3): p. 313-21.
4. Parkin, D.M., et al., Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*, 2005. 55(2): p. 4-108.
5. Gillison, M.L., Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck*, 2007. 29(8): p. 779-92.
6. McDowell, J.D., An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*, 2006. 39(2): p. 277-94.
7. Wynder, E.L. and I.J. Bross, Aetiological factors in mouth cancer; an approach to its prevention. *Br Med J*, 1957. 1(5028): p. 1137-43.
8. Laronde, D.M., et al., Oral cancer: just the facts. *J Can Dent Assoc*, 2008. 74(3): p. 269-72.
9. Moreno-Lopez, L.A., et al., Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol*, 2000. 36(2): p. 170-4.
10. Blot, W.J. and J.K. McLaughlin, Passive smoking and lung cancer risk: what is the story now? *J Natl Cancer Inst*, 1998. 90(19): p. 1416-7.
11. Alvarez Gomez, G.J., et al., Reverse smokers's and changes in oral mucosa. Department of Sucre, Colombia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008. 13(1): p. E1-8.
12. Jayant, K., et al., Quantification of the role of smoking and chewing tobacco in oral, pharyngeal, and oesophageal cancers. *Br J Cancer*, 1977. 35(2): p. 232-5.
13. Jafarey, N.A. and S.H. Zaidi, Carcinoma of the oral cavity and oropharynx in Karachi (Pakistan). An appraisal. *Trop Doct*, 1976. 6(2): p. 63-7.
14. Castellsague, X., et al., The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer*, 2004. 108(5): p. 741-9.
15. Blot, W.J., et al., Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*, 1988. 48(11): p. 3282-7.
16. Morse, D.E., et al., Smoking and drinking in relation to oral cancer and oral epithelial dysplasia. *Cancer Causes Control*, 2007. 18(9): p. 919-29.
17. Tramacere, I., et al., A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: overall results and dose-risk relation. *Oral Oncol*, 2010. 46(7): p. 497- 503.
18. Brugere, J., et al., Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx, and mouth. *Cancer*, 1986. 57(2): p. 391-5.
19. Graham, S., et al., Dentition, diet, tobacco, and alcohol in the epidemiology of oral cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1977. 59(6): p. 1611-8.

20. Holmstrup, P., et al., Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol*, 2006. 42(5): p. 461-74.
21. Syrjanen, K.J., et al., Human papillomavirus (HPV) involvement in squamous cell lesions of the oral cavity. *Proc Finn Dent Soc*, 1983. 79(1): p. 1-8.
22. Cardesa, A. and A. Nadal, Carcinoma of the head and neck in the HPV era. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2011. 20(3): p. 161-73.
23. Kreimer, A.R., et al., Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(2): p. 467-75.
24. De Stefani, E., et al., Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract--II. *Nutrients*. *Oral Oncol*, 1999. 35(1): p. 22-6.
25. De Stefani, E., et al., Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract--I. *Foods*. *Oral Oncol*, 1999. 35(1): p. 17-21.
26. Jessner, W., et al., Plummer-Vinson syndrome associated with celiac disease and complicated by postcricoid carcinoma and carcinoma of the tongue. *Am J Gastroenterol*, 2003. 98(5): p. 1208-9.
1. Chu F, Zocchi J, De Berardinis R, Bandi F, Pietrobon G, Scaglione D, Radice D, Tagliabue M, Ansarin M. COVID-19 and head and neck cancer management. Experience of an oncological hub comprehensive cancer centre and literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022 Apr;42(Suppl. 1):S79-S86. doi: 10.14639/0392-100X-suppl.1-42-2022-09. PMID: 35763278; PMCID: PMC9137385.
27. Seoane J, Takkouche B, Varela-Centelles P, Tomás I, Seoane-Romero JM. 2012. Impact of delay in diagnosis on survival to head and neck carcinomas: a systematic review with meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 37(2):99– 106.
28. Tevetoğlu F, Kara S, Aliyeva C, Yıldırım R, Yener HM. Delayed presentation of head and neck cancer patients during COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021 Dec;278(12):5081-5085. doi: 10.1007/s00405-021-06728-2. Epub 2021 Mar 6. PMID: 33674926; PMCID: PMC7935695.
29. Trapani D, Marra A, Curigliano G. The experience on coronavirus disease 2019 and cancer from an oncology hub institution in Milan, Lombardy Region. *Eur J Cancer*. 2020 Jun;132:199-206. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.017. Epub 2020 Apr 29. PMID: 32380430; PMCID: PMC7188643.

