



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Odontoiatria e protesi dentaria
Presidente: Prof. Maurizio Procaccini

INCIDENZA E MORTALITÀ DEI TUMORI DEL TESTA-COLLO: L'OPERATO DEL REGISTRO TUMORI MARCHE DAL 2010 AL 2012

Relatore:
Prof.ssa Prospero Emilia

Correlatore
Prof. Andrea Santarelli

Tesi di laurea di:
Andrea Spada

A. A. 2019-2020

INDICE

INDICE.....	1
INTRODUZIONE.....	2
1.1 Anatomia e classificazione delle sottosedì del cavo orale e dell'orofaringe	3
1.2 Carcinoma orale e orofaringeo (istotipi e epidemiologia)	7
1.3 Fattori di rischio.....	15
1.4 Diagnosi, stadiazione e trattamento	33
OBIETTIVI.....	53
MATERIALI E METODI	54
RISULTATI	56
4.1 Distretto testa-collo.....	56
4.2 Comparazione sedi.....	66
DISCUSSIONE	74
CONCLUSIONE	78
FIGURE, GRAFICI E TABELLE	79
BIBLIOGRAFIA.....	82
RINGRAZIAMENTI	106

INTRODUZIONE

Gran parte della ricerca sui tumori del cavo orale e dell'orofaringe si focalizza su complessi e costosi trattamenti (Coviello et al. 2017). Tuttavia, le procedure terapeutiche disponibili per i pazienti diagnosticati di carcinoma delle vie aerodigestive superiori (VADS), non stanno offrendo i miglioramenti sperati poiché la sopravvivenza media nell'ultimo decennio mostra valori stabili del 57% a 5 anni (AIOM 2019; Coviello et al. 2017).

Al contrario, uno screening per i tumori del cavo orale è semplice e non invasivo, richiede solamente guanti, garze, un'illuminazione adeguata per l'ispezione sistematica e richiede pochi minuti (Mignogna et al. 2002). Ciononostante, i concetti di prevenzione, diagnosi precoce ed eliminazione dei fattori di rischio appaiono meno frequentemente in letteratura e nella pratica clinica (Mignogna et al. 2002).

Tra i motivi che possono sostenere questo andamento, vi sono:

- la mancanza di consapevolezza tra la popolazione dell'esistenza del carcinoma orale, dei suoi segni e sintomi e dei fattori di rischio (Leuci et al. 2019). Di conseguenza, è chiaro che la prevenzione non possa essere eseguita senza una preventiva e adeguata informazione;
- una maggiore attenzione da parte del medico di medicina generale e dell'odontoiatria nell'attuare le procedure di prevenzione primaria e secondaria (Psoter et al. 2015);
- la mancanza di un programma nazionale volto a migliorare e promuovere programmi di prevenzione e diagnosi precoce per l'intera popolazione a rischio (Leuci et al. 2019).

La legge sul Registro Tumori Nazionale rappresenta un segnale positivo da parte delle istituzioni, superando le trascorse differenze normative e istituendo una regola valida in tutto il territorio nazionale (AIOM 2019). Infatti con la legge del 22 marzo 2019 n. 29 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale, entro il 30 aprile 2020 le regioni sono chiamate a farne confluire i propri dati epidemiologici in un unico registro. Come affermato dal Consiglio Direttivo dell'AIRTUM, questo nuovo contesto consentirà flussi di

aggiornamento più efficienti, contrazione dei tempi delle proiezioni statistiche e previsioni sempre più attendibili. Sarà così possibile avere informazioni più complete e dettagliate del territorio nazionale relative agli indici epidemiologici (incidenza, prevalenza, percentuale di guarigione, ecc.), ai confronti geografici nazionali, al monitoraggio delle campagne di screening (AIOM 2019). L'istituzione del Registro Tumori Nazionale consentirà di verificare con maggiore veridicità l'adeguatezza e l'efficacia delle prestazioni erogate dal nostro Sistema Sanitario Nazionale (SSN) in ambito oncologico e di pianificare una programmazione sanitaria in ciascuna regione, con ottimizzazione delle risorse disponibili sia umane che logistiche (AIOM 2019).

1.1 Anatomia e classificazione delle sottosedi del cavo orale e dell'orofaringe

Nella cavità orale si possono riconoscere due porzioni: il vestibolo della bocca, (anteriormente e lateralmente) e la cavità orale propriamente detta (posteriormente), divise dal processo alveolare mascellare e mandibolare nei cui setti sono inseriti gli elementi dentali (Castano et al. 2006). Il vestibolo della bocca è una fessura a forma di ferro di cavallo, concava posteriormente. È delimitato anteriormente e lateralmente dalla mucosa delle labbra e delle guance e posteriormente dalle arcate alveolo-dentarie. All'interno del vestibolo sono presenti nella zona centrale e anteriore il frenulo labiale e laterali del labbro superiore e il frenulo labiale del labbro inferiore. Le labbra e le guance, che delimitano anteriormente il vestibolo, presentano una faccia esterna rivestita dalla cute e una faccia interna rivestita dalla mucosa (Castano et al. 2006). La cavità orale propriamente detta è delimitata anteriormente dalle arcate alveolo-dentarie, superiormente dal palato duro e molle e inferiormente dal pavimento del cavo orale. La lingua è un organo muscolo-mucoso molto mobile, costituito da una porzione mobile comprendente i 2/3 anteriori e facente parte della cavità orale e da una porzione posteriore rappresentata dalla base lingua che fa parte dell'orofaringe (Chi et al. 2015; Castano et al. 2006). Posteriormente al V linguale la tonaca propria della mucosa linguale è ricca di masse di tessuto linfoide che vanno a costituire la tonsilla linguale, visibile in superficie per il caratteristico aspetto mammellonato di questa parte dell'organo (Castano et al. 2006).

Le diverse edizioni della Classificazione Internazionale delle Malattie (*International Classification of Diseases*, ICD-9, ICD-9 CM, ICD-10 l'ultima edizione), costituiscono da tempo un essenziale strumento per catalogare le malattie e eseguire studi epidemiologici mirati. Per poter codificare le neoplasie, nel 1976 la WHO ha introdotto un sistema di classificazione internazionale delle malattie oncologiche (*International Classification of Diseases for Oncology*, ICD-O), oggi giunto alla terza revisione (ICD-O 3), in grado di descrivere la lesione neoplastica attraverso una codifica in sequenza che descrive la sede anatomica (topografia), morfologia (istopatologia), comportamento, grading, permettendone così un preciso inquadramento nosografico (Fritz et al. 2005). Soffermandoci sulla caratterizzazione topografica della neoplasia (Fritz et al. 2005), il sistema di codifica specifica:

- 1) La sede, attraverso una lettera maiuscola seguita da 2 cifre. Per le neoplasie maligne il codice va da C00 a C97, da D00 a D09 per le neoplasie in situ, da D10 a D36 le neoplasie benigne e da D37 a D48 rientrano le neoplasie a comportamento incerto;
- 2) La sottosede, indicata con una cifra che segue la codifica della sede, separate da un punto. È stabilito che con la sottosede “.8” viene indicato un tumore che supera il confine di due o più sedi o sottosedi ed il suo punto d'origine non può essere determinato (lesione sconfinante). Invece, qualora la diagnosi non specificasse la sede anatomica di origine o essa risultasse mal definita, viene utilizzato il codice sottosede “.9” (lesione della sede NAS).

Nella classificazione ICD-O, per ogni codice topografico e morfologico viene indicata in grassetto la definizione preferenziale, mentre i termini equivalenti (non sinonimi, ma affini, e con lo stesso codice) sono indicati sotto con i margini non rientrati, mentre i sinonimi sono elencati e compaiono al di sotto del termine principale con i margini rientrati (Fritz et al. 2005). Le sedi del cavo orale (ICD-O C02-C06), sono codificate come segue (Fritz et al. 2005):

- C02 ALTRE PARTI E PARTI NON SPECIFICATE DELLA LINGUA

C02.0 Superficie dorsale della lingua, NAS

2/3 anteriori della lingua, superficie dorsale

Solco mediano della lingua

Superficie dorsale della lingua anteriore

C02.1 Margine della lingua

Apice della lingua

C02.2 Superficie ventrale della lingua, NAS

2/3 anteriori della lingua, superficie ventrale

Frenulo della lingua

Superficie ventrale della lingua anteriore, NAS

C02.3 2/3 anteriori della lingua, NAS

Lingua anteriore, NAS

C02.4 Tonsilla linguale

- C03 GENGIVA

C03.0 Gengiva superiore

Gengiva mascellare

Mucosa alveolare superiore

Mucosa del margine alveolare superiore

Alveolo superiore

C03.1 Gengiva inferiore

Gengiva mandibolare

Mucosa alveolare inferiore

Mucosa del margine alveolare inferiore

Alveolo inferiore

- C04 PAVIMENTO ORALE

C04.0 Pavimento orale anteriore

C04.1 Pavimento orale laterale

- C05 PALATO

C05.0 Palato duro

C05.1 Palato molle, NAS (escluso faccia rinofaringea del palato molle C11.3)

C05.2 Ugola

- C06 ALTRE PARTI E PARTI NON SPECIFICATE DELLA BOCCA

C06.0 Mucosa della guancia

Mucosa della cavità orale

Faccia interna della guancia

C06.1 Vestibolo della bocca

Solco alveolare

Solco buccale

Solco labiale

C06.2 Area retromolare

Triangolo retromolare

Trigono retromolare

Le sedi dell'orofaringe (ICD-O C01, C09-C10), sono codificate come segue:

- C01 BASE DELLA LINGUA

- C09 TONSILLA

C09.0 Fossa tonsillare

C09.1 Pilastro tonsillare

Pilastro delle fauci

Plica glossopalatina

- C10 OROFARINGE

C10.0 Vallecola

C10.1 Faccia anteriore dell'epiglottide

C10.2 Parete laterale dell'orofaringe

Parete laterale della mesofaringe

C10.3 Parete posteriore dell'orofaringe

Parete posteriore della mesofaringe

C10.4 Tasca branchiale

1.2 Carcinoma orale e orofaringeo (istotipi e epidemiologia)

Istopatologia

Dal punto di vista istopatologico, circa il 95% delle neoplasie maligne del cavo orale e dell'orofaringe sono carcinomi a cellule squamose (rispettivamente *oral cavity squamous cell carcinoma*, OSCC e *oropharyngeal squamous cell carcinoma*, OPSCC), mentre la restante percentuale comprende neoplasie di origine mesenchimale e quelle che derivano dall'epitelio delle ghiandole salivari (AIOM 2018b). Sebbene i diversi aspetti che analizzeremo possano coesistere in una unica lesione, nelle forme ben differenziate si possono riscontrare cellule epiteliali poligonali proliferanti disposte a nidi in cui la cheratinizzazione può essere più o meno marcata (Giannone et al. 2019). Le cellule possono raggrupparsi a formare le perle cornee: agglomerati di cheratina all'interno della massa tumorale con ponti intercellulari rappresentati dai desmosomi i quali appaiono come spine al microscopio ottico. Nelle forme meno differenziate può risultare più complesso riconoscere il tipo cellulare dato che aumentano i polimorfismi cellulari e il numero di mitosi, mentre scompaiono i desmosomi (Giannone et al. 2019). Nelle forme scarsamente differenziate, risulta fondamentale per il riconoscimento cellulare l'immunoistochimica che sfrutti l'espressione di citocheratine. Un aspetto prognostico più favorevole potrebbe essere rappresentato dalla eventuale presenza di un infiltrato linfocitario poiché rappresenterebbe una risposta del sistema immunitario nei confronti delle cellule neoplastiche riconosciute come non-self (Giannone et al. 2019). L'OSCC e l'OPSCC presentano una spiccata aggressività locale con tendenza infiltrativa e/o ulcerativa ai tessuti sottostanti e fronte di avanzamento che può essere unico e ampio, a nidi o a singole cellule (Giannone et al. 2019). La diffusione per via linfatica è estremamente frequente nei carcinomi squamosi (55-65% dei casi), in cui l'adenopatia rappresenta talora l'unico sintomo di malattia (AIOM 2018b). Le forme descritte qui di seguito rappresentano delle varianti del carcinoma squamocellulare (*squamous cell carcinoma*, SCC).

Il carcinoma verrucoso rappresenta circa il 2-12% di tutti i carcinomi orali e rappresenta una variante del SCC di basso grado. L'aspetto macroscopico della lesione è di tipo esofitico papillare-verrucoso con superficie irregolare e raramente ulcerata. Dal punto di vista anatomopatologico è facilmente diagnosticabile. Il carcinoma verrucoso appare al microscopio con un fronte infiltrativo compatto, la membrana basale è

tendenzialmente intatta, le cellule ben differenziate, con scarse o assenti atipie, scarse mitosi e perle cornee; questo spiega perché le metastasi siano estremamente rare e la prognosi tendenzialmente favorevole (El-Naggar AK et al. 2017).

Il carcinoma basaloide è considerato essere una forma rara del SCC (2% dei tumori del testa-collo) e nel cavo orale colpisce tipicamente la base della lingua. Il termine “basaloide” deriva dal fatto che il tumore è costituito da cellule basaloidei raggruppate in nidi e da una componente squamosa in un pattern solido con configurazione lobulare. Presenta una spiccata aggressività biologica intrinseca: invade i tessuti molli limitrofi, presenta un certo neurotropismo, tende ad essere multifocale e a dare metastasi anche nelle fasi iniziali della malattia tanto è vero che alla diagnosi spesso sono già presenti (El-Naggar AK et al. 2017).

Il carcinoma a cellule fusate rappresenta circa l'1% dei tumori del cavo orale e viene considerato una variante rara e aggressiva del SCC. Questo tumore è raro nel distretto testa-collo, insorge più frequentemente a livello della laringe, mentre nel cavo orale colpisce tipicamente la gengiva e la lingua (El-Naggar AK et al. 2017). Viene anche denominato carcinoma sarcomatoideo o pseudosarcoma a causa del suo aspetto istologico che può rendere difficile la diagnosi differenziale poiché esistono neoplasie a cellule fusate in tutti i distretti. In EE non si fa diagnosi differenziale fra sarcoma e carcinoma, ma distinguiamo le cellule fusate. Quello che consente di fare una diagnosi corretta sono le indagini immunoistochimiche. Se una neoplasia è epiteliale, esprimerà tutti i marcatori di una neoplasia epiteliale, quindi citocheratine di basso e alto peso coloreranno il carcinoma, oltre al fatto che troveremo ai margini di questa lesione a cellule fusate un carcinoma in situ o una lesione preneoplastica (epitelio displastico) (El-Naggar AK et al. 2017).

Il carcinoma adenosquamoso è una variante aggressiva del carcinoma squamocellulare. Nel cavo orale insorge soprattutto a livello della lingua, seguita dal palato, dalla regione del pilastro tonsillare e del pavimento orale. Questo tumore è stato descritto nel 1995 dalla WHO (*World Health Organization*, in italiano: OMS), come un “tumore maligno con caratteristiche istologiche sia dell'adenocarcinoma che del carcinoma squamocellulare”, rispettivamente posizionate in profondità e in superficie. La diagnosi differenziale dato l'aspetto, va fatta con il carcinoma mucoepitelioide delle ghiandole salivari (El-Naggar AK et al. 2017).

Altre varianti del SCC sono (El-Naggar AK et al. 2017):

- Il carcinoma papillare. Sebbene sia raro, ha una sicura associazione con il virus HPV (*Human Papilloma Virus*, virus del papilloma umano);
- Il carcinoma acantolitico, così chiamato poiché le cellule si sfogliano l'una dall'altra. È un carcinoma formata da dei gettoni neoplastici con formazioni di pseudo-lumi, dovuti proprio a questa sua caratteristica acantolica. Lo troviamo anche in altre sedi;
- Il carcinoma linfoepiteliale, molto raro e localizzato anche in altre sedi. È frequente nel rinofaringe e orofaringe ed è EBV correlato;
- Il carcinoma acuminato, molto raro e localizzato anche in altre sedi.

Epidemiologia

L'obiettivo di ogni classificazione è la definizione di concetti univoci, condivisi e universali. Pur tuttavia una revisione della letteratura e dei dati epidemiologici su scala globale dei tumori orali e orofaringei rimane difficile perché questi tumori sono spesso riportati in aggregato con altre neoplasie faringee o della testa e del collo (Chi et al. 2015). Talvolta le definizioni anatomiche del sito sono poco chiare o potrebbero impedire la distinzione tra cavità orale e orofaringe (Chi et al. 2015). Ad esempio, alcuni autori nelle loro pubblicazioni usano il termine "oral" intendendo sia la cavità orale che l'orofaringe, mentre altri utilizzano questo termine riferendosi alla sola cavità orale (Chi et al. 2015).

Nel registro statunitense *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*, la "lingua" è considerata un sito sia della cavità orale che della faringe e, poiché non viene distinta la base lingua (facente parte dell'orofaringe), ciò può determinarne una sovrastima dei tumori del cavo orale. Sempre nel SEER il palato viene diviso in palato duro e palato molle, facenti parte rispettivamente del cavo orale e dell'orofaringe (Howlader et al. 2018).

Nel database GLOBOCAN, i tumori del labbro (ICD-O C00), sono accorpati con quelli della cavità orale rendendo l'analisi dei dati più complessa (Ferlay et al. 2015).

Un recente studio inglese (Conway et al. 2018) mostra a tal riguardo le diverse modalità di inclusione tra i 4 database nazionali del Regno Unito. Date le numerose differenze, ne propone uno unico da adottare anche nel futuro. Ad esempio, la tonsilla linguale

(C02.4) viene inclusa nell'orofaringe, mentre nel cavo orale viene inclusa la mucosa del labbro (C003-C00.9).

A rispettare totalmente la classificazione ICD-O (come riportata nel paragrafo 1.1 di questo elaborato), ci sono i registri “Cancer Incidence in 5 Continents (CI5)” e “European Network of Cancer Registries (EUREG)”, che con il termine “lingua” distinguono la base lingua dai 2/3 anteriori della lingua, rispettivamente facenti parte dell'orofaringe e della cavità orale. Inoltre, i due registri con il termine “palato” fanno riferimento al solo cavo orale (Forman D et al. 2014; Steliarova-Foucher et al. 2015)

Le più affidabili e recenti analisi globali dei tumori del cavo orale e dell'orofaringe, rappresentati prevalentemente dal SCC riguardano l'anno 2012 e sono state pubblicate dall'Organizzazione Mondiale della Sanità-Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (World Health Organization-International Agency for Research on Cancer, WHO-IARC) (Forman D et al. 2014).

I dati epidemiologici globali, ci mostrano complessivamente 302.500 casi diagnosticati nell'anno 2012: 202.000 casi di carcinoma del cavo orale (ICD-O C02-C06) e 100.500 casi di carcinoma orofaringeo (ICD-O C01, 09-10) (Shield et al. 2017). Questi dati secondo le stime per il 2040 della WHO-IARC sono in notevole aumento, in particolare ci si aspetta un aumento dell'incidenza da un 50% fino al 100% in ordine di entità per l'Africa, America Latina, Asia e Oceania; nord America e Europa vedono rispettivamente un aumento del 30 e 15% circa, indicandoci la necessità di sforzi maggiori nei confronti di questa problematica (WHO-IARC 2020). Da una parte infatti nei Paesi in via di sviluppo vengono meno i fattori di rischio tipici dei Paesi meno sviluppati come deficit nutrizionali e malattie, mentre sopraggiungono i fattori di rischio dei Paesi sviluppati, primis tra questi fumo, alcol e HR-HPV (*High Risk-Human Papilloma Virus*, virus del papilloma umano ad alto rischio, cioè HPV 16 e 18) (Giannone et al. 2019). Questo dato però va calmierato dal fatto che un aumento dell'incidenza non è sempre un aspetto negativo, ma può essere determinato dagli interventi sanitari che portano ad un aumento delle diagnosi effettuate (AIOM 2019).

L'OSCC a livello globale ha mostrato nel 2012 un tasso standardizzato per età (*Age Standardized Rate*, ASR) di 2,7 per 100.000, con importanti differenze legate alla distribuzione geografica, al sesso (3,7 per i maschi e 1,8 per le donne), e all'età che

risulta in stretta relazione con l'Indice di Sviluppo Umano (*Human Development Index*, HDI) (Shield et al. 2017).

L'incidenza più alta dell'OSCC è diagnosticata nell'Asia centro-meridionale (40,9% sul totale), infatti, salvo la Papua Nuova Guinea che presenta il più alto ASR dell'OSCC (10,6), seguono il Pakistan, Bangladesh, India e Sri-Lanka. In Europa centrale e dell'est si osserva un ASR moderato (5,2), mentre si passa a un ASR di 1,4 nell'Africa del nord e nell'Asia orientale (Shield et al. 2017). In un grafico che mette a confronto l'HDI, l'età e il sesso, si può osservare che nei paesi con basso HDI e dove l'OSCC ha un'alta incidenza (Asia centro meridionale in primis), siano le donne in età avanzata ad avere la maggiore incidenza rispetto agli uomini (Shield et al. 2017).

Se osserviamo l'andamento epidemiologico dell'OSCC alcuni Paesi mostrano un trend in diminuzione o in stabilizzazione (ad esempio Canada, Australia, Bulgaria, Croazia, Slovenia, Ucraina, Slovacchia, Paesi Bassi, Francia e Germania), mentre altre hanno mostrato in modo marcato un aumento (ad esempio Islanda, Finlandia, Irlanda, USA, Danimarca) (Shield et al. 2017). Nello specifico, in Danimarca dal 2000 al 2014 c'è stato un aumento dell'ASR: da 2,15 nel 2000 a 3,04 nel 2014, con un AAPC dell'OSCC di 3,2; un dato interessante visto che i fumatori sono diminuiti, i grandi fumatori mantenuti stabili, mentre l'abuso di alcol da parte della popolazione danese rimane poco chiaro (Jensen et al. 2019). Negli Stati Uniti, i dati SEER 9 dal 2008 fino al 2012 mostrano per il carcinoma orale, un AAPC (*Average Annual Percentage Change*), nell'incidenza di 2,1 per il carcinoma della lingua e di 3,6 per il pavimento della bocca/gengiva/altri siti del cavo orale (Chi et al. 2015).

Per quanto riguarda l'OPSCC, l'ARS globale era di 1,4 per 100.000 nel 2012, anche qui con differenze legate all'area geografica, sesso (2,3 per i maschi e 0,5 per le donne), e l'HDI: ad un più alto HDI corrisponde proporzionalmente una maggiore incidenza dell'OPSCC per entrambi i sessi, aspetto riconducibile al fattore di rischio dell'HR-HPV che verrà approfondito nel paragrafo seguente (Shield et al. 2017). Le percentuali più elevate in termini di incidenza sono in Asia centro-meridionale (35,1%) e in nord America (34,2%). A livello dei singoli stati invece, alcuni stati dell'Europa centrale e dell'est hanno il primato (Shield et al. 2017). L'Ungheria ha mostrato l'ASR più alto con un valore di 5,0 nuovi casi su 100.000, seguita dalla Slovacchia, Germania e Francia al quarto posto su scala globale. Dall'altra parte, il nord Africa, l'Asia

occidentale (per gli uomini), l'Asia orientale e Sud Est asiatico (per le donne), hanno mostrato i più bassi ASRs dell'OPSCC (Shield et al. 2017).

Se osserviamo l'andamento epidemiologico dell'OPSCC, è possibile osservarne negli ultimi decenni un aumento dell'incidenza in numerosi Paesi sviluppati (Chi et al. 2015). Ad esempio, negli Stati Uniti si è osservata una variazione percentuale annua media (AAPC) nell'incidenza di 3,0 per le aree SEER 9 dal 1999 al 2012, nel Canada di 2,7 dal 1992 fino al 2009, in Danimarca di 3,5 dal 1978 a 2007, nel Portogallo di 3,49 dal 1998 al 2007, nei Paesi Bassi di 2,1 per i maschi e 2,7 per le femmine dal 1989 al 2011, in Korea di 2,35 dal 1999 al 2009, in Australia di 1,2 per i maschi e di 0,8 per le femmine dal 1982 al 2008 (Chi et al. 2015). Nelle ultime decadi infatti, l'HPV è emerso come il maggiore fattore eziologico per gli OPSCC (Chaturvedi et al. 2011).

È opportuno sottolineare come, osservando l'incidenza del carcinoma orale nei soggetti tra 18 e 44 anni, ne venga messo alla luce un drammatico aumento. Negli USA in particolare c'è stato un sorprendente aumento del SCC della lingua nelle giovani donne, le quali spesso non erano esposte ai principali fattori di rischio quali alcool (Müller et al. 2008; Patel et al. 2011; Toporcov et al. 2015). Inoltre, la stragrande maggioranza degli SCC della lingua esaminati finora sono risultati negativi all'HR-HPV, sebbene gli stessi autori non escludano la necessità di test più sensibili/specifici o la necessità di prendere in considerazione altri ceppi di HPV (Tsimplaki et al. 2014; Poling et al. 2014; Harris et al. 2011; Siebers et al. 2008; Liang et al. 2008; Kabeya et al. 2012; B. Braakhuis et al. 2014). Secondo i dati degli Stati Uniti SEER 18 dal 2000 al 2012, l'incidenza del SCC della lingua negli adulti dai 20 ai 44 anni è aumentato tra le femmine con un AAPC di 1,0 ma diminuito tra i maschi con un AAPC di -0,1 (Chi et al. 2015). In un'analisi aggregata di studi caso-controllo da parte del consorzio statunitense *INHANCE* (*International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium*), gli adulti di età pari o inferiore a 45 anni hanno mostrato una percentuale maggiore degli SCC della lingua rispetto agli adulti di età superiore a 45 anni. Rispettivamente nei primi 16% nelle donne/11% negli uomini contro il 10,3% nelle donne/5,9% negli uomini (Chi et al. 2015). Le associazioni tra l'OSCC e il fumo/alcol sono più deboli nei giovani adulti rispetto agli adulti più anziani:

- per i fumatori un odds ratio (OR), di 1,91 per i giovani adulti vs 2,18 per gli adulti più grandi (≥ 46 anni);

- per i bevitori, un OR di 1,24 per i giovani adulti contro 1,61 per gli adulti più grandi (Toporcov et al. 2015).

Inoltre in uno studio su 25 giovani adulti diagnosticati di SCC della lingua presso una singola istituzione dal 1989 fino al 2007, gli autori hanno riportato che il 60% erano donne e il 52% erano non fumatrici né bevitrice (Harris et al. 2011). Questo spiega perché già dal 1975, i tumori del distretto testa-collo della popolazione considerata giovane, cioè al di sotto dei 45 anni, vengono riconosciuti come una entità a parte, in quanto si è iniziato a sospettare che questi possano avere dei comportamenti biologici differenti rispetto a quelli della popolazione anziana per la mancata esposizione ai tradizionali fattori di rischio (Chi et al. 2015).

In Italia, secondo le stime (WHO-IARC 2020), che includono per il OSCC il labbro ad esclusione della cute (ICD-O C00), il OSCC e il OPSCC mostrano rispettivamente:

- una incidenza di 3967 casi/anno (2473 per i maschi e 1494 per le donne), e 1419 casi/anno (1099 per i maschi e 320 per le donne);
- un ASR di 2,8 (5,9 per i maschi e 1,7 per le donne), e 1,1 (1,9 per i maschi e 0,46 per le donne).

I rapporti dell'AIOM sui numeri del cancro in Italia rendono difficile quantificare il fenomeno dal punto di vista esclusivo del distretto del cavo orale e dell'orofaringe poiché i dati elaborati e di pubblico accesso includono i tumori del distretto testa-collo (ICD-O 3 C00-14, 30-32, 73), oppure tutti i tumori delle VADS (ICD-O 3 C01-6, 9-14, 32 cioè i tumori del distretto testa-collo ad esclusione delle ghiandole salivari e dei seni nasali e paranasali) (AIRTUM 2018).

I tumori del distretto testa-collo (escluso ICD-O 3 C73 cioè tiroide), rappresentano in Italia circa il 5% di tutti i tumori maligni (AIOM 2018b). L'incidenza è pari a 19,46/100.000 abitanti, un dato simile a quello riscontrato negli altri Paesi dell'Unione Europea. L'incidenza è tre volte maggiore nel nord del Paese. L'incidenza aumenta con l'età per tutte le sedi con eccezione del rinofaringe (AIOM 2018b). Per tutte le sedi gli uomini hanno rischio maggiore rispetto alle donne, variabile da >10 volte per la sede laringea a 1,4 per i carcinomi delle ghiandole salivari (AIOM 2018b). Circa il 24% dei nuovi casi di tumore del distretto testa-collo viene diagnosticato in pazienti di età superiore a 70 anni. La prevalenza delle donne affette tende ad aumentare con l'età. Il

93% dei tumori del distretto testa-collo sono tumori epiteliali e il 90% dei tumori maligni in questa sede sono carcinomi squamo-cellulari (AIOM 2018b).

Se confrontiamo gli ultimi rapporti dell'AIOM sui numeri del cancro in Italia (AIOM 2018a; 2019), nel 2018 erano previsti 9700 nuovi casi di tumore testa-collo (7400 maschi e 2300 femmine), mentre nel 2019 sono attesi 9300 nuovi casi (7000 uomini e 2300 donne). Quest'ultimo dato ci suggerisce come i cambiamenti socioculturali del sesso femminile circa la maggiore esposizione ai fattori di rischio, abbia potuto mantenere l'incidenza invariata per il sesso femminile (Giannone et al. 2019). Nel 2015, i decessi per tumori del distretto testa-collo sono stati rispettivamente per i maschi e per le femmine il 3% e l'1% sul totale dei tumori (AIRTUM 2015).

Dall'analisi effettuata dall'AIRTUM per il periodo di osservazione 2003-2014 (AIRTUM 2018), relativo ai tumori delle VADS, il tasso di incidenza all'inizio del periodo di osservazione era di 31 casi ogni 100.000 persone, per poi passare a 26 casi ogni 100.000 persone. Pur tuttavia, i tassi di incidenza mostrano differenze percentuali per:

- area geografica, in cui il nord rappresenta l'area con la maggior incidenza per tutti i tumori (maggior presenza di forti bevitori, definiti tali se consumano almeno 60 gr di alcol al giorno oppure 4 drinks al giorno/4-7 drinks alla settimana). Segue il centro e per ultimo il sud e le isole;
- sesso, dove nel sesso maschile si è verificata una riduzione del 1,6% annuo, mentre nel sesso femminile i tassi si sono mantenuti stabili per l'intero periodo.

Dall'analisi del medesimo rapporto, anche la mortalità dei tumori delle VADS mostra tassi differenti per:

- area geografica: lievemente più elevati nelle regioni del nord, sia negli uomini sia nelle donne.
- sesso, dove la mortalità degli uomini è diminuita significativamente in tutte le macro-aree escluso il sud e le isole. Il sesso femminile invece, ha visto la mortalità in tutte le macro-aree mantenersi stazionaria. Rilevante è notare come nelle regioni del triveneto il tasso di mortalità del sesso femminile sia tre volte maggiore rispetto alla Campania e Basilicata (AIRTUM 2018).

Queste considerazioni sulla mortalità vanno fatte sapendo che negli ultimi decenni non è stato evidenziato alcun miglioramento né nella prognosi né nella terapia, per cui le

differenze del tasso di mortalità fra aree geografiche potrebbero essere attribuite a variazioni nell'esposizione a fattori di rischio e allo stadio della malattia alla diagnosi (Coviello et al. 2017).

Tuttavia questi ultimi dati mostrano un quadro complessivo dei tumori delle VADS che non possiamo sovrapporre tout court al distretto di nostro interesse senza una preventiva e specifica analisi che sfrutti i registri tumori disponibili nel territorio nazionale.

1.3 Fattori di rischio

Il carcinoma orale e dell'orofaringe sono riconosciuti come patologie tipiche dell'età avanzata in particolare della quinta e della sesta decade, soprattutto in soggetti maschi fumatori e bevitori, tanto che il lieve calo dell'incidenza in Italia si pensa sia dovuto alla maggior consapevolezza dei rischi legati al fumo e all'alcol (Giannone et al. 2019).

Il fumo di tabacco e l'abuso di bevande alcoliche sono i principali fattori di rischio per l'insorgenza dell'OSCC e dell'OPSCC (AIOM 2018b): si stima che circa l'80% degli OSCC sia dovuto a tali agenti (Gillison 2007; Warnakulasuriya et al. 2005), e che l'eliminazione di tabacco ed alcol comporterebbe, in Europa e negli Stati Uniti, una riduzione del 60-80% dell'incidenza di tale neoplasia (Blot et al. 1988). Basti pensare che negli Stati Uniti lo stato a più bassa incidenza di OSCC è lo Utah, dove il 75% della popolazione è di confessione mormone che vieta il consumo di alcol e tabacco (Lo Muzio et al. 2011).

Evidenze scientifiche, tuttavia, suggeriscono l'importanza anche di altri fattori nei meccanismi di cancerogenesi (o co-cancerogenesi), condivisi dal SCC del cavo orale e dell'orofaringe come alcuni agenti infettivi (in primis HR-HPV), i fattori nutrizionali e dietetici, gli stati di immunodepressione e i fattori genetici (Lo Muzio et al. 2011). Per l'OSCC si aggiungono altri fattori di rischio quali alcune forme di *Candida* spp, la scarsa igiene orale e i traumatismi orali cronici (Lo Muzio et al. 2011).

Tabacco

La stretta associazione tra abitudine al fumo di tabacco ed insorgenza di OSCC e OPSCC è testimoniata in maniera inequivocabile da numerosi studi epidemiologici. È stato stimato che più dell'80% dei soggetti affetti da tale neoplasia sono o erano

fumatori, a cui si associa nei primi un rischio più alto di sviluppare un secondo carcinoma (Neville et al. 2002). L'abitudine tabagica in qualsiasi forma (sigaretta, pipa, sigaro, foglie di Betel masticate, tabacco da fiuto), aumenta il rischio di sviluppare un carcinoma orale/orofaringeo, mentre ancora da accertare è il ruolo della sigaretta elettronica le cui sostanze dannose liberate sono nettamente inferiori, ma i cui effetti a lungo termine non sono ancora noti (Giannone et al. 2019).

Se osserviamo il fumo di tabacco (sigaretta, sigaro e pipa), la sua azione cancerogena è dovuta a meccanismi fisici dovuti alla sua azione irritante/termica diretta e a meccanismi chimici dovuti alla produzione di diverse sostanze tossiche che attraverso la combustione vengono liberate e veicolate attraverso il fumo (Lo Muzio et al. 2011). Dei 3000 composti con i quali si entra in contatto a seguito della combustione, 300 sono stati identificati come cancerogeni certi di cui alcuni sono iniziatori, mentre altri promotori della progressione della lesione (Warnakulasuriya et al. 2005).

Tra questi, ricordiamo:

- idrocarburi aromatici policiclici (benzopirene, benzoantracene, pirene, ecc.);
- nitrosamine tabacco-specifiche (N-nitroso-nor-nicotina, N-nitroso-dimetilamine, N-nitrosopirrolidina, ecc.);
- amine aromatiche (2-toluidina, 2-6-dimetilalanina, 2-naftilamina, ecc.);
- aldeidi (formaldeide, acetaldeide, ecc.);
- composti fenolici (catecolo, acido caffeico, ecc.);
- idrocarburi volatili (benzene, nitrobenzene, ecc.);
- composti organici (ossido di etilene, ossido di propilene, cloruro di vinile, ecc.);
- metalli (arsenico, nichel, cadmio, ecc.) (Warnakulasuriya et al. 2005).

Il rischio che determina il fumo da tabacco è cumulativo: aumenta con il numero di sigarette consumate giornalmente (dose), e al numero di anni trascorsi (tempo di esposizione) (Conway et al. 2018). Grazie a una metanalisi, possiamo affermare che un soggetto fumatore mostra rispetto ai non fumatori il seguente rischio relativo: 6,76 per l'OPSCC e 3,43 per l'OSCC (Gandini et al. 2008). Nel merito dell'OSCC altri studi hanno mostrato un rischio relativo più alto: da 5 a 9 volte maggiore nei fumatori rispetto ai non fumatori (Blot et al. 1988; Mashberg et al. 1993; Jovanovic et al. 1993; Andre et al. 1995; Lewin et al. 1998). Queste differenze sono dovute al fatto che il rischio è dose-

dipendente, infatti, nei fumatori di più di 20 sigarette il rischio aumenta da 10 a 20 volte (Moreno-López et al. 2000).

I pazienti con OSCC e OPSCC che continuano a fumare anche dopo la diagnosi e l'eventuale trattamento della neoplasia, hanno rispetto a chi smette di fumare, un rischio fino a 6 volte maggiore di sviluppare ulteriori neoplasie primarie delle VADS (Silverman et al. 1972).

La riduzione dell'uso di tabacco riduce il rischio di carcinoma orale anche se è difficile definire di quanto si riduca: in linea di massima entro 10-15 anni dopo aver smesso di fumare si ritorna al rischio normale della popolazione non fumatrice (IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2004).

L'usanza di masticare betel quid, diffusa in India e nel Sud-Est Asiatico nonché nelle comunità asiatiche migranti in tutto il mondo, coinvolge tra i 600 e 1200 milioni di utenti globalmente (Chi et al. 2015). Il betel quid (o paan), è ottenuto avvolgendo in una foglia di betel una mistura di tabacco, noci di areca, lime ed altre spezie. La cancerogenicità del betel quid è da attribuire sia al tabacco che alla noce di areca (Giannone et al. 2019). Il suo consumo può indurre una degenerazione della mucosa orale nota come fibrosi sottomucosa orale, riconosciuta come lesione precancerosa ad elevato tasso di trasformazione maligna (Murti et al. 1985). Recenti studi su larga scala, meta-analisi e review sistematiche riportano un OR per il carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo (*head and neck squamous cell carcinoma*, HNSCC), di circa 7-8 per il betel quid con tabacco e da 3 a 6 per quello senza tabacco (Gupta et al. 2014; Guha et al. 2014). Specificatamente, il betel quid con mistura di tabacco, determina nei consumatori abituali il rischio di sviluppare OSCC pari a circa l'8% (Neville et al. 2002). Tra le persone che fumano, bevono alcolici e masticano betel quid, l'OR del OSCC è eccezionalmente alto, raggiungendo il valore di 40 (Chi et al. 2015). Infatti, queste tre abitudini sono prevalenti nel sud-est asiatico, dove il 75% delle persone affette da HN-SCC, ne combina l'uso, a dimostrazione dell'alta incidenza della malattia in questa regione e dell'effetto sinergico di questi fattori di rischio (Chi et al. 2015).

Alcol

Sono pochi gli studi condotti su soggetti forti bevitori con OSCC/OPSCC, ma non fumatori, allo scopo di valutare il ruolo del solo alcol nella cancerogenesi. Dagli studi

emerge come l'alcol etilico (etanolo) sia un fattore di rischio indipendente dal fumo con un rischio relativo di sviluppare la neoplasia da 2 a 6 volte più elevato nei forti bevitori rispetto ai non o modesti bevitori (Tan et al. 1997; Ng et al. 1993; Fioretti et al. 1999). Negli Stati Uniti circa un terzo dei soggetti affetti da OSCC sono forti consumatori di bevande alcoliche, laddove nella popolazione generale la percentuale di forti bevitori è del 10% (Neville et al. 2002). Analogamente a quanto osservato per il fumo di tabacco, il rischio relativo attribuito al consumo di alcol risulta dose-dipendente, aumentando con l'aumentare dell'entità (Ng et al. 1993) e della durata (Fioretti et al. 1999) dell'esposizione. Pur tuttavia, sebbene nei fumatori la durata dell'esposizione sia più importante della dose, nei forti bevitori è più rischiosa la dose giornaliera piuttosto che la durata dell'esposizione (Lubin et al. 2009). Perciò un consumo maggiore di 4 drinks al giorno/4-7 drinks alle settimana (> 60 grammi al giorno di alcol), comporta per l'esposto un rischio maggiore di sviluppare OSCC/OPSCC, rispetto a un consumatore con bassi dosaggi di alcol per molto tempo (diversi anni) (Berthiller et al. 2016). Una recente meta-analisi ha stimato che il rischio relativo di sviluppare un HNSCC è di 1,3 per 10 grammi di etanolo consumato al giorno, che passa a 13,0 per 125 grammi di etanolo consumati al giorno, con maggiori stime del rischio per il OPSCC rispetto al OSCC (Turati et al. 2013).

Studi sperimentali hanno dimostrato che l'azione cancerogena delle bevande alcoliche (a carico del cavo orale e orofaringe così come in altri distretti: esofago, stomaco, colon-retto, fegato, pancreas, etc.), sarebbe dovuta a meccanismi indiretti e non dall'etanolo stesso (Boffetta et al. 2006), sebbene i vari tipi di bevande alcoliche contribuiscano al rischio di insorgenza del OSCC/OPSCC in proporzione al loro contenuto di etanolo. L'alcol ha una azione co-cancerogena poiché funge da solvente salivare per altri carcinogeni, ovvero induce un aumento della permeabilità della mucosa orale ad altri carcinogeni a seguito di un'azione irritativa, di disidratazione della mucosa nonché riduzione della coesione cellula-cellula (Wight et al. 1998). L'effetto indiretto è spiegato anche dall'acetaldeide, prodotto del metabolismo dell'etanolo operato anche dalle cellule epiteliali e dalla microflora, in grado di idrossilare le basi del DNA, agendo come sostanza cancerogena con danno diretto al DNA (Vaca et al. 1998). A questo si aggiunge il possibile effetto di additivi e contaminanti di bevande alcoliche che potrebbero aumentarne il potere oncogeno: in alcuni liquori sono stati rinvenuti

idrocarburi policiclici aromatici, così come nitrosamine in alcune qualità di birra (Boffetta et al. 2006). Altri cofattori potrebbero essere i deficit nutrizionali e deficit funzionali epatici presenti molto spesso nei forti bevitori (Lo Muzio et al. 2011).

Il ruolo svolto dall'alcol nella cancerogenesi orale e orofaringea appare quindi sinergico a quello del tabacco, con un effetto esponenziale e non additivo del rischio (Lo Muzio et al. 2011). Il rischio di sviluppare un OSCC in soggetti forti fumatori (più di 20 sigarette al giorno) e forti bevitori è risultato 13 volte maggiore di quello atteso rispetto alla somma degli OR di fumo e alcol presi indipendentemente (Castellsagué et al. 2004).

Agenti infettivi e carcinoma

Lo sviluppo di OSCC/OPSCC anche in individui non esposti ai classici fattori di rischio, quali fumo e alcol, ha portato a porre sempre più attenzione a quelli che potrebbero essere altri fattori coinvolti nella eziopatogenesi (Lo Muzio et al. 2011). Con i recenti progressi delle analisi genetiche, c'è stato un crescente aumento di ricerche riguardanti la relazione tra il microbioma orale e l'OSCC. Diversi studi hanno dimostrato differenze nel microbioma orale tra soggetti normali e pazienti con OSCC (Lo Muzio et al. 2011). Tuttavia non è del tutto chiaro se tali mutamenti del microbiota orale svolgano un ruolo diretto nella carcinogenesi o riflettano semplicemente le differenze nell'adattabilità delle specie microbiche al microambiente del cancro (Wang et al. 2014). Tra i possibili meccanismi per cui la flora orale può contribuire allo sviluppo del cancro (Wang et al. 2014; Hooper et al. 2009), vi sono:

- 1) il metabolismo dei procarcinogeni (ad esempio conversione di etanolo in acetaldeide da parte delle specie di *Candida*, *Neisseria* e streptococchi);
- 2) la produzione di agenti cancerogeni (ad esempio produzione di nitrosamina da parte della *Candida*);
- 3) l'induzione dell'infiammazione cronica (ad esempio da batteri che causano malattie parodontali) con produzione di citochine che aumentano la proliferazione cellulare e inibiscono l'apoptosi;
- 4) la diretta influenza dei batteri sui segnali del ciclo cellulare;
- 5) il danno diretto al DNA da parte delle tossine batteriche.

Anche se è difficile da controllare per la presenza di fattori confondenti (ad esempio l'uso di tabacco, il consumo di alcol, lo stato nutrizionale, lo stato socioeconomico),

alcuni studi suggeriscono un'associazione tra OSCC e una condizione di scarsa igiene orale con elementi dentali affetti da carie dentali e/o parodontite cronica (Ahrens et al. 2014; Gondivkar et al. 2013; Fitzpatrick et al. 2010).

Gli agenti infettivi come causa dell'OSCC/OPSCC rimangono tutt'oggi un aspetto ampiamente dibattuto nonostante i numerosi studi (Lo Muzio et al. 2011). Tra gli agenti infettivi il cui ruolo neoplastico è accreditato e accertato come causa di OSCC/OPSCC sono presenti l'HPV e alcune forme di *Candida* spp. Invece per il virus di Epstein-Barr (*Epstein-Barr Virus*, EBV), il virus dell'epatite C (*Hepatitis C Virus*, HCV), il virus Citomegalovirus (HHV-5), il virus Herpes Simplex 1 e 2 (*Herpes Simplex Virus*, HSV 1-2), diversi studi hanno mostrato la possibilità che possano agire come co-fattori nel distretto testa-collo, ma i risultati non sono univoci né statisticamente significativi (Metgud et al. 2012; Wilms et al. 2017; Su et al. 2012; Carrozzo 2014; Cruz et al. 2000; Lo Muzio et al. 2011).

L'HPV è un virus appartenente alla famiglia dei Papillomaviridae, costituito da un genoma a DNA circolare chiuso a doppio filamento. Sono tutti virus epiteliotropici, infettano quindi l'epitelio senza nessuna diffusione ai tessuti circostanti (Hübbers et al. 2015). Sono divisi in vari generi, indicati con lettere dell'alfabeto greco, di cui quelli di maggiore interesse sono gli alfa e i beta, ovvero quelli che infettano rispettivamente le mucose e la cute (Giannone et al. 2019). Tralasciando i papillomavirus a basso rischio (Low Risk HPV o LR-HPV, cioè 2-4-6-11-13-32-42-43-44), associati più comunemente alle manifestazioni benigne (verruche volgari, condilomi, iperplasia epiteliale focale, papillomi squamocellulari, papillomatosi di Bowen), ci concentriamo su quelli ad alto rischio (HR-HPV, cioè 16-18) (Giannone et al. 2019). La trasmissione di HPV avviene principalmente attraverso il contatto sessuale con un partner infetto, presumibilmente attraverso la formazione di microferite dell'epitelio (Lo Muzio et al. 2011). Un comportamento sessuale ad alto rischio, comprendente sesso oro-genitale può comportare la interdiffusione del virus in tali distretti mucosi (Lo Muzio et al. 2011). I soggetti più a rischio sono in età post-adolescenziale con un alto numero di partner (Lo Muzio et al. 2011). Dopo il contagio, il ciclo vitale del virus è strettamente dipendente dal processo differenziativo del cheratinocita, cellula bersaglio dell'infezione. Esso ha inizio con l'ingresso del virus nelle cellule dello strato germinativo dell'epitelio, esposte in presenza di microabrasioni del rivestimento epiteliale, dotate dello specifico recettore

$\alpha 6$ integrina e di spiccata attività proliferativa (Burd 2003). Questo aspetto spiega la particolare suscettibilità di alcuni distretti epiteliali in corrispondenza dei quali le cellule basali e parabasali sono costantemente esposte all'ambiente (Scheurer et al. 2005). Tra questi abbiamo la giunzione squamocolonnare della cervice uterina, la mucosa laringea a livello della glottide, mucosa oro-faringea in corrispondenza delle cripte tonsillari (Scheurer et al. 2005; Henley et al. 2004; Nair et al. 2005). La recettività dell'orofaringe, può essere ulteriormente spiegata dal fatto che questo distretto possiede un tessuto di rivestimento analogo alla mucosa della cervice uterina e dell'ano (in quanto esibisce un epitelio di transizione squamo-colonnare), in cui l'HPV è causa di carcinoma nel 80-90 % dei casi (Herfs et al. 2013). Altri autori (Chi et al. 2015), hanno teorizzato che la tendenza a sviluppare OPSCC HPV+ abbia origine specificamente nelle tonsille palatine e linguali per i seguenti motivi:

- le profonde invaginazioni delle cripte tonsillari possono fungere da serbatoio per l'HPV e altri agenti patogeni;
- l'epitelio reticolare in questi siti viene attenuato con una membrana basale discontinua;
- le profonde cripte all'interno di questo tessuto linfoide rappresentano dei siti immuno-privilegiati che favoriscono l'infezione persistente da HPV e consente ai tumori di eludere la sorveglianza immunitaria.

Nel soggetto non vaccinato, quando la cellula viene infettata dal virus, questo ne provoca una alterazione a livello del nucleo delle cellule dello strato basale. Il nucleo diventa più grande e conseguentemente si manifesta la coilocitosi, ovvero l'area citoplasmatica attorno al nucleo diventa più chiara (caratteristica dell'infezione da HPV) (Lo Muzio et al. 2011). L'infezione da HPV può evolvere, in base al genotipo coinvolto ed al grado di differenziazione cellulare, con diverse modalità:

- infezione produttiva, in cui il virus inizia a replicare e trascrivere i geni (a partire dai geni precoci E a quelli tardivi L), che servono alla replicazione del DNA virale, all'assemblaggio del capsido e dell'envelope con successiva liberazione dei virioni a livello degli strati superficiali dell'epitelio, liberati con la desquamazione dei cheratinociti superficiali. Questo provoca successivamente una risposta immunitaria;
- infezione latente, dove il genoma virale va incontro ad una replicazione in forma episomale, essendo presente come frammento extracromosomico di DNA circolare,

duplicato un basso numero di volte nelle cellule basali non permissive (replicazione episomale o precoce);

- infezione trasformante-persistente: sostenuta dagli HR-HPV, capaci di inserire proprie sequenze nucleotidiche nei cromosomi cellulari in corrispondenza di siti fragili comuni. L'inserzione avviene attraverso la rottura del DNA episomico virale in corrispondenza di regioni del DNA virale ad azione trascrizionale (E5, E6 ed E7) fondamentali nel processo di trasformazione maligna. Una volta integrato, può dare il via alla trascrizione di alcuni geni, mantenendo una infezione persistente (Lo Muzio et al. 2011; Giannone et al. 2019).

In entrambi i tipi di infezione si può assistere alla trasformazione in senso neoplastico della cellula (Giannone et al. 2019). Tra le prime proteine virali che vengono fatte produrre alla cellula basale c'è la proteina E2 che controlla la trascrizione virale e la duplicazione del DNA virale stesso (Brianti et al. 2017). E2 regola quindi l'espressione dei due principali oncogeni, ovvero E6 e E7, che sono coinvolti nella proliferazione cellulare inducendo il passaggio alla fase S del ciclo cellulare (Brianti et al. 2017). Queste proteine agiscono da iniziatori del processo di trasformazione neoplastico, inattivando due dei più importanti oncosoppressori: pRb e p53 (Brianti et al. 2017). E7 interagisce con pRb, liberandone il fattore di trascrizione E2F legato ad essa, portando a una iperespressione delle cicline che inducono la fase S del ciclo cellulare (Martínez-Ramírez et al. 2018). Questo determina anche una iperespressione della proteina p16, in quanto inibitrice delle chinasi ciclina-dipendenti, che può essere sfruttata come marcatore per evidenziare cellule trasformate dall'HPV (Martínez-Ramírez et al. 2018). E6 interagisce con p53 che, una volta agganciata ne provoca la proteolisi portando così avanti la cellula al ciclo replicativo (Moody 2017). Inoltre entrambe le proteine E6 e E7 determinano una inibizione dell'apoptosi cellulare e dell'accorciamento dei telomeri, rispettivamente legando e inattivando la proteina pro-apoptotica Bak, e interagendo con le telomerasi (Brianti et al. 2017; Moody 2017). La proteina E5 la quale si lega all'*epidermal growth factor receptor* (EGFR), un recettore che ha una proteina transmembrana tirosin chinasi che, nel versante intracitoplasmatico, fosforila diverse proteine attivando i secondi messaggeri i quali, a cascata, vanno ad attivare la trascrizione dei geni deputati a stimolare la proliferazione cellulare (Martínez-Ramírez et al. 2018). Interessante è notare come l'EGFR sia alterato, mutato o attivato in circa il

70% degli HNSCC (Brianti et al. 2017). In definitiva, in una lesione pre-maligna o maligna, ciò che si riscontra è una iperespressione di E5, E6 ed E7, quindi una induzione continua alla proliferazione cellulare, una inibizione della apoptosi, un mancato invecchiamento cellulare, oltre a un accumulo di mutazioni e di delezioni del DNA che contribuiscono alla progressione tumorale (Nair et al. 2005; Scully 2002).

Come affermato dalle linee guida redatte nel 2018 dall'AIOM sui tumori testa-collo, le infezioni sono significative dal punto di vista clinico quando positive ai biomarkers di carcinogenesi dell'HPV come E6 ed E7 mRNA e la proteina cellulare p16 (AIOM 2018b). L'iperespressione di p16 è da tempo considerato un marcatore surrogato d'infezione virale "trasformante" da HPV, e la determinazione immunoistochimica di p16 è indicata come procedura di screening (AIOM 2018b). Nei casi p16 positivi, l'integrazione con l'ibridizzazione in situ per la ricerca del DNA virale aggiunge maggiore specificità (AIOM 2018b). Nei casi dubbi HPV DNA p16+, l'analisi di mRNA di E6/E7 risulta dirimente (AIOM 2018b). Quando il SCC risulta p16 negativo, non sembra indicato un approfondimento data l'elevata specificità e sensibilità di p16 (AIOM 2018b).

Negli ultimi trent'anni, il ruolo del virus HPV come protagonista nella carcinogenesi è stato supportato da una sempre più florida letteratura scientifica, documentante tassi di prevalenza crescenti dell'HPV-DNA in lesioni maligne e/o potenzialmente tali (Brianti et al. 2017). La maggior parte dei HNSCC correlati all'HPV ha sede nell'orofaringe, mentre solo una piccola parte dei OSCC sembra essere causata dal HPV (Mirghani et al. 2015). Più nello specifico, il genotipo del HR-HPV è riscontrato nel 90-95% dei casi di OPSCC HPV+, in particolare quello della base lingua e della tonsilla palatina (circa 100% dei casi), e nel 20% circa dei OSCC; percentuali tanto più attendibili quando vi è l'associazione con fumo e alcol (Mirghani et al. 2015). Questa differenza di percentuale potrebbe essere supportata dai dati di una pubblicazione in cui si è visto che una infezione al cavo orale, avente una prevalenza del 2-8% di HPV nella popolazione adulta sana (Hübbers et al. 2015), aumenta conseguentemente il rischio di contrarre l'infezione anche a livello orofaringeo, tanto che il rischio di OPSCC in chi ha contratto l'infezione a livello orale aumenta di 22 volte (Taberna et al. 2017). È interessante notare come la prevalenza di HR-HPV DNA nei carcinomi orali e orofaringei vari in base all'area geografica. Per l'OPSCC, è stata segnalata la prevalenza più alta, circa il

60%, nel Nord America, una prevalenza intermedia cioè dal 36% al 45% circa in Asia, Oceania e Europa, infine bassa (circa il 15%), nel sud e nel centro America. Ulteriori studi confermano percentuali variabili nelle varie regioni Europee: dal 17% circa nell'Europa meridionale al 38-39% nell'Europa settentrionale, occidentale e orientale (De Martel et al. 2012; Forman et al. 2012; Ndiaye et al. 2014). Di contro per l'OSCC la prevalenza di HPV DNA vede il valore più alto in Asia: 25% per HPV-16 (Ndiaye et al. 2014).

Determinare la frazione attribuibile all'HPV del OSCC/OPSCC è piuttosto problematico a causa dei numerosi fattori di confondimento (tra i quali altri fattori di rischio concomitanti come l'uso del tabacco e alcol), e delle limitazioni nella metodologia (Ndiaye et al. 2014). In particolare molti studi su larga scala hanno valutato la presenza del solo DNA di HR-HPV che non fornisce informazioni sulla potenzialità del virus di innescare la trasformazione tumorale (Ndiaye et al. 2014). Tuttavia, con l'intento di correggere alcune di queste limitazioni, una recente revisione sistematica e meta-analisi degli studi riportati in tutto il mondo dal 1990 al 2004, ha stimato la frazione attribuibile all'HPV essere del 45% per il OPSCC e del 24% per l'OSCC (Ndiaye et al. 2014).

È importante notare come il profilo di rischio del OPSCC HPV+ in pazienti non fumatori/bevitori, differisce da quello HPV- nel quale i pazienti sono esposti a fumo/alcol (Chi et al. 2015). I primi infatti hanno maggiori probabilità di manifestarsi in soggetti bianchi, relativamente giovani (40 anni), di status socioeconomico più elevato e che hanno un numero elevato di rapporti sessuali/partner (Chi et al. 2015). In questi pazienti appena descritti si è visto che i danni genetici sono minori (Chi et al. 2015).

Le differenze nel profilo genetico molecolare supportano che il HNSCC nel paziente HPV+ sia biologicamente distinto dal HNSCC del paziente HPV- (Chi et al. 2015). Nelle prime fasi del HN-SCC HPV- ci sono frequenti delezioni cromosomiche tra i quali: 9p, 3p e 17p (Califano et al. 1996). In particolare, il gene TP53 che codifica per la proteina con ruolo di soppressore p53 e l'inibitore della chinasi ciclina-dipendente 2A (CDKN2A) che codifica per p16, si trovano rispettivamente a 17p13 e 9p21. Pertanto, frequenti mutazioni della proteina p53 e p16 provocano una instabilità genomica e una disregolazione cellulare (Califano et al. 1996). Al contrario, negli HNSCC HPV+ spesso manca di tali perdite cromosomiche, bensì presenta una ridotta espressione di p53 (a causa della inattivazione e degrado da parte di E6), e mostra un aumento di p16

(a causa di pRb che lega E7), interferendo così con l'arresto del ciclo cellulare (B. J. M. Braakhuis et al. 2004; Mroz et al. 2008). Questo aspetto contribuisce a rendere il OPSCC HPV+ particolarmente sensibile a chemio e radioterapia rispetto alle forme HPV- fornendo così una prognosi relativamente migliore (AIOM 2019). In merito alle interazioni tra HPV, tabacco e alcol, sono necessarie ulteriori ricerche per chiarirne le interazioni tra questi tre fattori di rischio (Chi et al. 2015). Tuttavia, sono numero gli studi (D'Souza et al. 2010; Hong et al. 2013; Maxwell et al. 2010; Sood et al. 2014), in cui è riportato che l'OP-SCC HPV+ coinvolge:

- dal 47 al 71% pazienti che hanno o hanno avuto una storia con il consumo di tabacco;
- dal 61 al 75% pazienti che fanno un limitato consumo di alcol;
- dal 9 al 18% pazienti che rientrano nella categoria di forti consumatori di alcol.

È quindi verosimile pensare che, date queste percentuali, i 3 fattori di rischio svolgano un ruolo sinergico nell'eziologia del OPSCC, dove è probabile che l'iniziale trasformazione e conseguente immortalizzazione sia operata dall'HPV, a cui segue l'azione di tutti i cancerogeni presenti nel fumo e prodotti dal consumo di alcol che fanno progredire la cellula in senso neoplastico (Lo Muzio et al. 2011).

In definitiva ad oggi è possibile confermare l'ipotesi del ruolo causale del HPV nella carcinogenesi orale, anche se la presenza del DNA virale nelle lesioni investigate (disordini potenzialmente maligni e/o OSCC), non rappresenta necessariamente espressione di infezione trasformante (Chi et al. 2015). La letteratura moderna presente sta superando a questi limiti, adoperando tecnologie volte al reperimento dei trascritti virali ad elevato potenziale oncogeno (E5, E6, E7, iperespressione di p16), i quali confermano i dati riportati (Chi et al. 2015).

Vista la prognosi più favorevole del OSCC/OPSCC HPV+, si è pensato di adottare uno specifico protocollo terapeutico deintensificato (AIOM 2019). Purtroppo due studi recentemente presentati e che hanno coinvolto 1192 casi non sono riusciti a dimostrare che è possibile ridurre l'intensità del trattamento mantenendone al contempo l'efficacia della terapia (Mehanna et al. 2019; Gillison et al. 2019). Ad oggi quindi queste forme devono essere trattate come le forme HPV- tuttavia, data l'alta sensibilità a chemio e radioterapia, i trattamenti non chirurgici sono da preferire (AIOM 2019).

Il genere *Candida*, appartenente alla famiglia delle Criptococcaceae e comprende approssimativamente 200 species di miceti mono-polimorfici lievitiiformi, fortemente positivi (Gram+) (Serpico R 2000). Nel cavo orale di soggetti sani essi sono solitamente presenti come commensali con una percentuale variabile dal 10% al 60% (Serpico R 2000). La candidosi orale è favorita da numerosi fattori predisponenti sia locali che sistemici (Tabella 1) (Lo Muzio et al. 2011), e dalle caratteristiche patogene delle species di *Candida* coinvolte (in ordine decrescente di virulenza: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, etc.) (Lo Muzio et al. 2011). Questi funghi hanno una spiccata capacità di formare strutture ifali e pseudoifali e la potenzialità di variare il proprio assetto fenotipico (switch), al fine di incrementare le capacità adesive ed invasive della superficie orale (come la produzione di enzimi proteolitici, l'acquisizione di nuove caratteristiche antigeniche della membrana cellulare e l'aumentata resistenza ai farmaci antifungini) (Vargas et al. 2000).

FATTORI SISTEMICI		FATTORI LOCALI	
1	Disordini immunologici	1	Protesi
	- Immaturità immunitaria neonatale ed infantile - Disfunzioni del sistema fagocitario (neutropenie) - Disfunzioni del sistema immunitario cellulo-mediato (infezioni, linfomi, farmaci immunosoppressivi) - Disfunzioni del sistema immunitario umorale		
2	Disordini endocrini	2	Fumo
3	Stati di malassorbimento e malnutrizione	3	Iposcialia/xerostomia
4	Terapia antibiotica	4	Dieta ricca di carboidrati
5	Neoplasie maligne		

Tabella 1. Fattori predisponenti la candidosi orale (Lo Muzio and Pelo 2011).

La relazione tra candidosi e OSCC suscita notevole interesse in riferimento sia al possibile ruolo dei miceti nel processo carcinogenetico distrettuale, sia alla comparsa di candidosi oro-faringea in pazienti con problematiche oncologiche in fase di trattamento

chirurgico e/o radio-chemioterapico (Lo Muzio et al. 2011). Ancora controversa rimane la questione relativa all'associazione tra infezione da *Candida* spp. e il rischio di trasformazione maligna di disordini potenzialmente maligni (in particolare leucoplachie non omogenee e/o lesioni con displasia epiteliale) (Lo Muzio et al. 2011). Sono state condotte numerose indagini epidemiologiche finalizzate al chiarimento del ruolo del micete nel processo di progressione epiteliale carcinomatosa senza tuttavia raggiungere risultati soddisfacenti e risolutivi (Lo Muzio et al. 2011). Tra le forme clinico-istologiche di candidosi orale primaria, quella maggiormente indagata in tal senso è la candidosi cronica iperplastica o leucoplachia candidosica (Lo Muzio et al. 2011). Essa si presenta sotto forma di lesione cronica, generalmente asintomatica e dall'aspetto variegato. Nella variante omogenea o simil-placca, abbiamo placche biancastre dai bordi sfumati, non rimovibili tramite raschiamento, appena traslucide e palpabili oppure fortemente opache ed indurite (Lo Muzio et al. 2011). Nella variante disomogenea o nodulare abbiamo piccoli noduli ravvicinati, dal colorito bianco-grigiastro e poggianti su uno sfondo eritematoso, definita anche ipertrofia papillifera o nodulare (Lo Muzio et al. 2011). Microscopicamente l'epitelio appare ipercheratosico, ma può presentarsi a tratti anche acantotico e/o atrofico, e interessato da una penetrazione ifale più profonda responsabile della formazione di un infiltrato infiammatorio sub-epiteliale che molto spesso assume caratteri di cronicità (Lo Muzio et al. 2011).

Arduo è tuttavia determinare se *Candida* spp siano direttamente responsabili della lesione o rappresentino piuttosto semplici colonizzatori secondari di una lesione leucoplasica già esistente (Lo Muzio et al. 2011). Per tale motivo, considerando anche la forte associazione fra tale forma di candidosi orale ed altri fattori eziologici, primo fra tutti il fumo di sigarette, diventa davvero difficile stabilire un indice di trasformazione in senso maligno che, relativamente alle lesioni leucoplastiche sovra-infettate da *Candida* spp. risulterebbe compreso tra il 5% ed il 10% (Rindum et al. 1994). Utilizzando un modello di carcinogenesi orale murina, è stato dimostrato che particolari genotipi di *C. albicans* hanno la stessa capacità di un noto promotore chimico di carcinogenesi orale, come il PDD o phorbol-12,13-didecanoate, di promuovere alterazioni mucosali in senso neoplastico (O'Grady et al. 1992). Tra le modalità di trasformazione epiteliale carcinomatosa indotta da differenti species appartenenti al

genere *Candida*, la capacità di produzione di sostanze potenzialmente cancerogene quali le nitrosamine endogene (N-benziletilamine) a partire dai nitriti presenti nel cavo orale, ed in particolare nella saliva, è da tempo il meccanismo ritenuto più probabile e maggiormente indagato (O'Grady et al. 1992; Field et al. 1989). In particolare i nitrati provenienti dalla dieta, contenuti prevalentemente in pesce, caffè, lattuga e spinaci, continuamente assorbiti dal tratto gastro-intestinale ed eliminati dalle ghiandole salivari attraverso l'instaurarsi di un circolo oro-gastrico di nitriti, verrebbero metabolizzati dalle specie fungine dotate di maggiori capacità invasive, come *C. albicans*, e soprattutto di strutture enzimatiche idrolitiche idonee, come le proteine aspartiche (*secreted aspartylproteinases* o SAP), con conseguente aumento del rischio di trasformazione maligna dell'epitelio colonizzato (Serpico R 2000). Tutto ciò sarebbe favorito da una ridotta igiene orale, dato il rapporto di proporzionalità diretta tra incremento del processo di nitrosazione ed abbassamento dei valori del pH (intorno a 5), promosso dal metabolismo acidogeno da parte non soltanto dei miceti ma soprattutto dei microrganismi acidogeno-acidurici costituenti la placca batterica (Spiegelhalder et al. 1976).

Riportando i dati relativi alle indagini in vivo più recenti volte al chiarimento del ruolo di *Candida* spp. nel processo di carcinogenesi orale, alcuni ricercatori hanno documentato la comparsa di displasia epiteliale in animali da esperimento dopo l'inoculazione di *Candida* spp. (Zhang et al. 1994). Altri autori, analizzando la microflora associata al OSCC, hanno rilevato un numero di colonie formanti unità (CFU/ml) di *C. albicans* significativamente più elevato in corrispondenza dei biofilm tumorali rispetto alla mucosa sana (Nagy et al. 1998). Barret e i collaboratori del suo studio, indagando la frequenza di infezione fungina nei prelievi biotici di mucosa orale con lesioni di vario tipo (lichen planus, ipercheratosi, ulcere aspecifiche, carcinoma squamo-cellulare, glossite romboide mediana, granuloma piogenico etc.), hanno riscontrato, in 223 reperti istologici PAS-positivi, un'associazione statisticamente significativa tra infezione da *Candida* spp. (in particolare *C. albicans*), e displasia epiteliale moderata e severa. In aggiunta, gli stessi autori hanno documentato un incremento della severità displastica nel 21.9% di tali lesioni contro il 7.6% delle lesioni displastiche PAS-negative (Barrett et al. 2008). Infine, un altro studio ha rilevato una carica fungina significativamente più elevata in pazienti con lesioni epiteliali

displastiche e carcinomatose istologicamente diagnosticate, rispetto ai pazienti sani (McCullough et al. 2002). Tuttavia è opportuno sottolineare che tali risultati non possono definire con chiarezza se la presenza del micete sia espressione di una concomitante super-infezione di lesioni cheratinizzate primarie (leucoplachia orale o lichen planus orale), ovvero di un'attiva partecipazione di questi nella trasformazione delle lesioni in senso neoplastico (Barrett et al. 2008; Spolidorio et al. 2003). Dalla letteratura emerge dunque la necessità di condurre ulteriori indagini più specifiche (come ad esempio lo studio degli attributi genotipici di *Candida* spp. isolate da lesioni displastiche), volte al chiarimento della reale natura del rapporto tra infezione candidosica e trasformazione epiteliale carcinomatosa (Lo Muzio et al. 2011). Ciononostante è accertato il maggiore riscontro di infezione da *Candida* spp. in lesioni leucoplasiche e lichenoidi, con o senza displasia, che della documentata conversione di tali lesioni dalla forma non-omogenea (cioè a maggior rischio di cancerizzazione) a quelle omogenea (Reibel 2003). Di conseguenza è importante considerare queste patologie, così come le lesioni francamente carcinomatose, non soltanto da un punto di vista eziopatogenetico, ma anche sovrainfettivo micotico, potendo quest'ultimo carattere rappresentare un importante marker di trasformazione maligna (Lo Muzio et al. 2011). In definitiva, il completamento di un corretto management delle lesioni potenzialmente maligne e carcinomatose del cavo orale non dovrebbe prescindere da:

- i) indagini microbiologiche/istologiche finalizzate ad evidenziare, oltre che le caratteristiche alterazioni epiteliali e subepiteliali, anche la presenza di ife candidali nello spessore lesionale;
- ii) opportuna quanto precoce terapia antimicotica, previa valutazione in vitro della sensibilità dei vari ceppi ai farmaci antimicotici (Serpico R 2000).

Fattori nutrizionali e dietetici

Come ormai risaputo, i fattori nutrizionali e dietetici giocano un ruolo protettivo nei confronti dei tumori. Da diverse indagini epidemiologiche è emersa una riduzione del rischio di insorgenza dell'OSCC correlata all'aumento del consumo di frutta, verdura, pesce e olio di oliva (Tavani et al. 2001; Lissowska et al. 2003; Kreimer et al. 2006; De Stefani et al. 2005). L'assunzione con la dieta di questi alimenti che presentano proprietà antinfiammatorie è stato dimostrato associarsi a un calo del rischio di sviluppo

di neoplasia (Giannone et al. 2019). Tale correlazione è probabilmente dovuta all'elevato contenuto in questi alimenti di micronutrienti ad azione antiossidante (vitamina C, vitamina E, carotenoidi, acidi grassi polinsaturi), per i quali è stata notata una associazione inversa con il rischio di carcinoma orale a cellule squamose (Negri et al. 2000). Al contrario, diete ipercaloriche e ricche in grassi e carni sono state associate ad un aumento del rischio (Franceschi et al. 1999).

Stati carenziali di ferro, soprattutto nelle forme severe e croniche che inducono alla comparsa della sindrome di Plummer-Vinson (caratterizzata da anemia sideropenica, disfagia, membrane fibrose esofagee, glossite atrofica, ecc.), sono stati associati ad un aumentato rischio di carcinomi squamosi orali, faringei ed esofagei (Neville et al. 2002; Jessner et al. 2003). Analogamente, un deficit di vitamina A sembrerebbe correlato con un aumento del rischio di insorgenza dell'OSCC (Greenberg et al. 2008). Alcuni studiosi hanno notato alti tassi di carenza di vitamina D nei pazienti con HNSCC ritenendo che vi possa essere una associazione, assieme al fumo e all'alcol (Grimm et al. 2015; Lipworth et al. 2009; Orell-Kotikangas et al. 2012). Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche sul potenziale ruolo del metabolismo della vitamina D come fattore protettivo nei confronti dei HNSCC (Chi et al. 2015).

Igiene orale

Diversi studi hanno dimostrato una correlazione tra indici di igiene orale (entità e diffusione della patologia cariosa, presenza di accumuli di tartaro, numero di denti mancanti, ecc.), e rischio di neoplasie orali, suggerendo che condizioni di scarsa igiene orale potrebbero essere un fattore di rischio per l'insorgenza dell'OSCC (Talamini et al. 2000; Velly et al. 1998; Balaram et al. 2002). In effetti stati di scarsa igiene orale sono frequentemente associati ad altri fattori di rischio per l'OSCC, quali fumo di tabacco e abuso di bevande alcoliche; risulta pertanto difficile valutare il ruolo indipendente svolto da condizioni di igiene orale precaria nella cancerogenesi orale (Gillison 2007). Una condizione di irritazione cronica delle mucose orali causata da uno stato di infiammazione da inadeguata igiene orale può fungere da modificatore, piuttosto che iniziatore, dei meccanismi di cancerogenesi orale, favorendo l'azione oncogena di altri carcinogeni (Regezi et al. 2016).

Sebbene i traumatismi orali cronici (*morsicatio buccarum*, decubiti di manufatti protesici mobili, restauri dentali incongrui, margini dentali taglienti) siano stati più volte correlati all'insorgenza di neoplasie orali, non esistono ad oggi evidenze attendibili che ne dimostrino il loro meccanismo patogenetico specifico come fattori di rischio per il OSCC (Greenberg et al. 2008). Comunque, analogamente a quanto ipotizzato per le condizioni di scarsa igiene orale, un ruolo eziopatogenetico importante è attribuibile ai traumatismi orali cronici (Lo Muzio et al. 2011). Questi sono riconducibili a anomalie dentarie, dentature o protesi in cattivo stato di conservazione o alterate (frequenti in soggetti anziani) che, inducendo stati di irritazione cronica delle mucose orali, possano agire in presenza di altri carcinogeni da fattori modificatori (facilitatori) dei meccanismi di cancerogenesi (Greenberg et al. 2008; Regezi et al. 2016).

Stati di immunodepressione

Condizioni di deficit immunitari possono predisporre all'insorgenza di OSCC, specialmente in soggetti esposti a riconosciuti fattori di rischio (fumo di tabacco, abuso di bevande alcoliche) (Lo Muzio et al. 2011). In soggetti sottoposti a trapianto allogenico di midollo osseo, il rischio di sviluppare carcinoma orale a cellule squamose è risultato aumentato fino a 11 volte (Hasegawa et al. 2005; Curtis et al. 1997; Demarosi et al. 2005). Undici casi di carcinomi orali, faringei e laringei, tutti in soggetti fumatori, sono stati descritti in 1515 pazienti che avevano subito trapianto di fegato ed immunosoppressione iatrogena (Scheifele et al. 2005). Sebbene non vi siano evidenze definitive a riguardo, soggetti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), sono considerati ad aumentato rischio di neoplasie orali e faringee (Regezi et al. 2016). Alcuni investigatori, nonostante siano necessari ulteriori studi, hanno ipotizzato che una aumentata immunità T-helper 2 nei soggetti con allergie e asma possa proteggere dalla crescita tumorale (Michaud et al. 2012; Hsiao et al. 2013).

Fattori genetici

I fattori genetici sono stati esaminati come possibile fattore di rischio per il OSCC e il OPSCC. In soggetti con anamnesi familiare positiva per carcinoma orale a cellule squamose è stato dimostrato un rischio aumentato da 2 a 4 volte di sviluppare la medesima neoplasia (Foulkes et al. 1996; Goldstein et al. 1994; Jefferies et al. 1999;

Copper et al. 1995). Questo dato potrebbe essere spiegato considerando la forte influenza esercitata dai comportamenti dei familiari sull'abitudine individuale al fumo ed al consumo di bevande alcoliche (Leatherdale et al. 2005; Agrawal et al. 2005). Tuttavia un'indagine condotta a Porto Rico ha dimostrato che soggetti con anamnesi familiare positiva per il OSCC non presentavano un aumento del rischio se non esposti a fumo di tabacco ed alcol. Invece tra i soggetti forti fumatori e bevitori il rischio di sviluppare il OSCC era aumentato di 60 volte in individui con parenti precedentemente affetti da OSCC e "solo" di 12 volte in individui che non avevano anamnesi familiare positiva (Morris Brown et al. 2001). Questi risultati suggeriscono che la presunta predisposizione genetica a sviluppare il OSCC potrebbe essere dovuta ad una aumentata suscettibilità, geneticamente determinata, all'azione mutagena di cancerogeni contenuti nel fumo di tabacco e nelle bevande alcoliche.

Oltre ai fattori di rischio più noti di tipo esterno, le mutazioni che si accumulano nel genoma possono essere anche determinate da agenti interni che causano errori di replicazione o danni al DNA. Nel caso in cui siano presenti questi agenti interni, l'individuo ha una predisposizione a sviluppare neoplasie anche in giovane età (Giannone et al. 2019). Ci si è dunque chiesto se l'incidenza di carcinoma del cavo orale nei pazienti con età inferiore ai 45 anni possa essere dovuto alla presenza di alterazioni genetiche (Giannone et al. 2019). La letteratura fornisce informazioni contrastanti: in alcuni studi non sono state riscontrate differenze tra il giovane e l'anziano in termini di alterazioni genetiche o espressione di proteine del ciclo cellulare, come p53, p21, Rb e MDM2, o di regioni cromosomiche interessate (Mork et al. 1999). Tuttavia in altri studi si è riscontrato nei pazienti al di sotto dei 30 anni non fumatori affetti da OSCC una predisposizione ad instabilità genetiche, specialmente per il carcinoma della lingua (Giannone et al. 2019).

L'OSCC può essere associato ad alcune sindromi genetiche, come per esempio l'anemia di Fanconi, una sindrome autosomica recessiva caratterizzata da progressiva e letale pancitopenia, anomalie scheletriche, iperpigmentazione e aumento delle aberrazioni cromosomiche (Giannone et al. 2019). È dovuta ad anomalie nella riparazione del DNA ed è quindi caratterizzata da una aumentata fragilità cromosomica, sia spontanea che indotta da agenti alchilanti bifunzionali (Giannone et al. 2019). Nei pazienti con anemia di Fanconi si è riscontrato un aumento dell'incidenza di leucemia e carcinoma

epatocellulare e squamocellulare (Giannone et al. 2019). A livello del cavo orale il carcinoma della lingua è quello che presenta la maggiore incidenza. Nel 2003 alcuni ricercatori hanno valutato l'incidenza dei HNSCC nei pazienti con anemia di Fanconi, riscontrando il tumore in 19 su 754 pazienti, quindi nel 3% dei casi, ovvero con una incidenza molto maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale; l'età dei pazienti era tra i 15 e i 49 anni, con media 31 anni, con un rapporto maschi:femmine 1:2 (Kutler et al. 2003).

L'OSCC è stato anche associato alla discheratosi congenita e alla Sindrome di Bloom, entrambe sindromi che determinano una predisposizione a lesioni tumorali, anche in giovane età (Arora et al. 2014). Nella sindrome di Bloom i tumori del testa-collo rappresentano il 18% di tutti i tumori, con una età di incidenza tra i 19 e i 34 anni, includendo fumatori e non fumatori (Berkower et al. 1988). I sintomi e l'istologia non differiscono da quelli che si presentano nei pazienti non affetti dalla sindrome (Berkower et al. 1988).

1.4 Diagnosi, stadiazione e trattamento

Sebbene i principali fattori di rischio siano condivisi dall'OSCC e dall'OPSCC, diagnosi, prognosi, comportamento clinico e trattamento differiscono (AIOM 2018b). La riduzione di morbosità e mortalità per l'OSCC dipende in gran parte dal riconoscimento e dal trattamento dei disordini potenzialmente maligni (DPM) che nel 15-40% dei casi anticipano il SCC (AIOM 2018b). L'aspetto clinico più comune dei DPM è quello di macchie e/o placche bianche, rosse, o bianche e rosse, che vengono definite rispettivamente leucoplachie, eritroplachie o eritroleucoplachie. Oltre ai già citati DPM, ricordiamo il lichen, la fibrosi sottomucosa e l'anemia di Fanconi (Lo Muzio et al. 2011). È bene ricordare che anche il SCC nella sua fase precoce presenta quadri clinici sovrapponibili ai DPM; pertanto è necessario procedere a precise indagini diagnostiche per prevenire la trasformazione maligna o per dimostrare la sua iniziale presenza (Lo Muzio et al. 2011). La progressione di una lesione premaligna può avvenire anche dopo molti anni (fino a 15-30 anni) ed è tanto più probabile quanto minore è l'età di comparsa del DPM (Lo Muzio et al. 2011). È bene sottolineare come l'OSCC è preceduto generalmente da un DPM, ma altresì vero che quest'ultimo possa

non trasformarsi inevitabilmente in neoplasia maligna (Lo Muzio et al. 2011). Il rischio di trasformazione maligna dipende dal tipo di DPM, dalla presenza o meno di displasia, dal tempo di insorgenza come già affermato, dall'età del paziente, dal sesso del paziente, dall'estensione e dall'aspetto clinico, dalla sede, dallo stile di vita, dalle alterazioni genetiche ed altri ancora da indagare (Lo Muzio et al. 2011). L'iter diagnostico per la corretta diagnosi dell'OSCC/OPSCC prevede un'accurata anamnesi, l'esame clinico e esami strumentali per valutarne l'estensione nonché l'interessamento di altri distretti limitrofi e a distanza (Lo Muzio et al. 2011).

Anamnesi

In presenza di una lesione del cavo orale o dell'orofaringe, va indagato con particolare riguardo l'assunzione di tabacco, sia fumato che masticato, l'uso di bevande alcoliche, la scarsa igiene orale, una storia familiare o personale di neoplasie nella stessa sede o in sedi diverse, l'età superiore ai quaranta anni. Debbono essere campanello di allarme e/o far sospettare la trasformazione di una preesistente lesione (Lo Muzio et al. 2011):

- una macchia colorata o una chiazza bianca squamosa persistente che aumentano improvvisamente di dimensioni;
- un'ulcera che non tende a guarire nonostante l'allontanamento di ogni eventuale agente traumatizzante;
- un sanguinamento gengivale più o meno diffuso;
- un improvviso e progressivo vacillamento dentario soprattutto senza una precedente storia di malattia parodontale;
- una ferita da estrazione dentaria che non guarisce;
- sanguinamento e/o ipertrofia gengivale;
- la perdita di ritenzione di una protesi;
- alterazioni della sensibilità quali ipoestesia o parestesia (possibile espressione di infiltrazione nervosa da parte della neoplasia);
- un serramento o dolore nell'apertura della bocca;
- dolore, che non appare correlato alle dimensioni del tumore e generalmente è ben localizzato ed in relazione alla funzione (Connelly et al. 2004). Ad esempio un

dolore riferito all'orecchio può essere un possibile sintomo rivelatore di neoplasia linguale o del pavimento orale;

- una progressiva asimmetria facciale;
- difficoltà alla deglutizione (disfagia) e nel linguaggio (disfonia);
- massa al collo e/o sensazione di corpo estraneo faringeo, disfagia, odinofagia, adenopatia, stomatolalia, più tipicamente nel OPSCC.

Esame clinico/endoscopico

Si basa sull'ispezione e sulla palpazione che per il cavo orale sono di facile esecuzione, mentre per l'orofaringe risultano eseguibili quasi totalmente in maniera indiretta (Lo Muzio et al. 2011). L'ispezione del cavo orale è un momento fondamentale nella formulazione del sospetto diagnostico. Si avvale di un'adeguata fonte luminosa e di uno specchietto odontoiatrico che funge sia da divaricatore che da illuminatore, riflettendo la luce della lampada (Lo Muzio et al. 2011). Poiché l'orofaringe è ispezionabile indirettamente, è necessaria una visita ORL accompagnata da un esame endoscopico (fibroscopia), al fine di individuare l'eventuale presenza della neoplasia (Giannone et al. 2019).

Nel mondo occidentale il sito più comune per il OSCC è la lingua, che rappresenta circa il 40-50% di tutti i casi (American Cancer Society 2015). La stragrande maggioranza delle lesioni della lingua si presenta sui margini laterali, mentre il dorso risulta coinvolto in misura nettamente inferiore (Lo Muzio et al. 2011). Il secondo il sito orale più comune è il pavimento della bocca, mentre i tumori della mucosa buccale, della gengiva e del palato duro sono meno comuni (Lo Muzio et al. 2011). Tuttavia nelle aree del mondo in cui il consumo di betel è prevalente, la lingua e la mucosa buccale sono i siti più comuni per l'OSCC (Rao et al. 2013).

Per quanto riguarda il OPSCC, esso si sviluppa più frequentemente nella regione tonsillare e nella base lingua, che spesso appare come una massa piena e ulcerata o presenta una alterazione della mucosa eritematosa irregolare (Chi et al. 2015). Tali tumori si presentano spesso a uno stadio più avanzato rispetto agli OSCC a causa della loro capacità di crescere inosservati e alla loro propensione alle metastasi (Chi et al. 2015). Oltre alla ispezione visiva, la palpazione della lesione sospetta permette di valutare la consistenza, lo stato dei bordi e l'infiltrazione della neoplasia del cavo orale

(Lo Muzio et al. 2011). Per il pavimento orale la palpazione deve essere condotta in modo bimanuale ed attuata ponendo una mano in regione sottomandibolare mentre l'altra valuta il pavimento a livello intraorale (Lo Muzio et al. 2011).

La palpazione per l'OPSCC riveste un ruolo più marginale (Chi et al. 2015). Essa può rappresentare il primo approccio alla valutazione di un linfonodo sospetto che può indicare al clinico l'iter diagnostico da percorrere per giungere alla diagnosi (Chi et al. 2015). Recentemente la FDA ha validato l'uso di particolari occhiali GOCLES (*Glasses for Oral Cancer-Curing Light Exposed- Screening*), per la identificazione intraorale di lesioni a dubbia interpretazione (Giannone et al. 2019). Essi rappresentano uno strumento semplice e maneggevole e permettono anche di tracciare i margini prima dell'esecuzione della biopsia, rappresentando una alternativa al blu di toluidina (Giannone et al. 2019).

Anamnesi ed esame obiettivo della lesione permettono di sospettare una lesione neoplastica, ma sono necessari ulteriori approfondimenti diagnostici che prevedano oltre alla valutazione clinica, quella strumentale (Lo Muzio et al. 2011). Il gold standard è sicuramente rappresentato dall'esame biotico (Lo Muzio et al. 2011). La biopsia consiste nel prelievo di un tessuto da un organismo per poter studiare le sue caratteristiche microscopiche, ottenendo così informazioni sulla natura della lesione. Essa può essere di tipo incisionale oppure di tipo escissionale. La biopsia escissionale consiste nell'asportazione di tutta la lesione ed è indicata solo nel caso in cui la lesione sia di dimensioni ridotte, in particolare al di sotto del centimetro di diametro, ad invasione superficiale (Lo Muzio et al. 2011). Questa tecnica ha uno scopo terapeutico oltre che diagnostico, ma presenta il rischio di effettuare asportazioni o troppo estese o troppo ridotte, comportando nel primo caso possibili sequele chirurgiche e nel secondo caso prognostiche (Lo Muzio et al. 2011).

La biopsia incisionale invece consiste nel prelievo di frammenti della lesione. Se quest'ultima è estesa e non omogenea è particolarmente indicato effettuare prelievi multipli. È inoltre indicato asportare anche parte di tessuto sano per evidenziare il passaggio tra tessuto sano e tessuto malato (Lo Muzio et al. 2011). Il diametro del prelievo deve essere sufficientemente esteso per permettere una osservazione al microscopio senza difficoltà, tendenzialmente di almeno 4-5 mm (Lo Muzio et al.

2011). Tramite l'esame biotico si può quindi valutare il tipo istologico e il grading (indice di differenziazione tissutale) (Lo Muzio et al. 2011).

Talvolta può essere impiegata anche l'agobiopsia FNA-B (*Fine Needle Aspiration Biospy*), soprattutto nel caso di lesioni profonde e di linfonodi che non regrediscono (Lo Muzio et al. 2011). Non bisogna tralasciare le informazioni che un esame citologico potrebbe fornire come primo approccio alla diagnostica per il quale i vantaggi sono notevoli: rapidità di esecuzione, ripetibilità, semplicità e bassi costi (Lo Muzio et al. 2011). Infatti qualora le tempistiche istologiche dovessero risultare distanti nel tempo, si potrebbe ricorrere ad un esame citologico (al pari di quanto si esegue di routine nella cervice uterina) che sicuramente offrirebbe sin dalle prime battute una maggiore comprensione ed un miglior indirizzo diagnostico (Lo Muzio et al. 2011).

La diagnostica per immagini è ormai diventata parte integrante nella diagnosi e nella stadiazione loco-regionale e/o a distanza dei tumori del distretto cervico-facciale (Lo Muzio et al. 2011). Gli esami strumentali di imaging sono complementari all'esame clinico, alla fibroscopia (a seconda del distretto), e biotico, permettendo una migliore accuratezza nella valutazione dell'estensione di malattia nei piani profondi, nella diffusione linfonodale, nella ricerca di metastasi a distanza o di tumori concomitanti (Linee Guida Nazionali di riferimento SIRM). Tra gli esami strumentali si possono citare (Lo Muzio et al. 2011):

- La TC e/o la RM della cavità orale e collo (previo mezzo di contrasto). Forniscono un ulteriore approfondimento nello studio della lesione del cavo orale, mentre un primo approccio al sospetto di lesione neoplastica dell'orofaringe, qualora non ispezionabile. Questi esami permettono oltre alla individuazione della lesione qualora nascosta, una valutazione della infiltrazione delle strutture ossee e dei tessuti molli. Possono talvolta essere presenti controindicazioni alla RM come nel caso di pazienti con pacemaker cardiaco, pazienti con presidi metallici non in titanio o pazienti claustrofobici o non collaboranti. In questi casi si ricorre solo alla TC;
- L'OPT e/o la RX dentale. Ci permettono valutare l'eventuale presenza di infiltrazione ossea della neoplasia, dato che forniscono una visione globale delle strutture ossee cervico-facciali. Permettono anche di valutare la necessità di bonifica dentaria preventiva se il paziente dovrà essere sottoposto a trattamento adiuvante o neoadiuvante radioterapico per prevenire l'insorgenza di radionecrosi;

- L'endoscopia delle VADS (in anestesia locale e/o generale) e esofagogastrosopia. Sono un complemento per la valutazione delle vie aerodigestive superiori, permettendo di effettuare una ricerca di lesioni sincrone;
- L'ecografia delle logge cervicali. Rappresenta la metodica più impiegata per la valutazione della infiltrazione linfonodale. Tramite l'esame ecografico è possibile innanzitutto effettuare una valutazione morfologica, quindi valutare la dimensione, la forma, l'ispessimento anomalo della corticale e la presenza o meno di ilo adiposo. Permette, inoltre, di valutare la vascolarizzazione periferica e intralesionale oltre che di effettuare una facile conferma cito-istologica nei casi sospetti;
- La RX e/o la TC spirale torace, Ecografia addome e TC e/o RM cerebrale, servono per la valutazione di metastasi a distanza. La sede più frequentemente interessata è rappresentata dal polmone, seguita da fegato e ossa;
- La PET-TC. Negli ultimi anni la PET è sempre più associata alla TC senza mezzo di contrasto. La sua utilità è chiara nella malattia metastatica e nelle neoplasie a sede primitiva sconosciuta, ovvero in quei casi in cui si individua la presenza di metastasi senza riuscire a conoscere la sede iniziale di malattia. Può essere inoltre impiegata nella valutazione di lesioni primitive sincrone.

Diagnosi di diffusione linfatica

La diffusione linfatica viene valutata attraverso l'esame clinico palpatorio, seguito da tecniche di imaging (ecografia, TC, RM) (Lo Muzio et al. 2011). La palpazione del collo ha una sensibilità estremamente variabile (16-66%) in funzione della capacità ed esperienza dell'operatore, della profondità delle formazioni da esaminare e dall'anatomia del collo (Lo Muzio et al. 2011). Talvolta può rappresentare il primo approccio a una sospetta lesione neoplastica orofaringea: un linfonodo ingrossato che non risponde a terapia antibiotica e/o che non regredisce dopo due settimane è candidabile ad esami di approfondimento (Lo Muzio et al. 2011).

La diffusione linfatica è un evento quasi costante, talora molto precoce, e con l'eccezione delle metastasi a distanza costituisce il singolo elemento prognostico negativo più importante (Ferlito et al. 2002). La frequenza dell'interessamento linfonodale è correlata con la dimensione e la profondità d'invasione, lo spessore, la sede, il grado di differenziazione e la durata (Lo Muzio et al. 2011). La diffusione

linfatica in genere segue percorsi costanti in funzione delle dimensioni e soprattutto della sede interessando dapprima i linfonodi sottomandibolari e sottomentali (Woolgar 1999).

I tumori primitivi localizzati sulla linea mediana metastatizzano bilateralmente, mentre nelle sedi laterali la metastatizzazione è in genere monolaterale (Giannone et al. 2019).

I linfonodi del collo possono essere distinti secondo Robbins in sei livelli fondamentali ed in alcune subzone (Figura 1) (Robbins et al. 2002):

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

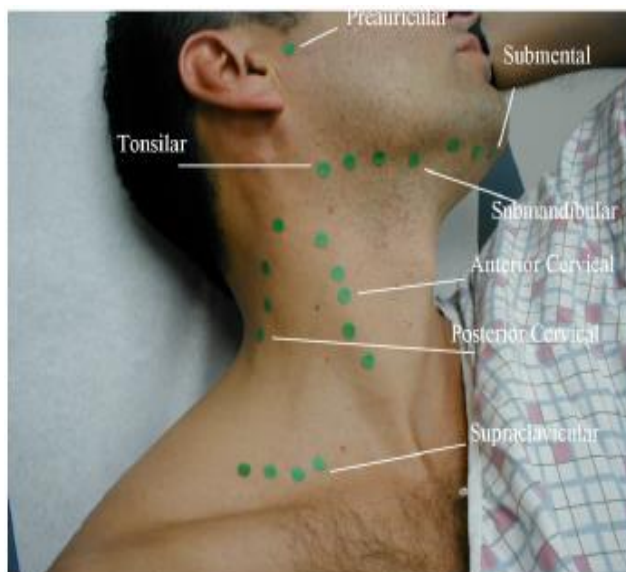


Figura 1 Stazioni linfonodali del collo

Diagnosi di metastasi a distanza

La presenza di metastasi a distanza viene accertata mediante l'ausilio di tecniche di imaging (ecografia epatica, RX del torace, TC, RM, scintigrafia ossea). Il loro riscontro nel carcinoma a cellule squamose orale e orofaringeo è considerato un evento raro (Lo Muzio et al. 2011). La sede maggiormente interessata è il polmone seguita nell'ordine da fegato ed ossa (Sano et al. 2002). Il rischio di metastasi a distanza appare significativamente correlato con lo stato dei linfonodi regionali ed in particolare con l'invasione e rottura capsulare del linfonodo con conseguente estensione extranodale delle cellule tumorali (Sano et al. 2002). Tuttavia nel 28% dei casi si riscontrano metastasi a distanza senza evidenza di tumore locoregionale (Sano et al. 2002). Di

seguito viene presentato un riassunto sull'inquadramento clinico e gli esami strumentali necessari per la stadiazione TNM del SCC per il cavo orale e orofaringe (AIOM 2018b).

Carcinomi del cavo orale
Inquadramento clinico
- Visita Clinica +/- Fibroscopia; - Biopsia; - Valutazione stato generale (cardiovascolare, polmonare, epatico, renale, bilancio nutrizionale, abitudini voluttuarie, altro); - Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo/alcol).
Stadiazione
Locale con: - RM con mezzo di contrasto (prima scelta) o TC con mezzo di contrasto; - ETG collo; - OPT (o dental TC scan) + bonifica dentaria in previsione di radioterapia. A distanza con: - PET/TC in casi selezionati (Stadi III-IV) o in alternativa; - TC torace (nei T1-T2 può bastare Rx Torace tranne forti fumatori).

Tabella 2. Carcinomi del cavo orale: inquadramento clinico e stadiazione

Carcinomi dell'orofaringe
Inquadramento clinico
- Visita clinica + Fibroscopia; - Biopsia; - Valutazione status HPV (Espressione immunoistochimica della proteina p16 e/o ricerca dell'HPV DNA mediante PCR, ISH. Espressione tissutale di mRNA virale (E6/E7) in caso di risultati di non univoca interpretazione del test immunoistochimico o degli HPV-DNA test); - Dissuasione da abitudini voluttuarie (fumo/alcol);

- Visita odontoiatrica ed eventuale bonifica dentaria.
Stadiazione
Locale con: - RM 1° scelta; TC se RM non fattibile. A distanza con: - TC Torace (se stadio III-IV; se T1-2 alto rischio); - TC/PET se stadi III-IV; - Valutazione stato generale e nutrizionale/abitudini voluttuarie es. fumo e alcol (categorie di rischio).

Tabella 3. Carcinomi dell'orofaringe: inquadramento clinico e stadiazione

Classificazione e stadiazione secondo il sistema TNM (VIII edizione)

La stadiazione di malattia consiste nell'inquadramento della neoplasia maligna secondo parametri standardizzati e riproducibili da ogni operatore sanitario. Si distingue una classificazione clinica TNM (cTNM) e una classificazione patologica TNM (pTNM). Nella prima si prendono in esame dati clinici, quindi dati forniti dall'esame obiettivo, dalle tecniche di immagine, dalle biopsie e da altri esami specifici (Lo Muzio et al. 2011). Nella seconda, necessaria per la conferma istologica della malattia, i dati già acquisiti vengono integrati con quelli derivati all'accertamento istopatologico della lesione dopo l'asportazione del tumore, la valutazione dei linfonodi eventualmente rimossi e l'esame microscopico di possibili metastasi (Lo Muzio et al. 2011). Nei casi dubbi di assegnazione ad una categoria TNM va scelta quella inferiore. Il sistema TNM si costituisce di tre componenti fondamentali (AIOM 2018b), quali:

1) Parametro T, dimensione del tumore primitivo. Nella sottosede del cavo orale è stato introdotto nella categorizzazione del T il parametro “profondità d’invasione” (*Depth of Invasion*, DOI) mentre è stato eliminato il riferimento all’invasione della muscolatura estrinseca della lingua come criterio di categorizzazione in T4. La profondità viene valutata come superficiale (<5 mm), media (5-10 mm) e profonda (>10 mm). Ogni 5 mm di profondità aumenta il grado di categorizzazione T di un livello (fino a 10 o più mm di profondità), per cui con T1 il DOI è ≤ a 5 mm, T2 ≤ 10 mm e con T3 > di 10 mm. Sono da notare alcuni aspetti:

- la corticale ossea deve essere superata e non semplicemente invasa. In caso contrario la neoplasia non deve essere classificata T4, ma assegnata alla categoria corrispondente alle dimensioni (es. neoplasia gengivale che invade l'osso alveolare o palatino);
- l'invasione della sola muscolatura intrinseca non va codificata come T4;
- l'estensione ad una sede limitrofa di un carcinoma orale ad es. all'orofaringe, va codificata come T4 se avviene sotto forma di infiltrazione profonda. Se l'estensione è solo superficiale valgono solo le dimensioni;
- una neoplasia della base della lingua o della vallecchia che si estende alla superficie linguale dell'epiglottide, non viene classificata come invasione della laringe.

2) Parametro N, indica la presenza di metastasi linfonodali regionali, che possono differire per localizzazione, dimensione e fissità. In quest'ultimo caso viene considerato equivalente a fissità il criterio dimensionale (diametro > 6 cm). Importante è notare che le metastasi linfonodali controlaterali vengono considerate N2, mentre i livelli linfonodali non vengono considerati. Una novità è introdotta con l'ottava edizione del TNM per gli OPSCCs HPV+: la presenza di diffusione linfonodale extracapsulare, che è dirimente per il trattamento radio-chemioterapico, non compare più nei tumori HPV+ perché da alcuni studi retrospettivi viene valutata come fattore prognostico non rilevante (O'Sullivan et al. 2016; Jacobi et al. 2018). Un altro aspetto riguardante il cavo orale è l'ENE clinico che viene indicato come positivo (ENE+) quando si evidenzia la presenza di infiltrazione cutanea o delle parti molli con fissità linfonodale, infiltrazione muscolare o delle strutture adiacenti o segni clinici di infiltrazione del nervo.

3) Parametro M, presenza di metastasi a distanza. Intendendo con:

- MX Metastasi a distanza non possono essere identificate;
- M0 Assenza di metastasi a distanza;
- M1 Presenza di metastasi a distanza.

In assenza di sintomatologia e stadio I/II, le procedure diagnostiche minime da effettuare sono una radiografia del torace ed una ecografia epatica (AIOM 2018b).

Combinando i valori di T, N e M, siamo in grado di stadare la neoplasia. Il dato che otteniamo è quindi una valutazione oggettiva, che fornisce informazioni utili alla prognosi nonché alla progettazione di un trattamento efficiente e adeguato all'estensione e alla propagazione del tumore (AIOM 2018b). Tale dato è utile anche per fini statistici data la facilità comunicativa intrinseca allo stadio comunicato. A seguito della terapia

sarà possibile effettuare una rivalutazione dei risultati terapeutici finali (AIOM 2018b). In questo caso, alla sigla TNM viene anteposto il simbolo y come prefisso, usato per riclassificare una neoplasia durante o dopo una terapia multimodale (Lo Muzio et al. 2011). Di seguito viene presentato uno schema della stadiazione cTNM VIII dell'OSCC e dell'OPSCC (AIOM 2018b). In merito all'OPSCC, nella nuova edizione viene rappresentata la stadiazione proposta sia per i tumori p16- che p16+, quest'ultimi come già riportato al momento hanno un ruolo solamente prognostico e non modificano la scelta del trattamento in relazione allo stadio (Mehanna et al. 2019; Gillison et al. 2019).

Carcinomi del cavo orale - TNM VIII edizione	
T	
- Tis Carcinoma in situ; - T1 Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione ≤ 5 mm; - T2 Tumore la cui dimensione massima non supera i 2 cm e profondità di invasione > 5 mm e ≤ 10 mm o tumore la cui dimensione massima è superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm e la profondità di invasione è ≤ 10 mm; - T3 Tumore la cui dimensione massima è superiore a 4 cm o tumore con profondità di invasione > 10 mm; - T4a Tumore esteso alle strutture adiacenti (ad es. osso corticale di mandibola o mascellare), muscoli estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), seno mascellare, cute); - T4b Tumore che invade lo spazio masticatorio o le lamine pterigoidee o la base cranica o che ingloba l'arteria carotide interna.	
N clinica	
- N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali; - N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima inferiore o uguale a 3 cm ENE -; N2a Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -; - N2b Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -; - N2c Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima > 6 cm ENE -; - N3a Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima > 6 cm ENE - - N3b Metastasi in qualsiasi linfonodo ENE +	
Stadiazione	
- Stadio I: T1 N0;	

- Stadio II: T2 N0;
- Stadio III: T3 N0, T1-3 N1;
- Stadio IVA: T4a N0-1, T1-4a N2;
- Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3;
- Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1.

Tabella 4. Carcinomi del cavo orale - TNM VIII edizione

Carcinomi dell'orofaringe p16 negativi - TNM VIII edizione	
T	
- T1: Tumore di dimensione massima $\leq$ a 2 cm; - T2: Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm; - T3: Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm o con estensione alla faccia linguale dell'epiglottide; - T4a: Tumore che invade la laringe, i muscoli profondi/estrinseci della lingua. (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), il muscolo pterigoide mediale, il palato duro o la mandibola; - T4b: Tumore che invade il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o che ingloba l'arteria carotide.	
N clinica	
- Nx: I linfonodi loco-regionali non possono essere stadiati; - N0: Assenza di metastasi linfonodali regionali. N1: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ 3 cm ENE -; - N2a: Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima fra 3 e 6 cm ENE -; - N2b: Metastasi in più linfonodi omolaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -; - N2c: Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -; - N3a: Metastasi in un linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm ENE -; - N3b: Metastasi in un singolo linfonodo o multipli linfonodi ENE +.	
Stadiazione	
- Stadio 0: Tis N0; - Stadio I: T1 N0; - Stadio II: T2 N0; - Stadio III: T3 N0, T1-3 N1; - Stadio IVA: T4a N0-2, T1-3 N2; - Stadio IVB: T4b ogni N, ogni T N3; - Stadio IVC: ogni T, ogni N, M1.	

Tabella 5. Carcinomi dell'orofaringe p16 negativi - TNM VIII edizione

Carcinomi dell'orofaringe p16 positivi - TNM VIII edizione	
T	
- T1: Tumore di dimensione massima $\leq$ a 2 cm; - T2: Tumore di dimensione massima superiore a 2 cm ma non superiore a 4 cm; - T3: Tumore di dimensione massima superiore a 4 cm o con estensione alla faccia linguale dell'epiglottide; - T4: Tumore che invade la laringe, i muscoli profondi/estrinseci della lingua (genioglosso, ioglosso, palatoglosso e stiloglosso), il muscolo pterigoide mediale, il palato duro o la mandibola, il muscolo pterigoideo laterale, le lamine pterigoidee, la parete laterale del rinofaringe, la base cranica o che ingloba l'arteria carotide.	
N clinica	
- N0 Assenza di metastasi linfonodali regionali. N1 Metastasi in un solo linfonodo omolaterale di dimensione massima $\leq$ a 6 cm; - N2 Metastasi in linfonodi bilaterali o controlaterali, nessuno dei quali di dimensione massima $>$ 6 cm; - N3 Metastasi in qualsiasi linfonodo di dimensione massima $>$ 6 cm.	
Stadiazione clinica	
- Stadio I: T1-2 N0-1; - Stadio II: T1-2 N2, T3 N0-2; - Stadio III: T1-3 N3, T4 ogni N; - Stadio IV: ogni T, ogni N, M1.	

Tabella 6. Carcinomi dell'orofaringe p16 positivi - TNM VIII edizione

Grading istologico (G)

Il grado istologico ci permette di classificare il tessuto oggetto della osservazione anatomo patologica a seconda della sua istologia. Il grading istologico si valuta attraverso dei parametri che sono riferiti alle cellule (rapporto nucleo/citoplasma, atipie cellulari, numero di mitosi ecc.) e all'architettura del tessuto (Lo Muzio et al. 2011). Sebbene la stadiazione correli più del grading con la prognosi, a seconda di quanto un tessuto neoplastico si discosta dalle caratteristiche istologiche della controparte normale, tanto maggiore è la sua aggressività biologica e tanto peggiore è la prognosi (Tabella 6.) (Lo Muzio et al. 2011). G4 indica i casi in cui la morfologia delle cellule neoplastiche è tale da impedirne il riconoscimento del tessuto di origine.

Grading istologico
GX Il grado di differenziazione non può essere accertato
G1 Carcinoma ben differenziato
G2 Carcinoma moderatamente differenziato
G3 Carcinoma scarsamente differenziato
G4 Carcinoma indifferenziato

Tabella 7. Grading istologico (G)

Fattori prognostici

Per fattore prognostico si intende un fattore indicativo della aggressività biologica della neoplasia e quindi della probabilità di evoluzione loco-regionale. Le informazioni che ci fornisce servono a programmare la strategia terapeutica e il follow-up più indicati (Lo Muzio et al. 2011).

Il carcinoma del cavo orale e dell'orofaringe sono tumori che tendenzialmente colpiscono l'età avanzata (Giannone et al. 2019). Quello che ci si è chiesto è se l'età possa rappresentare un fattore prognostico, ovvero se la prognosi varia a seconda che il carcinoma del cavo orale si presenti al di sopra o al di sotto dei 45 anni. I risultati ottenuti e disponibili in letteratura sono controversi, perché alcuni studi hanno riportato come la prognosi non cambi mentre altri hanno riscontrato una differente prognosi, in particolare peggiore nella popolazione giovane (Jeon et al. 2017).

Altri ricercatori hanno studiato dei casi di tumore della lingua nella popolazione giovane e anziana, analizzando 397 casi in totale di cui 117 (29%) al di sotto dei 45 anni e non sono state riscontrate differenze in termini di sopravvivenza (Farquhar et al. 2018). Analizzando 51.092 casi di carcinoma della lingua, della base della lingua e della tonsilla, si è riscontrata una sopravvivenza del 81,7% a 1 anno, 61,7% a 3 anni e 54,9% a 5 anni in tutti i pazienti; inoltre, si è individuato un calo della sopravvivenza all'aumentare dell'età e dello stadio di malattia (Saba et al. 2011). Viceversa, altri studi hanno dimostrato come l'età possa effettivamente rappresentare un fattore prognostico. Uno di questi è uno studio retrospettivo di 117 casi tra il 2001 e il 2011 di carcinoma della lingua, divisi a seconda dell'età se superiore o inferiore ai 40 anni. Ciò che è stato riscontrato è una significativa differenza in termini di sopravvivenza assoluta e relativa e sopravvivenza priva di metastasi a distanza: la sopravvivenza assoluta a 5 anni era del

70% nella popolazione al di sopra dei 40 anni e del 42% nella popolazione al di sotto di tale età, quella relativa era rispettivamente del 73 e del 40%, infine quella libera da metastasi a distanza era del 97% e del 62% rispettivamente, dimostrando come l'età sia un importante fattore di rischio di metastasi a distanza (Jeon et al. 2017).

Il carcinoma del cavo orale e dell'orofaringe interessano maggiormente il sesso maschile del sesso femminile, ma in termini di sopravvivenza non è chiaro dai dati che fornisce la letteratura quale dei due sessi possa associarsi a una prognosi peggiore (Lo Muzio et al. 2011). Alcuni studi riferiscono come il sesso femminile abbia una peggiore sopravvivenza, altri una migliore, altri ancora non riscontrano differenze significative tra i due sessi (Giannone et al. 2019). Per esempio, in uno studio già citato, non si riscontrano differenze significative in termini di sopravvivenza tra il sesso maschile e il sesso femminile: a 1 anno la sopravvivenza assoluta era del 80,30% nel sesso maschile e del 79,50% nel sesso femminile, a 3 anni del 58,20 e 57,80 % e a 5 anni del 49,40 e 49,60% nel sesso maschile e femminile rispettivamente (Saba et al. 2011). Ancora, in un altro studio, nonostante gli autori abbiano riscontrato una sopravvivenza più bassa nel sesso maschile, affermano come questa non sia statisticamente significativa (Martin-Granizo R et al. 1997). Tra gli studi che hanno riscontrato delle differenze tra i due sessi compaiono uno studio olandese nel quale gli autori hanno evidenziato una migliore sopravvivenza relativa a 5 anni nel sesso femminile piuttosto che nel sesso maschile, rispettivamente del 64% e del 55%, analizzando i casi nel Registro Tumori dei Paesi Bassi tra il 1991 e il 2010 (Van Dijk et al. 2016). Ugualmente, in uno studio condotto in Italia su 143 casi di carcinoma del cavo orale e dell'orofaringe, hanno riscontrato una prognosi peggiore nel sesso maschile piuttosto che nel sesso femminile (P. Boffetta et al. 1994).

Fumo e alcool rappresentano dei fattori che influenzano la prognosi del OSCC/OPSCC, ma le informazioni fornite dalla letteratura sono contrastanti. In uno studio, seppur datato, gli autori hanno valutato il potenziale valore prognostico di fumo e alcool su 161 pazienti, riscontrando come la sopravvivenza a 5 anni varia dal 54 al 39% se il paziente consuma bevande alcoliche e dal 55 al 39% se consuma tabacco (Bundgaard et al. 1994). In Giappone è stato effettuato uno studio simile, valutando gli effetti del fumo prima del trattamento nella prognosi dei pazienti ottenendo risultati contrastanti. Sono stati valutati 222 casi di OSCC in pazienti non fumatori e lievi,

moderati, forti fumatori. La sopravvivenza a 5 anni era del 72,9% nei non fumatori, 85,5% nei lievi fumatori, 59,9% nei fumatori moderati e 69% nei forti fumatori. Inoltre, gli effetti del fumo dipendevano dal tipo di trattamento effettuato ed erano evidenti solo nei pazienti sottoposti a radioterapia, radiochemioterapia o chemioterapia (Kawakita et al. 2012). A conferma di ciò un altro studio ha confermato che i pazienti con carcinoma orofaringeo e fumatori, presentano un più elevato profilo di tossicità acuta se il fumo concomita in fase di cura, ma anche una riduzione delle probabilità di cura e un aumento di comorbidità (Gillison et al. 2012). Nel 2017 uno studio cinese si è proposto di identificare i possibili fattori coinvolti nella prognosi del carcinoma orale nella popolazione cinese. I risultati che hanno ottenuto nel valutare fumo e alcool come fattori prognostici sono stati diversi nell'analisi univariata e multivariata. Nell'analisi multivariata infatti questi due fattori non influenzavano la prognosi (Liu et al. 2017).

Anche lo stato immunitario e lo stato nutrizionale influenzano la sopravvivenza, quindi se si pensa a un paziente con problemi di alcolismo, quindi tipicamente malnutrito e con scarse difese immunitarie, egli presenterà sicuramente una sopravvivenza più bassa rispetto a un paziente che ha un buon patrimonio immunitario e un buono stato nutrizionale (Giannone et al. 2019). Per quanto riguarda in particolare lo stato nutrizionale, gli autori dello studio precedente hanno calcolato come un BMI < 18,5kg/m² rappresenti un fattore che si associa a una prognosi peggiore (Liu et al. 2017).

L'OSCC può interessare diverse sedi e ciascuna di queste ha proprie caratteristiche, anche in termini di prognosi. A seconda della sede si può associare più o meno facilmente un ritardo diagnostico oppure possono cambiare le modalità di diffusione della neoplasia (Lo Muzio et al. 2011). In Germania sono stati confrontati i dati di 15.000 pazienti tra il 1997 e il 2006 ottenuti dai diversi Registri Tumori e valutato le differenze in termini di sopravvivenza relativa a 5 anni dei carcinomi che insorgono a livello del labbro, della lingua o di altre sedi del cavo orale. I dati hanno mostrato una sopravvivenza relativa a 5 anni del carcinoma del labbro pari al 86,5%, del carcinoma della lingua pari al 48,1% e di altre sedi del cavo orale pari al 51,7%. Il carcinoma del pavimento orale ha mostrato la minore sopravvivenza, pari al 49,3%. Gli autori del medesimo studio hanno anche confrontato i dati ottenuti con quelli di Stati Uniti, Scandinavia, Finlandia, Norvegia, Svezia e Danimarca, dimostrando come questi siano

paragonabili: ad esempio negli Stati Uniti il carcinoma del labbro ha una sopravvivenza di 90,5%, il carcinoma della lingua del 59,4% e i carcinomi in altre sedi del cavo orale del 58,1-51,2% (Listl et al. 2013).

Lo stadio di malattia è uno dei più importanti fattori prognostici che viene preso in considerazione e riveste un ruolo molto importante nella scelta terapeutica. Tanto più è avanzato lo stadio quanto più questo rappresenta un fattore prognostico negativo. Riprendendo lo studio appena descritto, si possono valutare i dati di sopravvivenza distinti per stadio e grado di differenziazione nelle varie sedi di neoplasia. Ad esempio a livello della lingua la sopravvivenza varia dal 65,2% (grado 1) al 41,1% (gradi 3 e 4) (Listl et al. 2013). Per i OPSCC è possibile affermare che negli stadi iniziali di malattia (T1-2, N0) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni oscillano fra il 70% e l'80% per tutte le localizzazioni orofaringee (AIOM 2018b). Negli stadi più avanzati per estensione locale (T3-T4) o regionale (N1-3) le possibilità di sopravvivenza a 5 anni si riducono nettamente e progressivamente con l'avanzare dello stadio, andando dal 50% al 20%. Questi sono dati che si riferiscono a casistiche vecchie che non tengono conto della presenza di tumori orofaringei HPV positivi (AIOM 2018b). Per questi ultimi, i risultati a 5 anni riportano una prognosi migliore: superiore all'80% nei pazienti a basso rischio (Amini et al. 2016; Wagner et al. 2017).

La risposta al trattamento terapeutico, insieme al TNM, rappresenta un importante fattore per la scelta terapeutica. Maggiore è la risposta al trattamento, migliore è la prognosi del paziente (Giannone et al. 2019). Questo vale per gli OSCC/OPSCC correlati ad infezione da HPV (Giannone et al. 2019). Talvolta per la sua valutazione vengono impiegati parametri che informano sulla proliferazione cellulare come Ki67, che quindi a loro volta rappresentano fattori prognostici di malattia (Giannone et al. 2019). Di contro, la positività all'HPV è un fattore predittivo per aumentato rischio di mucosite indotta da radioterapia e maggiore necessità di terapia antalgica, anche dopo correzione per altri fattori di rischio (Alfieri et al. 2016).

Strategie terapeutiche

La chirurgia e la radioterapia (RT) rappresentano le due modalità terapeutiche loco-regionali principali nel trattamento del carcinoma del cavo orale e dell'orofaringe, utilizzabili in alternativa o in associazione (Lo Muzio et al. 2011). La scelta terapeutica

varia a seconda di caratteristiche del paziente, in quanto si tiene conto della presenza di comorbidità, della performance status, delle scelte personali, ma anche di caratteristiche della neoplasia, in quanto l'estensione di T e di N incidono notevolmente (Lo Muzio et al. 2011). La scelta terapeutica viene anche influenzata da caratteristiche della struttura sanitaria come semplicemente l'esperienza e le preferenze degli operatori sanitari o le risorse tecnologiche offerte (Lo Muzio et al. 2011).

Il trattamento chirurgico rappresenta attualmente la scelta terapeutica di elezione per l'OSCC e prevede la asportazione del tumore primitivo, eventualmente associata alla asportazione delle metastasi linfonodali latero-cervicali (Lo Muzio et al. 2011). Negli OSCC in stadio avanzato (III e IV) la risposta più efficace rimane legata alla terapia chirurgica, attualmente applicata anche in caso di lesioni particolarmente estese (Lo Muzio et al. 2011). La ricostruzione chirurgica deve quindi essere considerata una fase irrinunciabile dell'intervento, poiché è grazie alle elevate potenzialità ricostruttive che è possibile effettuare interventi demolitivi efficaci in senso oncologico, programmando riabilitazioni esteticamente e funzionalmente soddisfacenti (Lo Muzio et al. 2011). Tale scelta terapeutica ha anche il vantaggio di fornire informazioni accurate sulla lesione, sui margini e sulle caratteristiche istopatologiche; informazioni poi utili per la gestione del paziente anche a seguito del trattamento (Lo Muzio et al. 2011). L'approccio chirurgico è transorale nel caso in cui si tratti di una lesione premaligna e di piccole dimensioni, superficiale, che sia accessibile tramite tale approccio. Se si tratta di una lesione maggiormente invasiva o nel caso in cui sia difficile tale approccio, è allora richiesto un approccio più invasivo (Lo Muzio et al. 2011).

Per quanto riguarda l'OPSCC non esistono studi comparativi fra le due metodiche in termini di outcome e qualità di vita tra chirurgia (open o transorale) e RT o chemio-radioterapia (CT-RT) (Lo Muzio et al. 2011). Nell'OPSCC l'impiego della chirurgia e della RT è spesso condizionato dall'esperienza del Centro, dalla tecnologia presente e dalla sede di origine della lesione (AIOM 2018b). In linea generale però si può affermare che per le lesioni limitate (T1-T2) sono possibili interventi chirurgici conservativi transorali o la RT i quali mostrano risultati paragonabili, ma con esiti funzionali favorevoli agli approcci chirurgici. Invece per lesioni avanzate si tende a eseguire RT-CT dato che, se si agisse chirurgicamente, si necessiterebbe invariabilmente anche di RT o RT-CT postoperatoria (AIOM 2018b). Nel caso in cui

sia presente un interessamento linfonodale, è necessario operare se possibile in monoblocco T e N (Lo Muzio et al. 2011). Da considerare che la presenza di metastasi a livello dei linfonodi loco-regionali rappresenta un importante fattore prognostico, che diminuisce notevolmente la sopravvivenza del paziente (Lo Muzio et al. 2011). Circa il 60% dei pazienti che presentano un OSCC ancora a stadi iniziali è in una condizione cN0, ovvero negatività clinica dei linfonodi del collo. Tuttavia il 20-30% dei pazienti, dopo dissezione elettiva del collo (END), mostra la presenza all'esame istologico di metastasi microscopicamente evidenti (AIOM 2018b). Questo sottolinea l'importanza del trattamento del collo anche in caso di tumori agli stadi iniziali, soprattutto in sedi in cui la diffusione linfonodale è particolarmente frequente (AIOM 2018b). Il trattamento chirurgico può essere associato alla RT e/o CT ed è stato dimostrato come l'impiego di un trattamento radio e chemioterapico neoadiuvante abbia effetti sulla sopravvivenza del paziente, nonostante l'aggiunta degli effetti collaterali che ne comportano (Kessler et al. 2007). Dunque il trattamento radioterapico può essere una scelta terapeutica associata al trattamento chirurgico e/o chemioterapico, ma può anche essere l'unico approccio terapeutico impiegato nel caso di lesioni precoci (Lo Muzio et al. 2011). Ancor meno è impiegata la RT “radicale”, a differenza di quanto avviene nell'OPSCC (Lo Muzio et al. 2011). La radioterapia è molto importante soprattutto come terapia adiuvante, al fine di indurre la necrosi di eventuali cellule neoplastiche residue per evitare e prevenire le recidive tumorali (Lo Muzio et al. 2011). Nel caso in cui il paziente presenti uno stadio molto avanzato di neoplasia, si impiega la radioterapia palliativa per migliorare la qualità della vita, per ridurre il dolore, i sintomi da compressione e/o infiltrazione (Lo Muzio et al. 2011).

Anche il trattamento chemioterapico può essere un trattamento neoadiuvante o adiuvante, quindi prima o dopo il trattamento chirurgico. La chemioterapia integrata è la somministrazione di radioterapia e chemioterapia in forma simultanea o alternata, al fine di potenziare gli effetti terapeutici delle singole metodiche, anche se questo aumenta la tossicità (Lo Muzio et al. 2011). L'impiego di RT-CT è sovente negli stadi avanzati di neoplasia (III e IV A-B), e nei ritrattamenti quando non è possibile effettuare l'intervento chirurgico (AIOM 2019). Anche nei casi in cui sia possibile effettuarlo, nella maggior parte dei casi è comunque poi richiesta RT associata o meno a CT (Lo Muzio et al. 2011).

Una nuova strategia terapeutica per l'OSCC può essere rappresentata dall'immunoterapia antineoplastica (Giannone et al. 2019). Tra questi citiamo il Cetuximab, un anticorpo monoclonale anti-EGFR che determina l'inibizione della cascata di trasduzione del segnale del recettore del fattore di crescita epidermico (eGFR) (Giannone et al. 2019). Sono diversi studi che stanno valutando la sua combinazione con la radioterapia e talvolta anche chemioterapia. Alcuni si stanno concentrando in particolare sui tumori dell'orofaringe in stadio avanzato (III e IV), in pazienti HPV+ dove il trattamento chirurgico non è più praticabile. I risultati non sembrano però così promettenti come inizialmente facevano sperare, specialmente in termini di sopravvivenza e riduzione degli effetti collaterali rispetto alla terapia standard con cisplatino e radioterapia (Petrelli et al. 2014; Nguyen-Tan et al. 2014; Mehanna et al. 2019). Nonostante ciò, quando la chirurgia e la RT-CT non sono più attuabili, l'utilizzo del Cetuximab in associazione alla radioterapia è raccomandato con una qualità dell'evidenza "A" e forza della raccomandazione "positiva forte" (AIOM 2018b).

OBIETTIVI

Analizzare l'andamento temporale dei principali indicatori epidemiologici di frequenza dei tumori del cavo orale (ICD-O C02-06) e orofaringe (ICD-O C01, 09-10), quali incidenza e mortalità della Regione Marche (RTM, dati 2010-2012).

Confrontare i dati (2010-2012) dei tumori del distretto testa-collo del Registro Tumori Marche (RTM), rispetto ai dati provenienti dai registri nazionali e del centro Italia.

MATERIALI E METODI

I dati di incidenza e di mortalità sono stati estratti a partire dal Registro Tumori della Regione Marche (RTM), che, raccogliendo e registrando tutti i tumori incidenti nella popolazione residente nel territorio regionale, consente di costituire e gestire nel tempo un archivio delle nuove diagnosi di neoplasie e garantisce allo stesso tempo che la registrazione dei dati sia rigorosa, continuativa e sistematica (Registro Tumori 2020a).

I flussi sanitari analizzati per la codifica comprendono:

- le Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), che sintetizzano, attraverso le diagnosi principali e secondarie, le informazioni sanitarie rilevanti relative a qualsiasi ricovero, sia effettuato in struttura privata che pubblica;
- archivi di anatomia, istologia e citologia patologica, che consentono, con maggior livello di accuratezza, di identificare la sede e la morfologia della neoplasia. Possono, inoltre, fornire informazioni prognostiche come il comportamento biologico e l'estensione del tumore o la presenza di specifiche mutazioni;
- le schede ISTAT di morte che consentono di rilevare eventuali tumori da includere nell'incidenza che potrebbero non essere stati inclusi nei flussi sopracitati;
- i certificati di invalidità e le esenzioni ticket, che, seppur considerate fonti secondarie, possono essere utilizzate a supporto della diagnosi (Registro Tumori 2020b; Ferretti, Giacomini, and AIRTUM 2008).

Per analizzare i principali indicatori epidemiologici dei tumori di testa-collo sono stati quindi estratti dal programma impiegato per la codifica del RTM, CR-TOOL, i tumori maligni incidenti nel periodo 2010-2012, sulla base del sistema di classificazione ICD-9 e ICD-O 3. La popolazione è stata quindi divisa in 18 classi di età Specifiche, ed è stato possibile calcolare diversi indicatori epidemiologici: il Tasso grezzo (TG) di incidenza e mortalità; il Tasso età specifico (TES) di incidenza e mortalità e il Tasso Standardizzato Diretto (TSD) di incidenza e mortalità, che consente di confrontare diverse popolazioni, tenendo conto della diversa composizione anagrafica. Ogni Tasso è stato calcolato separatamente per Maschi (M), Femmine (F) e per entrambi i generi (M+F). Il TSD è stato impiegato per confrontare la popolazione marchigiana con quella

italiana, del Centro-Italia e la popolazione standard Europea (anno 2013). Inoltre, è stato calcolato il Rapporto Standardizzato di Incidenza (SIR) con il relativo Intervallo di Confidenza al 95% (IC 95), che rappresenta un rapporto tra il numero di casi osservati e il numero di casi attesi e, quando l'intervallo è superiore a 1, indica un eccesso di casi rispetto al confronto.

I dati per il confronto nazionale sono resi disponibili dall'AIRTUM, che prende in considerazione esclusivamente i tumori della regione testa-collo, senza poi distinguere i tumori sulla base delle diverse sedi. Pertanto il confronto con i dati nazionali e europei è possibile solo per i tumori del testa-collo e non per i tumori del cavo orale e dell'orofaringe (identificati secondo la topografia ICD-O 3 come C01-C06 e C09-10), per cui è stato possibile effettuare solo un'analisi descrittiva dei principali indicatori epidemiologici (TG, TES e TSD di incidenza e mortalità per M, F e M+F). Pur non potendo confrontare i tumori del cavo orale e dell'orofaringe con i dati nazionali o europei, è stato tuttavia possibile effettuare dei confronti tra i TSD delle diverse Aree Vaste, per valutare se sia presente un'area in cui si registra una maggiore incidenza o mortalità rispetto alle altre o alla media regionale.

La tabulazione e la componente grafica dei risultati sono state effettuate mediante il software Microsoft Excel.

RISULTATI

4.1 Distretto testa-collo

Elaborando i dati provenienti dal RTM e nei 3 anni di Osservazione (2010-2012), si evidenziano per i tumori del distretto testa-collo (Registro Tumori Marche, Atlante, 2019):

- 722 nuovi casi (media di 240 casi/anno), che vede coinvolti 547 maschi (percentuale sul totale 75,8%) e 175 femmine (percentuale sul totale 24,2%) (Tabella 8).
- 256 casi nuovi decessi (media di 85 casi/anno) (Tabella 9). In particolare, dal 2010 al 2012 si osservano 188 decessi maschi (TSD di mortalità di 2,28/100.000) e 68 decessi femmine (TSD di mortalità di 1,39/100.000) (Tabella 8).

Indicatori	Maschi		Femmine	
	Incidenza	Mortalità	Incidenza	Mortalità
Numero Casi	547	188	175	68
Percentuale sul Totale	75,8%	73,4%	24,2%	26,6%
Età media	66,51	72,3	68,48	73,4
Età mediana	67	72	72	74,5
Tasso Grezzo	24,43	8,4	7,34	2,85
Tasso Standardizzato (TSD)	16,97	5,13	4,49	1,44
Errore Standard	0,76	0,39	0,38	0,2

Tabella 8. Incidenza e Mortalità Tumore Testa e Collo, distribuzione di genere, Regione Marche, Anni 2010-2020 (Registro Tumori Marche, Atlante, 2019)

Osservazioni				
	2010	2011	2012	2010-2012
Nuovi casi	228	252	242	722
Decessi	74	80	102	256

Tabella 9. Incidenza e Mortalità Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2020 (Registro Tumori Marche, Atlante, 2019)

Nel RTM e nel periodo di Osservazione 2010-2012, se osserviamo i maschi, si rileva per i tumori del testa-collo un TSD di incidenza di 16,97 casi su 100.000 maschi. Osservando singolarmente gli anni 2010, 2011 e 2012, il TSD di incidenza dei maschi

per i tumori del testa-collo (Grafico 1), mostra un TSD di incidenza di 22,28 per l'anno 2010, l'anno 2011 mostra un TSD di incidenza di 25,44 e l'anno 2012 mostra un TSD di incidenza di 24,53. Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di incidenza dei maschi tra il 2010, 2011 e il 2012.

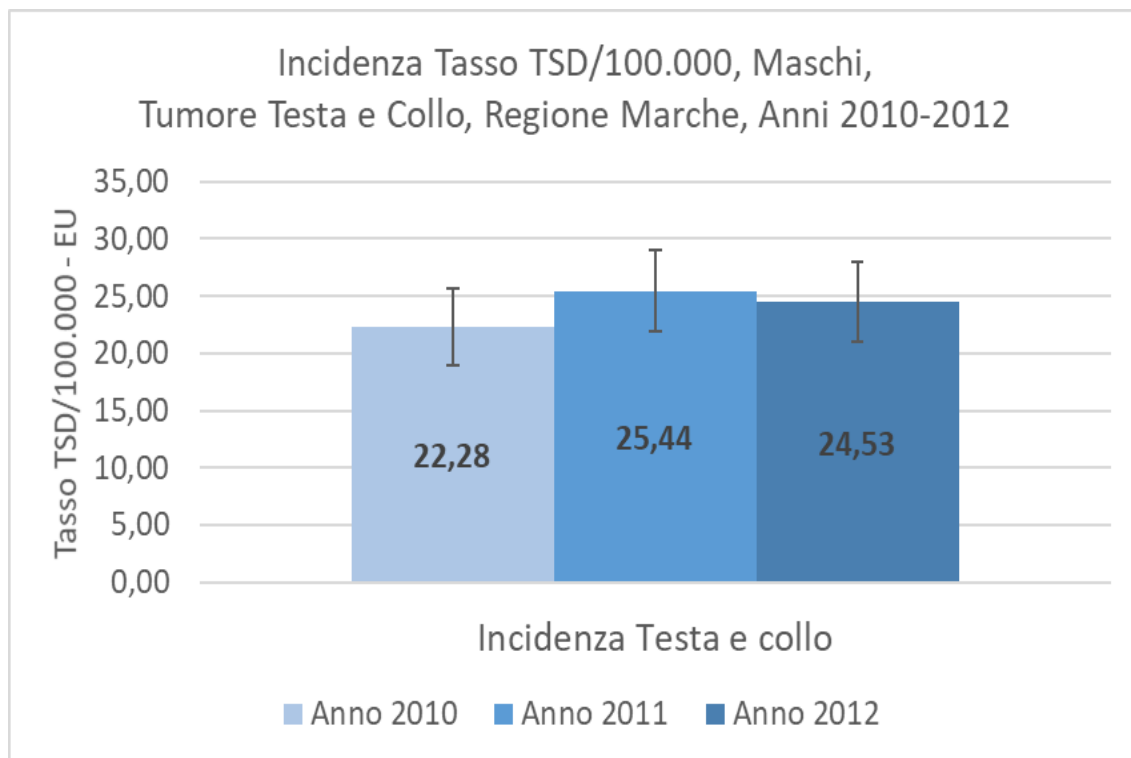


Grafico 1. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Se andiamo a valutare il TSD di mortalità dei maschi per i tumori del testa-collo, nel 2010 è di 7,08, nel 2011 di 7,64 e nel 2012 di 9,92 (Grafico 2). Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di mortalità dei maschi tra il 2010, 2011 e 2012.

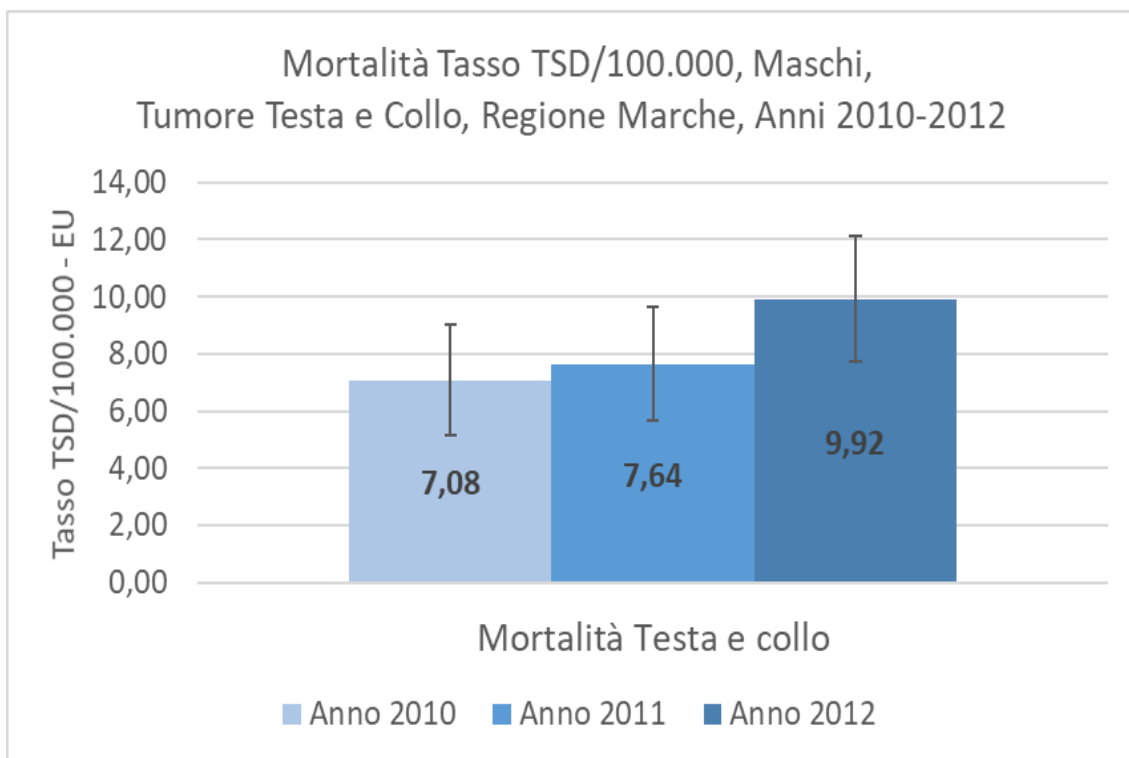


Grafico 2. Mortalità Tasso TSD/100.000, Maschi, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Nel RTM e nel periodo di Osservazione 2010-2012, se osserviamo il gruppo delle femmine, si rileva per i tumori del testa-collo un TSD di incidenza di 4,49 casi su 100.000 femmine. Osservando singolarmente gli anni 2010, 2011 e 2012, il TSD di incidenza delle femmine per i tumori del testa-collo (Grafico 3), mostra un TSD di incidenza di 6,26 per l'anno 2010, l'anno 2011 mostra un TSD di incidenza di 5,97 e l'anno 2012 mostra un TSD di incidenza di 6,35. Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di incidenza delle femmine tra il 2010, 2011 e il 2012.

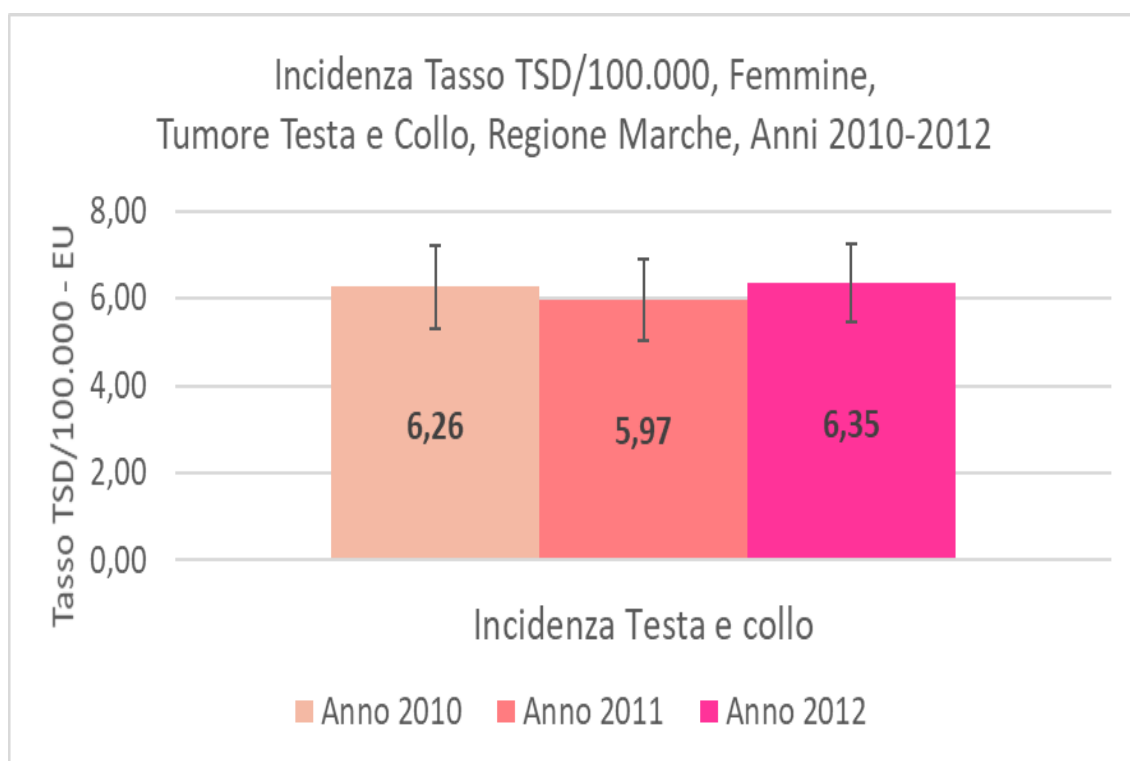


Grafico 3. Incidenza Tasso TSD/100.000, Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Se facciamo un confronto dei dati riportati del RTM tra il TSD di incidenza del testa-collo tra maschi e femmine dal 2012 al 2012, questo è rispettivamente di 4,49 e 16,97 (tabella 8). Se valutiamo ciascun anno singolarmente, possiamo affermare come vi sia sempre una differenza statisticamente significativa: per esempio, nel 2010 il limite inferiore del TSD di incidenza dei maschi è di 7,04 rispetto al limite superiore del TSD di incidenza delle femmine di 2,71.

Se andiamo a valutare il TSD di mortalità delle femmine per i tumori del testa-collo, nel 2010 è di 2,21, nel 2011 di 2,17 e nel 2012 di 2,16 (Grafico 4). Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di mortalità delle femmine tra il 2010, 2011 e 2012.

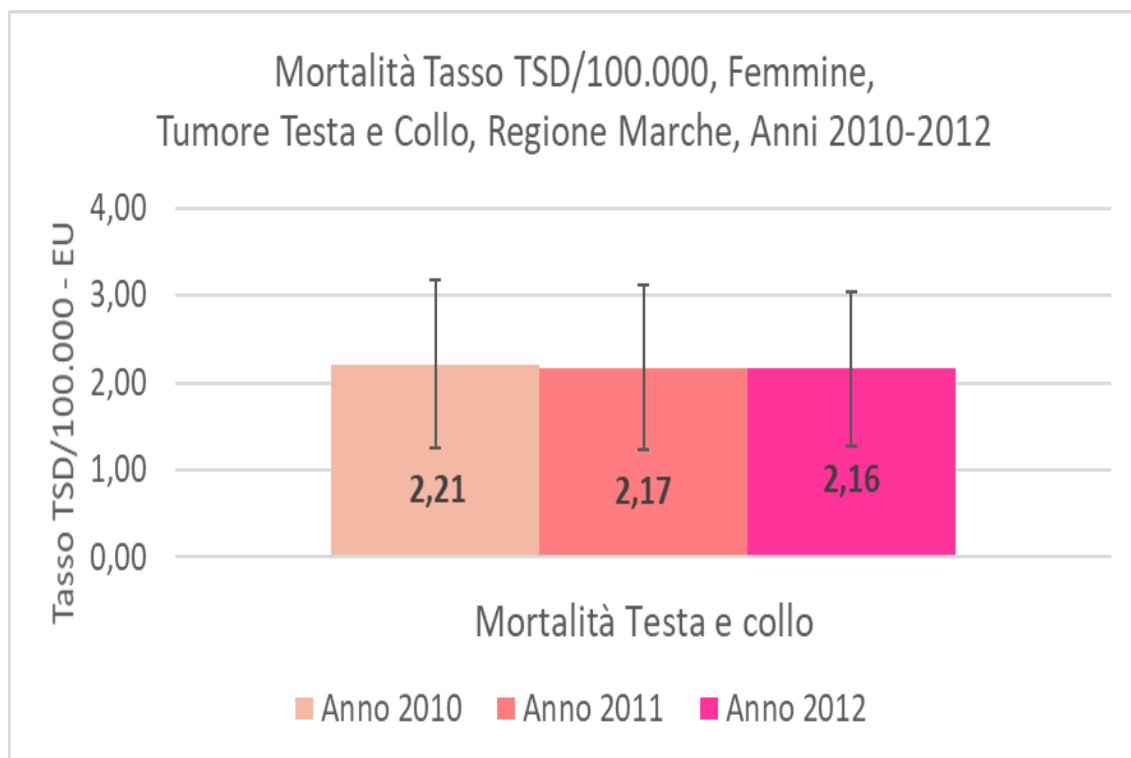


Grafico 4. Mortalità Tasso TSD/100.000, Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Se confrontiamo il TSD di mortalità tra i maschi e le femmine, si può rilevare una differenza statisticamente significativa tra i due in tutti e tre anni gli anni di osservazione: per esempio, nel 2010 il limite inferiore del TSD di mortalità maschi è di 5,16 rispetto al limite superiore del TSD di mortalità delle femmine che è di 3,17.

In merito al TSD di incidenza dei maschi + femmine, osservando i dati elaborati dal RTM per i singoli anni 2010, 2011 e 2012 (Grafico 5), ne risulta un TSD di incidenza di 13,44 per l'anno 2010, l'anno 2011 mostra un TSD di incidenza di 14,97 e l'anno 2012 mostra un TSD di incidenza di 14,73. Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di incidenza maschi + femmine tra il 2010, 2011 e il 2012.

Il TSD di mortalità dei maschi + femmine per i tumori del testa-collo, nel 2010 è di 4,24, nel 2011 di 4,63 e nel 2012 di 5,54 (Grafico 6). Non si evidenziano differenze statisticamente significative nel TSD di mortalità maschi + femmine tra il 2010, 2011 e 2012.

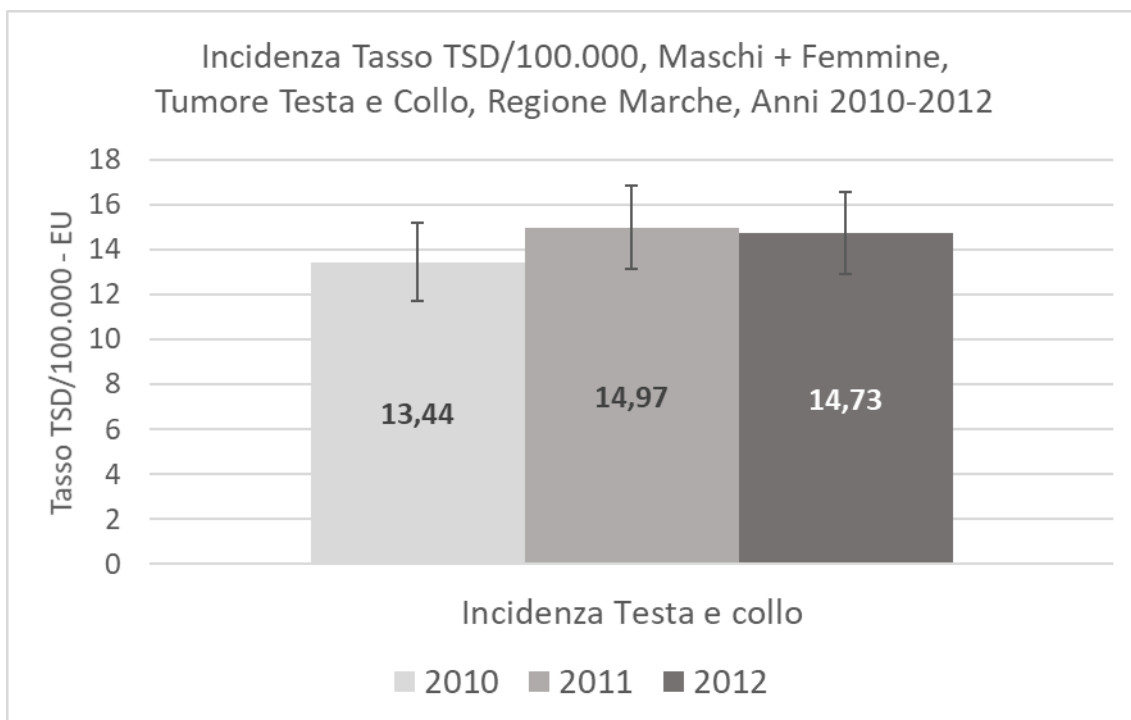


Grafico 5. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

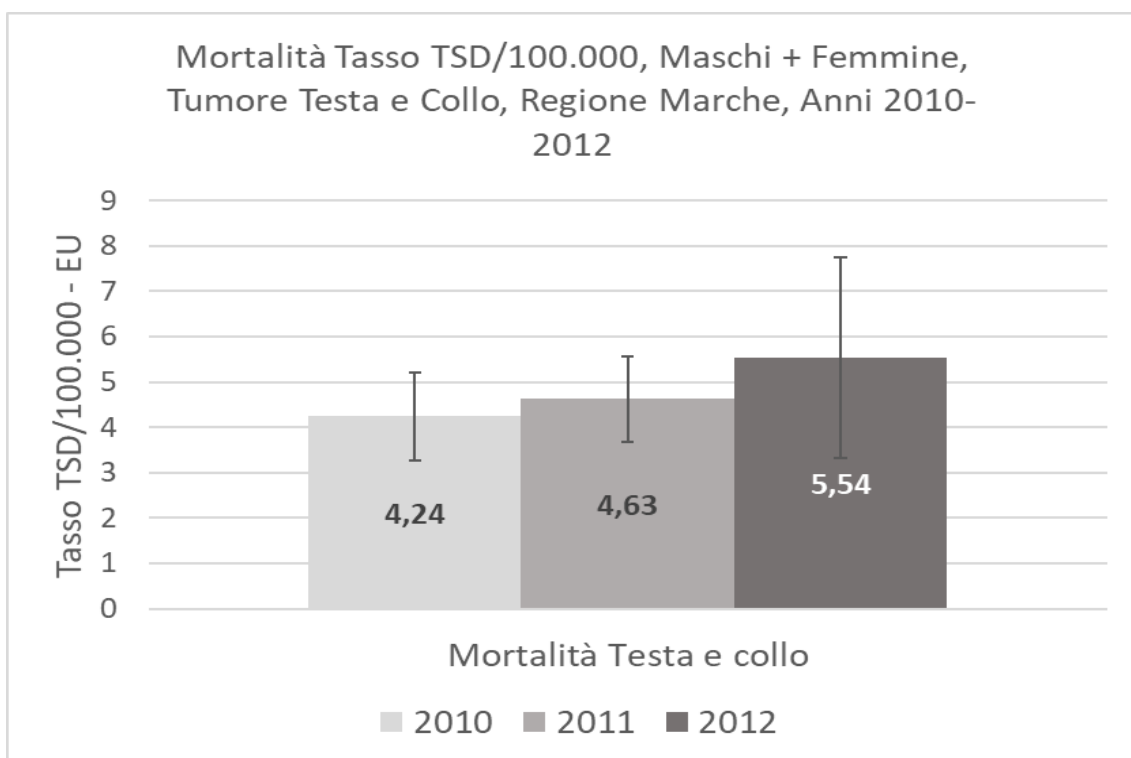


Grafico 6. Mortalità Tasso TSD/100.00, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Nella regione Marche il TSD di incidenza dei tumori del testa-collo maschi + femmine risulta essere di 10,3 casi ogni 100.000 abitanti. Nella comparazione con il dato medio del centro Italia (TSD di incidenza 15,4/100000), risulta un tasso inferiore di incidenza del tumore del testa-collo nella regione Marche, confermato anche nella comparazione con il dato medio dell'Italia (17,5/100000).

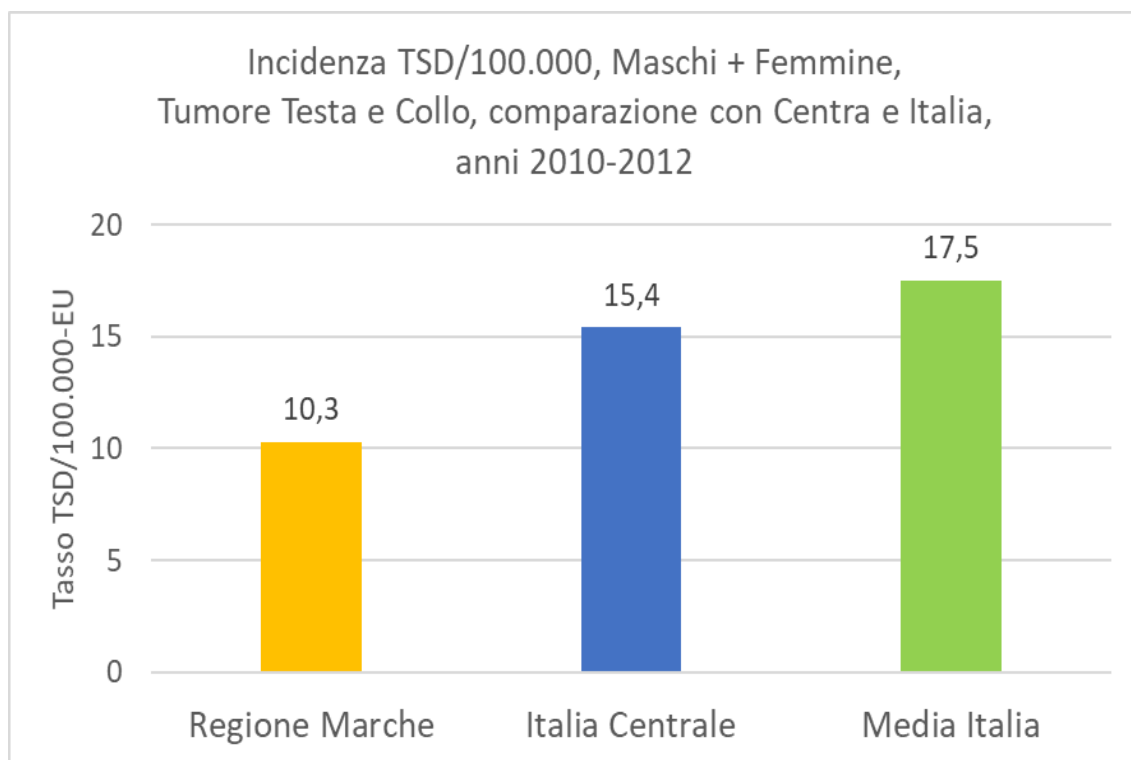


Grafico 7. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, comparazione con Centra e Italia, anni 2010-2012

Nel periodo di osservazione 2010-2012 nella regione Marche non si registrano nel territorio regionale delle zone con eccessi significativi di incidenza: il rapporto standardizzato di incidenza (SIR), risulta essere uniforme su tutto il territorio regionale nel periodo analizzato. Valori inferiori significativi di incidenza si sono registrati nella provincia di Fermo con 64 casi, SIR 0,77 e IC al 95% di 0,59 basso e 0,98 alto, ma non in maniera statisticamente significativa rispetto alle altre province (Grafico 8), (Registro Tumori Marche, Atlante, 2019).

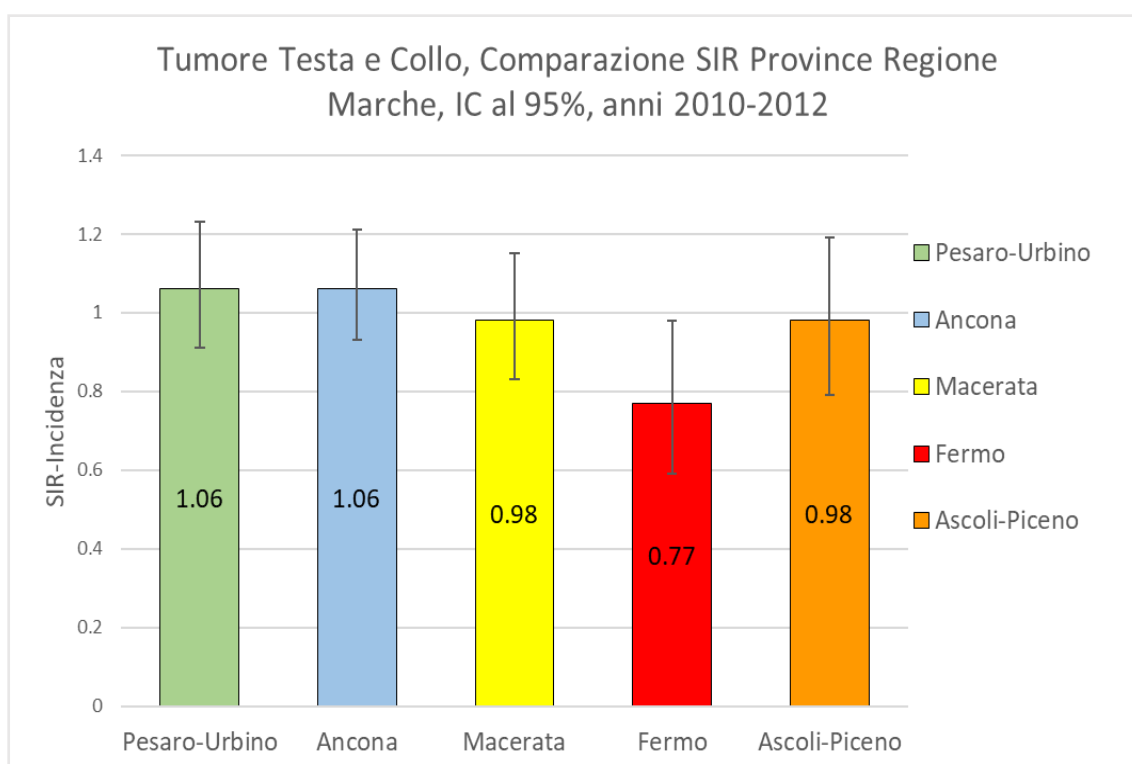


Grafico 8. Tumore Testa e Collo, Comparazione SIR Province Regione Marche, IC al 95%, anni 2010-2012 (c)

Suddividendo la popolazione in maschi e femmine e in 18 classi di età Specifiche (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 70-74, 75-79, 80-84, 85+ anni), il tasso di età e sesso specifici (TESS) di incidenza dei tumori testa-collo nel periodo di Osservazione 2010-2012 (grafico 9), mostra per:

- i maschi un andamento crescente in particolare dai 45 anni con picco massimo nella fascia di età 80-84 anni. Più specificatamente, nella classe di età 40-44 il TESS di

incidenza è di 6,04 mentre nella classe di età 45-49 è di 15,74; il picco massimo mostra un TESS incidenza di 82,86.

L'età media di incidenza è di 66,51 (mediana 67) (Registro Tumori Marche 2019);

- le femmine un andamento più irregolare al crescere dell'età. Rilevante è l'aumento del TESS di incidenza a partire dalla classe di età 50-54. Quest'ultima presenta un TESS incidenza di 10,53 rispetto a 5,08 della classe di età 45-49. A partire dalla classe di età 70-74 il TESS di incidenza è di 16,67 con un TESS di incidenza massimo di 25,46 rappresentato dalla fascia di età 85+.

L'età media di incidenza è di 68,48 (mediana 72) (Registro Tumori Marche 2019).

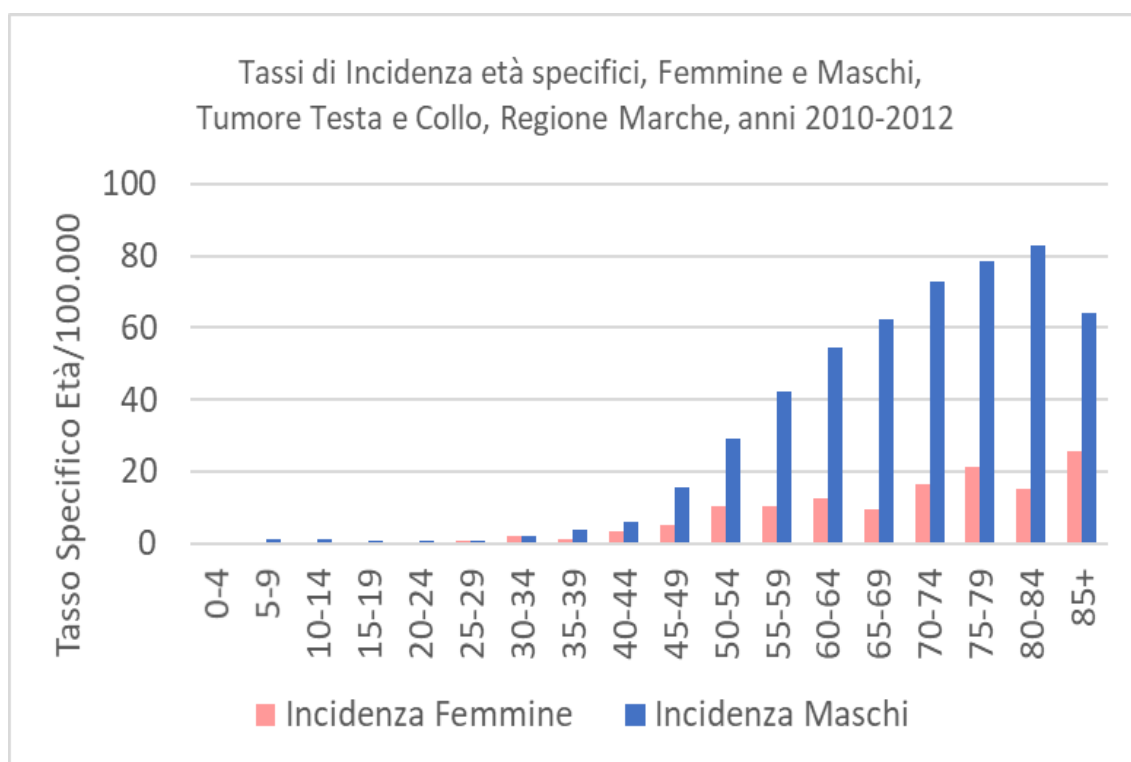


Grafico 9. Tassi di Incidenza età specifici, Femmine e Maschi, Tumore Testa e Collo, suddivisione in sottoclassi di età Specifiche, Regione Marche, anni 2010-2012

Facendo un confronto sul TESS, possiamo notare come nelle classi di età 25-29 e 30-34 il TESS di incidenza sia il medesimo tra maschi e femmine, rispettivamente 0,79 e 1,95. A partire dalla classe di età 35-39, il TESS di incidenza per i maschi è sempre superiore rispetto a quello delle femmine.

Utilizzando la precedente suddivisione della popolazione e utilizzando 18 classi di età Specifiche, il tasso di mortalità età specifici dei tumori testa-collo nel periodo di Osservazione 2010-2012 (grafico 10), mostra per:

- i maschi, un TESS di mortalità a partire dalla classe di età 35-39 con un tasso di 1,13 che rimane stabile fino a 50-54 anni. Dalla classe di età 55-59 si apprezza un incremento notevole del TESS di mortalità che balza a 11,4; tasso crescente per le successive classi di età che raggiunge il picco di 54,51 nella classe di età 85+.

L'età media di incidenza è di 66,51 (mediana 67) (Registro Tumori Marche 2019);

- le femmine, un TESS di mortalità a partire dalla classe di età 40-44 con un tasso di 1,1. I picchi del TESS di mortalità possono essere riassunti nelle seguenti classi di età: 60-64 (6,85), 70-74 (7,25), 80-84 (10,35) e 85+ (16,37); quest'ultima rappresentante il picco massimo.

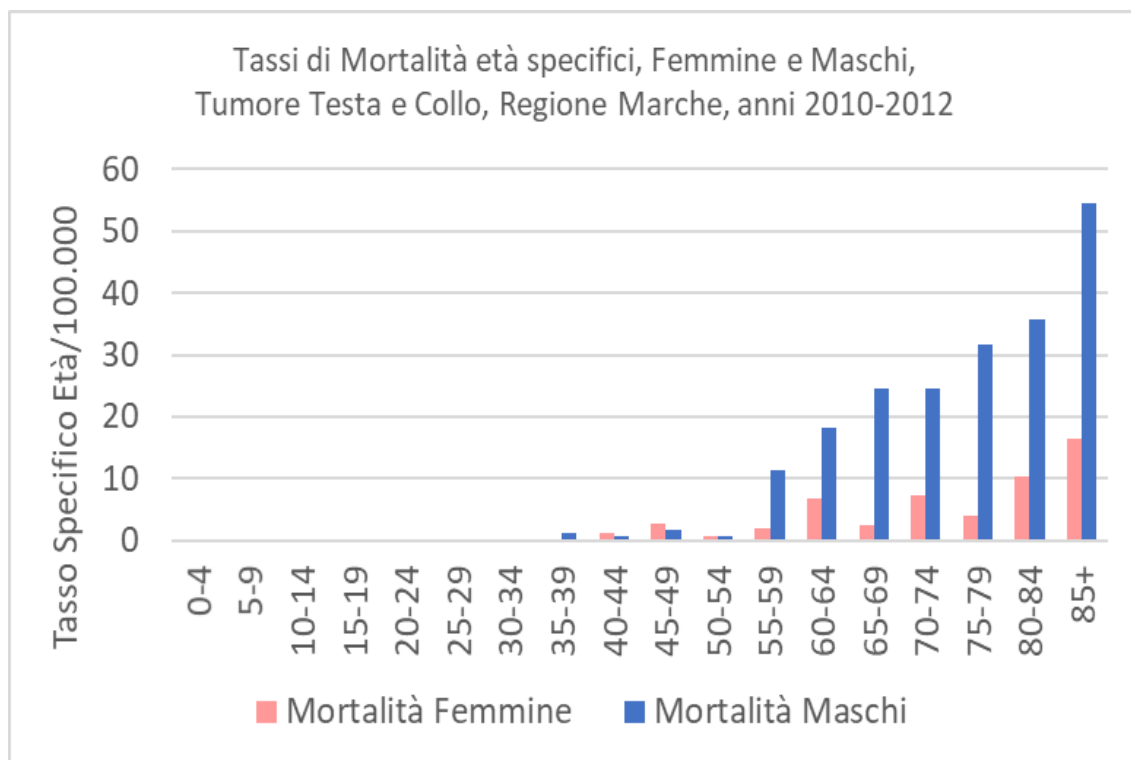


Grafico 10. Tassi di Mortalità età Specifici, Femmine e Maschi, Tumore Testa e Collo, suddivisione in sottoclassi di età Specifiche, Regione Marche, anni 2010-2012

Se facessimo un confronto tra il TESS di mortalità dei maschi rispetto alle femmine, possiamo notare come fino alla classe di età 50-54 siano sovrapponibili, mentre dalla

classe di età 55-59 il tasso di mortalità dei maschi è costantemente superiore a quello delle femmine.

4.2 Comparazione sedi

Analizziamo il TSD di incidenza dei tumori della lingua (ICD-O C02), del cavo orale (ICD-O C03-06), dell'orofaringe (ICD-O C01, 09-10), del testa-collo (ICD-O C00-14, 30-32, escluso 73 rappresentante la tiroide), nel gruppo femmine e maschi; dati provenienti dal RTM e nel periodo di Osservazione 2010-2012.

Come possiamo osservare dal grafico 11, il TSD di incidenza per:

- i maschi, vede per la lingua un tasso di 2,04 (intervallo di confidenza IC al 95% di 1,45 basso e 2,63 alto), per il cavo orale 2,42 (IC 95% 1,79-3,05), per l'orofaringe di 1,74 (IC 95% 1,19-2,29), e per il testa-collo 24,09 (IC 95% 22,07-26,11);
- le femmine, mostra per la lingua un tasso di 1,03 (IC 95% di 0,89-1,71 alto), per il cavo orale 1,18 (IC 95% 0,77-1,59), per l'orofaringe di 0,62 (IC 95% 0,31-0,93), e per il testa-collo 6,19 (IC 95% 5,25-7,13).

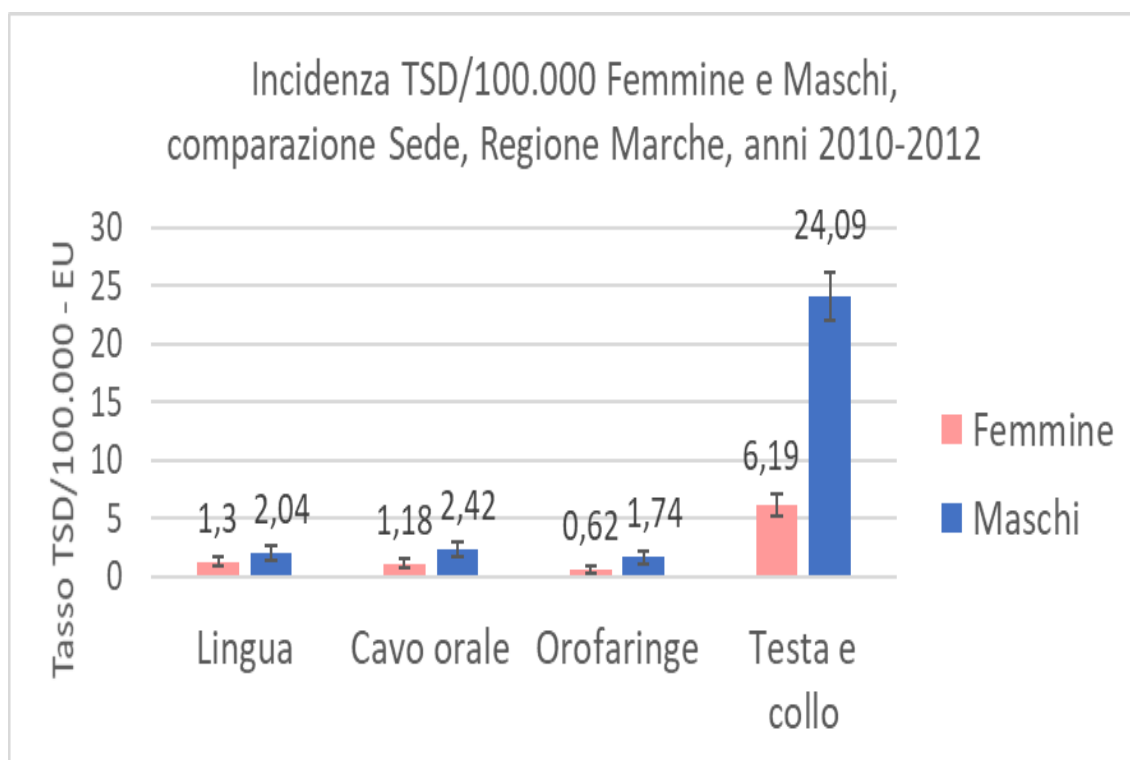


Grafico 11. Incidenza TSD/100.000 Femmine e Maschi, comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Si evidenzia una differenza statisticamente significativa per il TSD di incidenza tra le femmine e i maschi per la sede del cavo orale, orofaringe e in particolare per il testa-collo che porta ad avere come risultato della differenza tra il TSD di incidenza inferiore dei maschi (22,07) rispetto al TSD di incidenza superiore delle femmine (7,13), il valore di 14,94. Il TSD di incidenza tra femmine e maschi per la sede della lingua non evidenzia una differenza statisticamente significativa.

Passando all'indicatore epidemiologico mortalità (grafico 12), il TSD di mortalità per:

- i maschi, vede per la lingua un tasso di 0,87 (IC al 95% 0,48-1,26), per il cavo orale 0,56 (IC 95% 0,25-0,87), per l'orofaringe di 0,81 (IC 95% 0,44-1,18), e per il testa-collo 8,22 (IC 95% 7,04-9,40);
- le femmine, mostra per la lingua un tasso di 0,53 (IC al 95% 0,26-0,80), per il cavo orale 0,59 (IC 95% 0,32-0,86), per l'orofaringe di 0,17 (IC 95% 0,01-0,33), e per il testa-collo 2,18 (IC 95% 1,65-2,71).

Si rileva una differenza statisticamente significativa per il TSD di mortalità tra le femmine e i maschi per la sede dell'orofaringe e del testa-collo. Invece, non vi è differenza statisticamente significativa per il TSD di mortalità tra femmine e maschi per la sede della lingua e del cavo orale.

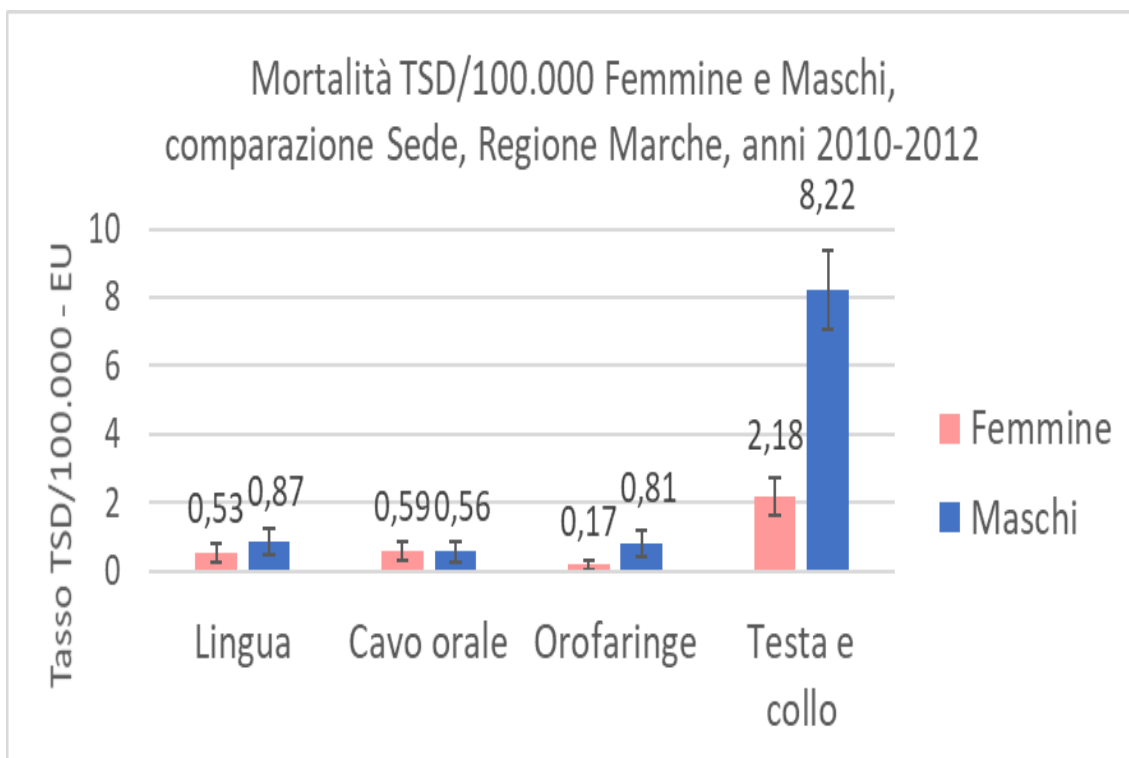


Grafico 12. Mortalità TSD/100.000 Femmine e Maschi, comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

I grafici successivi (grafico 13 e 14), mettono in evidenza i TESS di incidenza per il tumore della lingua, del cavo orale e dell'orofaringe (escludendo i tumori del testa-collo); dati provenienti dal RTM e nel periodo di Osservazione 2010-2012. Possiamo quindi individuare che:

- nei maschi (grafico 13), se sommiamo tutti i TESS di incidenza per ciascuna sede, il tumore del cavo orale è il più rappresentativo, segue la sede della lingua e infine l'orofaringe. Nella classe di età 80-84 abbiamo il TESS di incidenza più elevato per il tumore del cavo orale (12,86) e per il tumore della lingua (8,57). Il tumore dell'orofaringe mostra il TESS più elevato (6,36) nella classe di età 75-79, mentre il medesimo tasso si riduce notevolmente nella classe di età 80-84 (1,43) e 85+ (1,95)

La sede della lingua nella classe di età 85+ presenta il TESS di incidenza di 3,89 che risulta il doppio se comparato a quello del cavo orale e orofaringe entrambi di 1,95 quindi piuttosto ridotti.

Se osserviamo il cavo orale, possiamo notare come il TESS di incidenza nella classe di età 45-49, 55-59 e 80-84 rappresenta più del 50% del TESS di incidenza se consideriamo le tre sedi insieme.

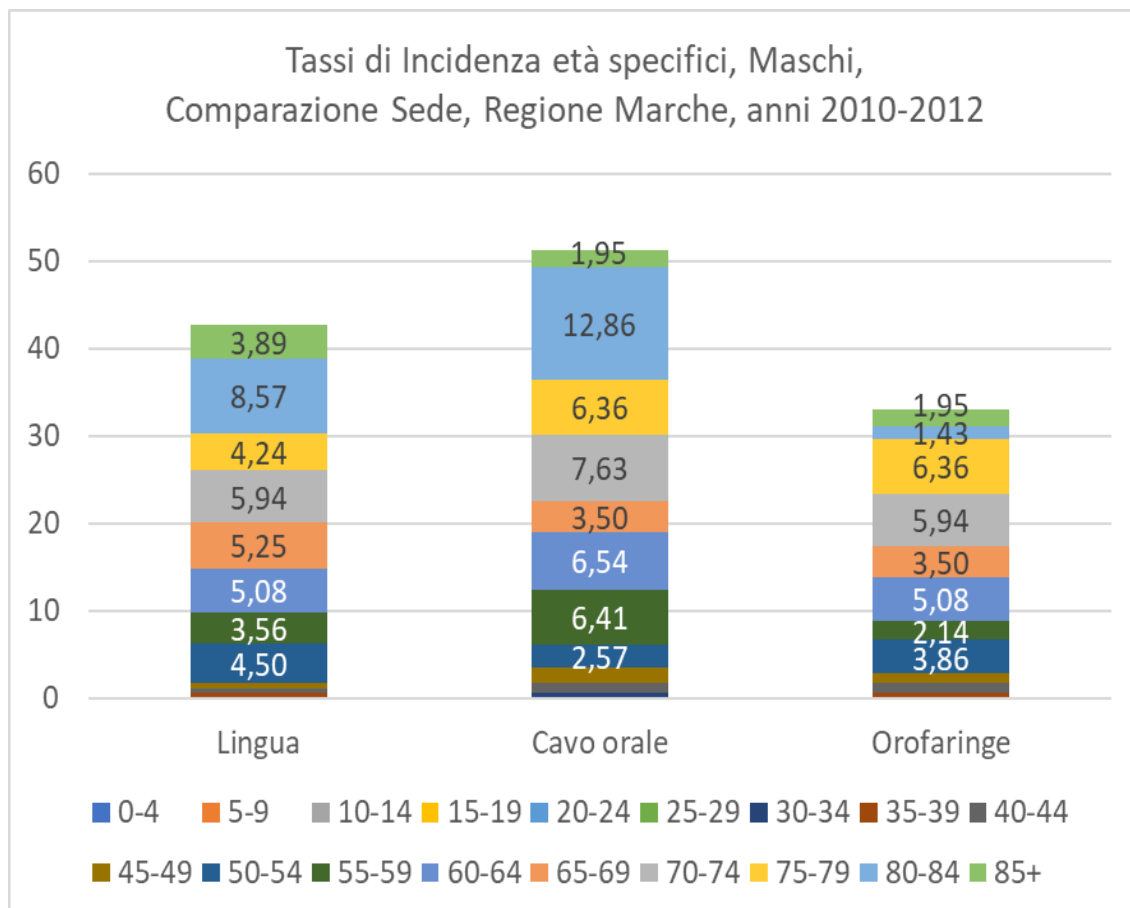


Grafico 13. Tassi di Incidenza età specifici, Maschi, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012 (TESS di incidenza $\leq 1,70$ non presentano l' "etichetta dati")

- nelle femmine (grafico 14), se sommiamo tutti i TESS di incidenza per ciascuna sede, il tumore della lingua è il più rappresentativo, segue la sede del cavo orale e infine l'orofaringe. Inoltre, il tumore della lingua, a partire dalla classe di età 75-79 è la sede maggiormente rappresentativa rispetto al cavo orale e orofaringe e, nella classe di età 85+ mostra il TESS di incidenza più alto (8,18).

Il tumore del cavo orale mostra il TESS di incidenza maggiore nella classe di età 85+ (4,55). Il tumore all'orofaringe mostra il TESS di incidenza più elevato nella classe di età 50-54 (3,71), mentre nelle classi di età successive tende a ridursi fino a non essere più presente a partire dalla classe di età 75-79.

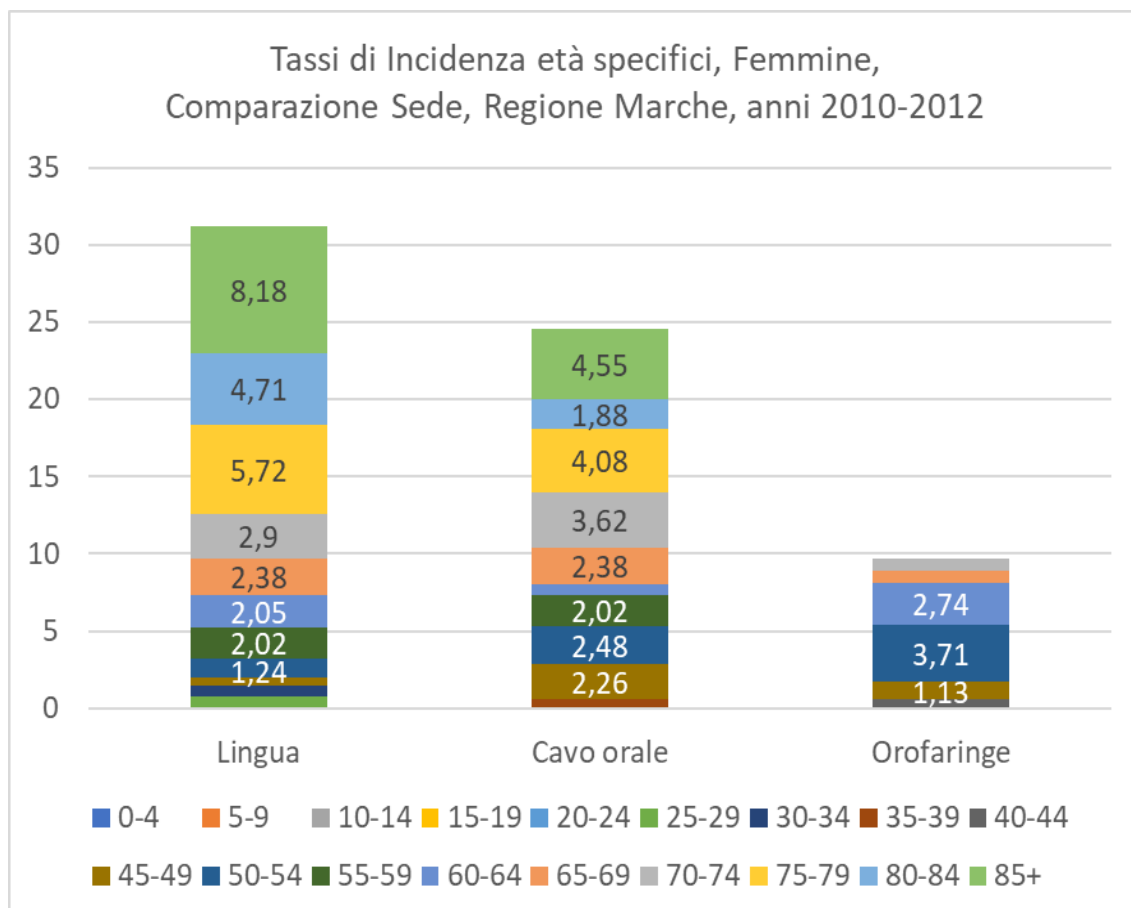


Grafico 14. Tassi di Incidenza età specifici, Femmine, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012 (TESS di incidenza ≤ 1 non presentano l' "etichetta dati")

Comparando i TESS di incidenza dei maschi e delle femmine possiamo notare come per:

- la lingua, i maschi e le femmine abbiano un valore di TESS di incidenza simile (8,57 per i maschi e 8,18 per le femmine), nonostante la classe di età a cui si fa riferimento sia per i maschi 80-84 mentre per le femmine 85+:
- il cavo orale, i maschi e le femmine presentino un TESS di incidenza simile (3,50 per i maschi e 3,62 per le femmine), nonostante la classe di età a cui si fa riferimento sia per i maschi 65-69, mentre per le femmine 70-74:
- la lingua e il cavo orale il picco del TESS di incidenza sia rispettivamente per i maschi nella classe di età 80-84 anni mentre per le femmine a 85+.
- l'orofaringe, non si possano fare analogie come le precedenti fra maschi e femmine. Infatti, il TESS di incidenza massimo nelle femmine è a 50-54 anni (3,71), mentre per i maschi a 75-79 (6,36), con una notevole differenza tra i due tassi.

I grafici successivi (grafico 15 e 16), mettono in evidenza i TESS di mortalità per il tumore della lingua, del cavo orale e dell'orofaringe (dati provenienti dal RTM e nel periodo di Osservazione 2010-2012). Possiamo quindi osservare che:

- nei maschi (grafico 15), se sommiamo tutti i TESS di mortalità per ciascuna sede, il tumore della lingua è il più rappresentativo, seguito dall'orofaringe e infine dal cavo orale. Nella classe di età 85+, si osserva il TESS di mortalità più elevato per il tumore della lingua (7,79) e del cavo orale (3,89). Il tumore dell'orofaringe mostra il TESS di mortalità più elevato (5,71) nella classe di età 80-84, tasso che osserviamo anche per la lingua nella medesima classe di età. Il tumore dell'orofaringe nella classe di età 70-79 ha un TESS di mortalità di 6,57 che risulta essere superiore sia alla lingua (5,72) che al cavo orale (4,45).

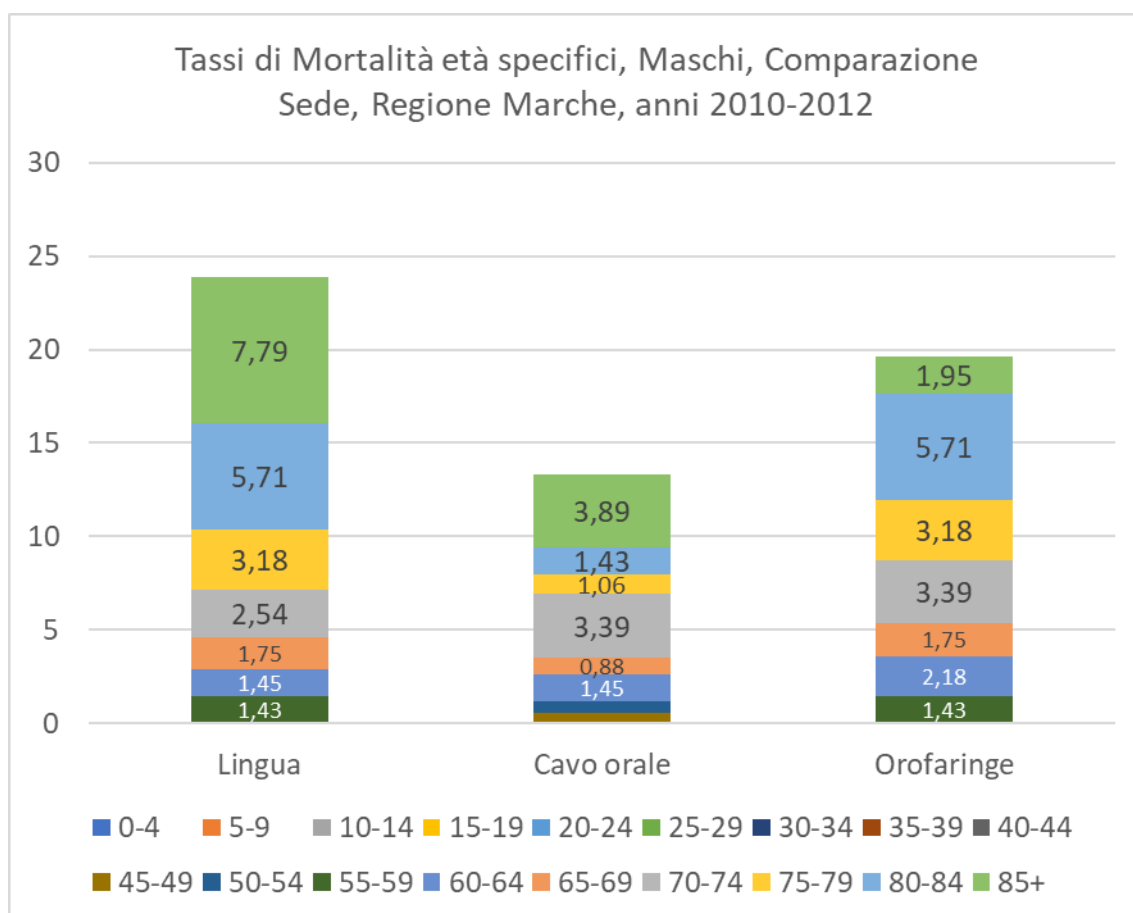


Grafico 15. Tassi di Mortalità età specifici, Maschi, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012 (TESS di incidenza $\leq 0,64$ non presentano l' "etichetta dati")

- per le femmine (grafico 16), se sommiamo tutti i TESS di mortalità per ciascuna sede, il tumore del cavo orale è il più rappresentativo, seguito dalla lingua e infine dall'orofaringe; quest'ultima minimamente rappresentata se confrontata con le altre due sedi. Nel cavo orale, la classe di età 80-84 rappresenta il picco del TESS di mortalità (4,71) a cui segue la classe di età 85+ (3,64); queste due classi sono particolarmente rappresentative nel cavo orale. Nell'orofaringe il TESS di mortalità più elevato è nella classe di età 85+, tasso comunque molto ridotto (1,82). Per la lingua è da notare che il TESS di mortalità più elevato è nella classe di età 60-64 con un tasso di 3,42 a cui segue la classe di età 85+ con un tasso di 2,73.

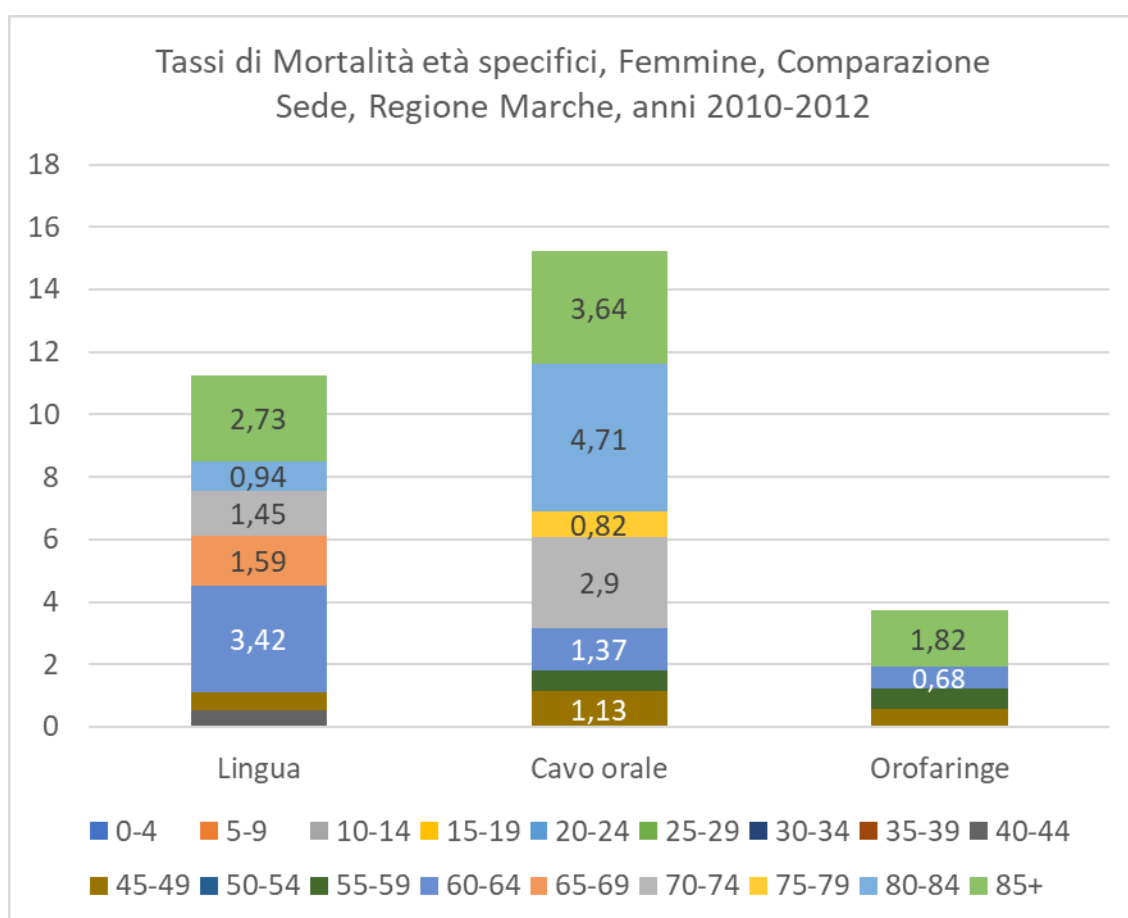


Grafico 16. Tassi di Mortalità età specifici, Femmine, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012 (TESS di incidenza $\leq 0,64$ non presentano l' "etichetta dati")

Confrontando i TESS di mortalità dei maschi e delle femmine possiamo notare come per:

- la lingua, la somma dei TESS di mortalità dei maschi sia doppia rispetto alle femmine e che le classi di età con il maggiore TESS di mortalità sia per maschi quella 85+ (7,79), mentre per le femmine quella 60-64 (3,42);
- il cavo orale, la somma dei TESS di mortalità dei maschi e delle femmine sia comparabile, sebbene nei maschi le classi di età più interessate siano la 70-74 (3,39) e quella dei 85+ (3,89), mentre per le femmine la classe di età 80-84 (4,71) e 85+ (3,64):
- l'orofaringe, vi è un rapporto di 4:1 tra la somma dei TESS di mortalità dei maschi e quella delle femmine. Nelle femmine il TESS di mortalità massimo è nella classe di età 85+ e rappresentata da un tasso molto ridotto di 1,82, mentre nei maschi, la classi di età maggiormente rappresentate sono la 70-74 (3,39), 75-79 (3,18) e la 85+ (5,71). Nella classe di età 85+ maschi e femmine hanno il TESS di mortalità sovrapponibili: rispettivamente 1,95 e 1,82.

DISCUSSIONE

Il confronto dei dati, come accennato nel paragrafo del capitolo 1 “Carcinoma orale e orofaringeo (istotipi e epidemiologia)”, trova diversi ostacoli dovuti ai diversi sistemi di classificazione che molto spesso includono sedi topografiche differenti.

In riferimento al testa-collo (ICD-O C00-14, 30-32), i dati pubblici nazionali dell’AIRTUM quando descrivono il distretto testa-collo, non riportano i dati del TSD di incidenza/mortalità oppure, quando vengono riportati, fanno riferimento alle alte vie aerodigestive (ICD-O C01-6, 9-14, 32), che escludono rispetto al testa-collo i tumori delle ghiandole salivari, dei seni nasali e paranasali. Nemmeno il database GLOBOCAN (WHO-IARC), può essere dirimente poiché non rende disponibile in modo pubblico i dati ICD-O C14 (“altre e mal definite sedi del labbro, del cavo orale e della faringe”) e C30-31 (rispettivamente, “cavità nasale e orecchio medio”, “seni paranasali”), necessari per fare un confronto con i dati elaborati dal RTM per il distretto testa-collo. Facendo una ricerca su Pubmed, emerge come sia difficile trovare studi epidemiologici con rappresentate per i tumori del testa-collo esattamente le sedi topografiche ICD-O C00-14, 30-32. Alcuni studi, anche recenti, non inseriscono C30-C31 nei tumori del testa-collo (Argirion et al. 2019), mentre altri studi inseriscono anche C41, C42, C44 oltre a C73 (Tataru et al. 2017), per cui non possono essere utilizzati per fare dei confronti attendibili.

Il database SEER inserisce per i tumori del testa-collo le medesime sedi ICD-O del RTM. Dai dati elaborati a partire dal database SEER, gli autori di uno studio epidemiologico (Mourad et al. 2017), valutano il trend negli Stati Uniti dei tumori del testa-collo dal 2002 al 2012. Negli Stati Uniti emerge che i maschi rappresentano il 70,3% dei nuovi casi, rispetto al 75,8% dei nuovi casi maschi registrati dal RTM (tabella 8). Quest’ultima percentuale di nuovi casi la possiamo comparare con il numero previsto di nuovi casi dall’AIOM nel 2019 (AIOM 2019), dove sono attesi 9300 nuovi casi (7000 maschi e 2300 femmine); facendo la proporzione otteniamo per i maschi una percentuale di nuovi casi maschi pari a 75,25%. Questo ci indica come la situazione dei nuovi casi del tumore testa-collo nella regione Marche sia sovrapponibile al resto

d'Italia che vede circa i $\frac{3}{4}$ dei nuovi casi maschi e $\frac{1}{4}$ dei nuovi casi femmine; dato che risulta comparabile con la popolazione statunitense (dati forniti dal SEER).

Tornando allo studio di Mourad, il TSD incidenza dei maschi per il tumore del testa-collo nella popolazione statunitense negli anni 2010-2012 risulta comparabile con quello delle Marche (RTM) che negli anni 2010-2012 mostra un tasso rispettivamente di 22,28, 25,44 e 24,53. Se facciamo il confronto del TSD di incidenza del tumore del testa-collo per le femmine e nel medesimo periodo di osservazione, dai dati forniti dai due registri (RTM e SEER), ne risulta per la popolazione marchigiana un TSD di incidenza inferiore (6,19), rispetto a quello statunitense (9,12).

Lo studio non approfondisce il TSD di mortalità per il tumore testa-collo per cui non possiamo fare ulteriori analisi in merito, così come non ci è possibile fare un confronto del TSD di mortalità riportato dal RTM rispetto a dati su scala globale (WHO-IARC) o nazionale (pool AIRTUM), a causa del fatto che i dati di cui disponiamo non sono omogenei.

Come afferma il report dell'AIOM (AIOM 2018) sui numeri del cancro in Italia, il tumore del testa-collo mostra un trend stabile, aspetto che invece per il TSD di mortalità nei maschi (RTM, anno 2010-2012), sembra mostrare un trend in aumento sebbene il periodo di osservazione di tre anni sia insufficiente per fare questa ipotesi, oltre al fatto che negli anni 2010-2012 non vi è una differenza statisticamente significativa (grafico 2).

Facendo riferimento alle specifiche sedi del distretto testa-collo riportate nel capitolo dei risultati al paragrafo 4.2, dobbiamo tenere presente che anche in questo contesto, appare complicato confrontare i dati per la sede della lingua (ICD-O C02, esclusa C01: base lingua), così come riportato dal RTM poiché nei database più importanti è spesso riportata all'interno del cavo orale (ICD-O C02-C06). Talvolta, come nel database GLOBOCAN (WHO-IARC), al cavo orale è inserita anche la sede del labbro (ICD-O C00) e la base lingua (ICD-O C01); quest'ultima sede nel RTM è inserita nell'orofaringe date le evidenze sempre più validate per cui eziopatogenesi, trattamento e prognosi sono ascrivibili ai tumori dell'orofaringe (Chi et al. 2015). Quindi anche per l'orofaringe è difficile fare dei confronti poiché i dati molto spesso (per esempio nel GLOBOCAN), non comprendono ICD-O C01, ma solamente ICD-O C09-C10.

Disponiamo di uno studio pubblicato nel 2015 che riporta i TSD di incidenza nel 2012 (Shield et al. 2017), dei tumori di nostro interesse (orofaringe e cavità orale) suddivisi per genere (maschi o femmine) e relativa nazione che rispettano la classificazione ICD-O discussa nel capitolo 1.

Dai dati elaborati, a livello mondiale emerge nel 2012 per il cavo orale (ICD-O C02-C06, esclusa la base lingua ICD-O C01), un TSD di incidenza Maschi + Femmine di 2,7 e più specificatamente per i maschi di 3,7 mentre per le femmine di 1,8 (Shield et al. 2017). Questi tassi riferiti su scala globale risultano superiori se confrontati col RTM dove negli anni 2010-2012 il TSD di incidenza Maschi + Femmine è di 1,76 e più specificatamente per i maschi di 2,42 mentre per le femmine di 1,18; questi dati del RTM però non tengono conto di ICD-C02 (“altre parti e parti non specificate della lingua), ma solamente di ICD-O C03-C06.

Lo studio di Shield mostra diversi range di TSD di incidenza rappresentati attraverso una scala colori e all'interno di una mappa geografica. In questo caso, la scelta di rappresentare un range di TSD di incidenza estremamente ampio (tra 2,3 e 12,3), rende difficile fare distinzioni del TSD di incidenza tra le varie nazioni. Possiamo solamente riportare che il TSD di incidenza dei maschi in tutti i paesi industrializzati (compresa quindi l'Italia), e in diversi paesi in via di sviluppo (Brasile, India, Bangladesh, Papua Nuova Guinea), è compreso tra 2,3 e 12,3.

Nel RTM (anni 2010-2012), il TSD di incidenza delle femmine per la sede C03-C06 è di 1,18 dato che se comprendente la sede C02 possiamo farlo ragionevolmente rientrare nel range 1,3-2,3 (Shield et al. 2017). Se confrontiamo il range di TSD di incidenza tra 1,3 e 2,3 possiamo notare come assieme all'Italia vi rientrino anche molti paesi industrializzati dell'Europa (ad esclusione di Ungheria, Danimarca e Islanda con TSD di incidenza tra 2,3 e 12,3), l'America settentrionale e l'Australia (Shield et al. 2017).

Se osserviamo il tumore dell'orofaringe (ICD-O C01, C09-C10) nel mondo, nel 2012 il TSD di incidenza Maschi + Femmine è di 1,4 e più specificatamente per i maschi di 2,3 mentre per le femmine di 0,5 (Shield et al. 2017). Questi tassi riferiti su scala globale risultano differenti dai dati elaborati del RTM dove negli anni 2010-2012 il TSD di incidenza Maschi + Femmine è di 1,13 e più specificatamente per i maschi di 1,74 mentre per le femmine di 0,62. Possiamo quindi notare come rispetto al resto del mondo, i maschi nelle Marche abbiamo un TSD di incidenza del tumore dell'orofaringe

inferiore, mentre le femmine un TSD di incidenza leggermente superiore. Se compariamo il TSD di incidenza del tumore dell'orofaringe nei maschi e nella regione Marche (dati RTM), rispetto ad altre nazioni, appare evidente come l'Italia rientri nel range 1,3-2,3 mentre altre nazioni Europee come Spagna, Francia, Germania, Inghilterra e oltreoceano come Stati Uniti, Canada, Australia, Brasile, mostrano tassi di incidenza superiori poichè compresi tra 2,3 e 12,3 (Shield et al. 2017).

Se facciamo lo stesso confronto appena fatto, ma con le femmine, l'Italia rientra con il TSD di incidenza dell'orofaringe nel range 0,4-0,9 mentre altri paesi come l'America settentrionale, Brasile, Inghilterra, Svezia, Norvegia mostrano un TSD di incidenza superiore poichè all'interno del range 0,9-1,3; addirittura Francia e Germania mostrano un TSD di incidenza dell'orofaringe per le femmine tra 2,3 e 12,3. Possiamo quindi affermare come per le femmine marchigiane (RTM, anno 2010-2012), il tumore dell'orofaringe abbia un TSD di incidenza vicino alla media globale e inferiore a numerosi paesi maggiormente industrializzati.

Un altro aspetto interessante per il tumore dell'orofaringe è dimostrato dallo studio di Mourad, già citato per il confronto dei tumori del testa-collo. Se facciamo riferimento alla sede dell'orofaringe negli Stati Uniti (registro SEER), si evidenzia un aumento del TSD di incidenza dal 2002 al 2012 del 2,5%. Si tratta di un lieve aumento che emergerebbe anche dal RTM nel periodo di Osservazione 2010-2012 (nel 2010 1,00, nel 2011 1,18 e nel 2012 1,22), sebbene, siano necessari almeno 5 anni di osservazione per poter stabilire una percentuale affidabile. Le motivazioni di questo aumento che si verifica anche in altri paesi occidentali (Jacobi et al. 2018), è ascrivibile all'aumento dei casi di OP-SCCs HPV+.

CONCLUSIONE

Nonostante i dati a disposizione del RTM mostrino un quadro aggiornato al 2010-2012, avere un RTM risulta fondamentale per conoscere i bisogni di salute della popolazione delle Marche e intervenire con una programmazione sanitaria adeguata.

Come riportato da uno studio italiano (Leuci et al. 2019), in un campione di 600 pazienti di età compresa tra 41 e 82 anni, sottoposti a un questionario con domande semplici riguardanti il tumore del cavo orale, solamente il 7,6% è a conoscenza dell'esistenza del carcinoma orale. Inoltre, solamente il 6,5% è a conoscenza dei suoi specifici fattori di rischio. Considerando che il 58% dei partecipanti al questionario esegue visite annuali dal proprio dentista, ma che lo 0% del campione non sapeva durante la visita di essersi sottoposto a una visita delle mucose del cavo orale, un questionario che valuti il livello di conoscenza, comportamenti e attitudini dei medici di base e degli odontoiatri in merito alle lesioni del cavo orale è importante per diverse ragioni. Infatti, solo se il carcinoma orale è diagnosticato in fase precoce, la sopravvivenza a 5 anni raggiunge circa l'80-90% con una migliore qualità di vita residua, altrimenti invalidante (Coviello et al. 2017). Un ruolo capitale è quindi rivestito, in particolar modo, dal medico di base e dall'odontoiatra che possono divulgare ai pazienti informazioni esatte, esercitare tecniche di counseling per diminuire o cessare i maggiori fattori di rischio per il cancro orale ed eseguire procedure di screening atte alla diagnosi precoce.

Per ridurre il numero di nuovi casi dei tumori del cavo orale e dell'orofaringe, rimane di primaria importanza la prevenzione dei fattori di rischio, attraverso il controllo del consumo di tabacco e alcool, nonché attraverso la vaccinazione contro l'HPV per la prevenzione del carcinoma orofaringeo: una buona prassi ampliabile anche al sesso maschile visto che il OC-SCC/OP-SCC sono tipici di questo sesso.

Oltre al controllo dei fattori di rischio, può essere utile lo screening delle popolazioni ad alto rischio per i tumori del cavo orale in modo da diagnosticare tempestivamente i nuovi casi e ridurre così il TSD di mortalità che tuttora, negli anni, rimane stabile (AIOM 2018b).

FIGURE, GRAFICI E TABELLE

Fig.1 Stazioni linfonodali del collo

Grafico 1. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 2. Mortalità Tasso TSD/100.000, Maschi, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 3. Incidenza Tasso TSD/100.000, Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 4. Mortalità Tasso TSD/100.000, Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 5. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 6. Mortalità Tasso TSD/100.00, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2012

Grafico 7. Incidenza Tasso TSD/100.000, Maschi + Femmine, Tumore Testa e Collo, comparazione con Centra e Italia, anni 2010-2012

Grafico 8. Tumore Testa e Collo, Comparazione SIR Province Regione Marche, IC al 95%, anni 2010-2012

Grafico 9. Tassi di Incidenza età specifici, Femmine e Maschi, Tumore Testa e Collo, suddivisione in sottoclassi di età Specifiche, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 10. Tassi di Mortalità età Specifici, Femmine e Maschi, Tumore Testa e Collo, suddivisione in sottoclassi di età Specifiche, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 11. Incidenza TSD/100.000 Femmine e Maschi, comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 12. Mortalità TSD/100.000 Femmine e Maschi, comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 13. Tassi di Incidenza età specifici, Maschi, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 14. Tassi di Incidenza età specifici, Femmine, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 15. Tassi di Mortalità età specifici, Maschi, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Grafico 16. Tassi di Mortalità età specifici, Femmine, Comparazione Sede, Regione Marche, anni 2010-2012

Tabella 1. Fattori predisponenti la candidosi orale

Tabella 2. Carcinomi del cavo orale: inquadramento clinico e stadiazione

Tabella 3. Carcinomi dell'orofaringe: inquadramento clinico e stadiazione

Tabella 4. Carcinomi del cavo orale - TNM VIII edizione

Tabella 5. Carcinomi dell'orofaringe p16 negativi - TNM VIII edizione

Tabella 6. Carcinomi dell'orofaringe p16 positivi - TNM VIII edizione

Tabella 7. Grading istologico (G)

Tabella 8. Incidenza e Mortalità Tumore Testa e Collo, distribuzione di genere, Regione Marche, Anni 2010-2020

Tabella 9. Incidenza e Mortalità Tumore Testa e Collo, Regione Marche, Anni 2010-2020

BIBLIOGRAFIA

- Agrawal, Arpana, Pamela A. F. Madden, Andrew C. Heath, Michael T. Lynskey, Kathleen K. Bucholz, and Nicholas G. Martin. 2005. "Correlates of Regular Cigarette Smoking in a Population-Based Sample of Australian Twins." *Addiction* 100 (11): 1709–19. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2005.01217.x>.
- Ahrens, Wolfgang, Hermann Pohlabein, Ronja Foraita, Mari Nelis, Pagona Lagiou, Areti Lagiou, Christine Bouchardy, et al. 2014. "Oral Health, Dental Care and Mouthwash Associated with Upper Aerodigestive Tract Cancer Risk in Europe: The ARCAGE Study." *Oral Oncology* 50 (6): 616–25. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.03.001>.
- AIOM. 2018a. *I Numeri Del Cancro in Italia. Aiom*.
- . 2018b. *Linee Guida Tumori Della Testa e Del Collo*.
- . 2019. *I Numeri Del Cancro in Italia*.
- AIRTUM. 2015. *I Numeri Del Cancro in Italia*. Edited by Intermedia Editore. Brescia. https://www.registri-tumori.it/PDF/AIOM2015/I_numeri_del_cancro_2015.pdf.
- . 2018. *I Tumori in Italia -Trend 2003-2014*. Edited by Intermedia Editore. Brescia. <https://www.registri-tumori.it/cms/pubblicazioni/i-tumori-italia-trend-2003-2014>.
- Alfieri, Salvatore, Carla I. Ripamonti, Sara Marceglia, Ester Orlandi, Nicola A. Iacovelli, Roberta Granata, Anna Cavallo, et al. 2016. "Temporal Course and Predictive Factors of Analgesic Opioid Requirement for Chemoradiation-Induced Oral Mucositis in Oropharyngeal Cancer." *Head & Neck* 38 (S1): E1521–27. <https://doi.org/10.1002/hed.24272>.
- American Cancer Society. 2015. "Cancer Facts & Figures 2015." Atlanta.
- Amini, Arya, Jagar Jasem, Bernard L. Jones, Tyler P. Robin, Jessica D. McDermott, Shilpa Bhatia, David Raben, Antonio Jimeno, Daniel W. Bowles, and Sana D. Karam. 2016. "Predictors of Overall Survival in Human Papillomavirus-

- Associated Oropharyngeal Cancer Using the National Cancer Data Base.” *Oral Oncology* 56 (May): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2016.02.011>.
- Andre, K, S Schraub, M Mercier, and P Bontemps. 1995. “Role of Alcohol and Tobacco in the Aetiology of Head and Neck Cancer: A Case-Control Study in the Doubs Region of France.” *European Journal of Cancer. Part B, Oral Oncology* 31B (5): 301–9. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(95\)00041-0](https://doi.org/10.1016/0964-1955(95)00041-0).
- Argirion, Ilona, Katie R. Zarins, Kali Defever, Krittika Suwanrungruang, Joanne T. Chang, Donsuk Pongnikorn, Imjai Chitapanarux, Hutchia Sriplung, Patravoot Vatanasapt, and Laura S. Rozek. 2019. “Temporal Changes in Head and Neck Cancer Incidence in Thailand Suggest Changing Oropharyngeal Epidemiology in the Region.” *Journal of Global Oncology*, no. 5 (November): 1–11. <https://doi.org/10.1200/JGO.18.00219>.
- Arora, Harleen, Anna H. Chacon, Sonal Choudhary, Michael P. McLeod, Lauren Meshkov, Keyvan Nouri, and Jan Izakovic. 2014. “Bloom Syndrome.” *International Journal of Dermatology* 53 (7): 798–802. <https://doi.org/10.1111/ijd.12408>.
- Balaram, Prabha, Hema Sridhar, Thangarajan Rajkumar, Salvatore Vaccarella, Rolando Herrero, Ambakumar Nandakumar, Kandaswamy Ravichandran, et al. 2002. “Oral Cancer in Southern India: The Influence of Smoking, Drinking, Paan-Chewing and Oral Hygiene.” *International Journal of Cancer* 98 (3): 440–45. <https://doi.org/10.1002/ijc.10200>.
- Barrett, AW, VJ Kingsmill, and PM Speight. 2008. “The Frequency of Fungal Infection in Biopsies of Oral Mucosal Lesions.” *Oral Diseases* 4 (1): 26–31. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.1998.tb00251.x>.
- Berkower, Alan S., and Hugh F. Biller. 1988. “Head and Neck Cancer Associated with Bloom’s Syndrome.” *The Laryngoscope* 98 (7): 746–48. <https://doi.org/10.1288/00005537-198807000-00012>.
- Berthiller, Julien, Kurt Straif, Antonio Agudo, Wolfgang Ahrens, Alexandre Bezerra dos Santos, Stefania Boccia, Gabriella Cadoni, et al. 2016. “Low Frequency of Cigarette Smoking and the Risk of Head and Neck Cancer in the INHANCE

- Consortium Pooled Analysis.” *International Journal of Epidemiology* 45 (3): 835–45. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv146>.
- Blot, W J, J K McLaughlin, D M Winn, D F Austin, R S Greenberg, S Preston-Martin, L Bernstein, J B Schoenberg, A Stemhagen, and J F Fraumeni. 1988. “Smoking and Drinking in Relation to Oral and Pharyngeal Cancer.” *Cancer Research* 48 (11): 3282–87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3365707>.
- Boffetta, P., F. Merletti, C. Magnani, and B. Terracini. 1994. “A Population-Based Study of Prognostic Factors in Oral and Oropharyngeal Cancer.” *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 30 (6): 369–73. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(94\)90013-2](https://doi.org/10.1016/0964-1955(94)90013-2).
- Boffetta, Paolo, and Mia Hashibe. 2006. “Alcohol and Cancer.” *The Lancet. Oncology* 7 (2): 149–56. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(06\)70577-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70577-0).
- Braakhuis, B. J. M., P. J. F. Snijders, W.-J. H. Keune, C. J. L. M. Meijer, H. J. Ruijter-Schippers, C. R. Leemans, and R. H. Brakenhoff. 2004. “Genetic Patterns in Head and Neck Cancers That Contain or Lack Transcriptionally Active Human Papillomavirus.” *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 96 (13): 998–1006. <https://doi.org/10.1093/jnci/djh183>.
- Braakhuis, BJM, MM Rietbergen, M Buijze, PJF Snijders, E Bloemena, RH Brakenhoff, and CR Leemans. 2014. “TP53 Mutation and Human Papilloma Virus Status of Oral Squamous Cell Carcinomas in Young Adult Patients.” *Oral Diseases* 20 (6): 602–8. <https://doi.org/10.1111/odi.12178>.
- Brianti, Pina, Eduardo De Flammineis, and Santo Raffaele Mercuri. 2017. “Review of HPV-Related Diseases and Cancers.” *The New Microbiologica* 40 (2): 80–85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28368072>.
- Bundgaard, T., S.M. Bentzen, and J. Wildt. 1994. “The Prognostic Effect of Tobacco and Alcohol Consumption in Intra-Oral Squamous Cell Carcinoma.” *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 30 (5): 323–28. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(94\)90033-7](https://doi.org/10.1016/0964-1955(94)90033-7).
- Burd, E. M. 2003. “Human Papillomavirus and Cervical Cancer.” *Clinical Microbiology Reviews* 16 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1128/CMR.16.1.1-17.2003>.

- Califano, J, P van der Riet, W Westra, H Nawroz, G Clayman, S Piantadosi, R Corio, et al. 1996. "Genetic Progression Model for Head and Neck Cancer: Implications for Field Cancerization." *Cancer Research* 56 (11): 2488–92. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653682>.
- Carrozzo, Marco. 2014. "Oral Manifestations of Hepatitis C Virus Infection." *World Journal of Gastroenterology* 20 (24): 7534. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7534>.
- Castano P, Donato R. F., Ambrosi G. 2006. *Anatomia Dell'uomo*. Edited by Edi-Ermes. 2nd ed.
- Castellsagué, Xavier, Maria Jesús Quintana, Maria Carmen Martínez, Adoración Nieto, Maria José Sánchez, Amparo Juan, Antoni Monner, et al. 2004. "The Role of Type of Tobacco and Type of Alcoholic Beverage in Oral Carcinogenesis." *International Journal of Cancer* 108 (5): 741–49. <https://doi.org/10.1002/ijc.11627>.
- Chaturvedi, Anil K., Eric A. Engels, Ruth M. Pfeiffer, Brenda Y. Hernandez, Weihong Xiao, Esther Kim, Bo Jiang, et al. 2011. "Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States." *Journal of Clinical Oncology* 29 (32): 4294–4301. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.36.4596>.
- Chi, Angela C., Terry A. Day, and Brad W. Neville. 2015. "Oral Cavity and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma-an Update." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 65 (5): 401–21. <https://doi.org/10.3322/caac.21293>.
- Connelly, S. Thaddeus, and Brian L. Schmidt. 2004. "Evaluation of Pain in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma." *The Journal of Pain* 5 (9): 505–10. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.09.002>.
- Conway, David I., M. Purkayastha, and I. G. Chestnutt. 2018. "The Changing Epidemiology of Oral Cancer: Definitions, Trends, and Risk Factors." *British Dental Journal* 225 (9): 867. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2018.922>.
- Copper, M. P., A. Jovanovic, J. J. P. Nauta, B. J. M. Braakhuis, N. de Vries, I. van der Waal, and G. B. Snow. 1995. "Role of Genetic Factors in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck." *Archives of Otolaryngology -*

Head and Neck Surgery 121 (2): 157–60.
<https://doi.org/10.1001/archotol.1995.01890020019005>.

Coviello, V., C. Buzzoni, M. Fusco, A. Barchielli, F. Cuccaro, R. De Angelis, A. Giacomini, S. Luminari, G. Randi, and L. Mangone. 2017. “La Sopravvivenza Dei Pazienti Oncologici in Italia.” *Epidemiologia e Prevenzione* 41 (2).
<https://doi.org/10.19191/EP17.2S1.P001.017>.

Cruz, Isabel, Adriaan J.C. Van Den Brule, Antoinette A.T.P. Brink, Peter J.F. Snijders, Jan M.M. Walboomers, Isaac Van Der Waal, and Chris J.L.M. Meijer. 2000. “No Direct Role for Epstein-Barr Virus in Oral Carcinogenesis: A Study at the DNA, RNA and Protein Levels.” *International Journal of Cancer* 86 (3): 356–61.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000501\)86:3<356::AID-IJC9>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000501)86:3<356::AID-IJC9>3.0.CO;2-W).

Curtis, Rochelle E., Philip A. Rowlings, H. Joachim Deeg, Donna A. Shriner, Gérard Socié, Lois B. Travis, Mary M. Horowitz, et al. 1997. “Solid Cancers after Bone Marrow Transplantation.” *New England Journal of Medicine* 336 (13): 897–904.
<https://doi.org/10.1056/NEJM199703273361301>.

D’Souza, Gypsyamber, Hao H. Zhang, Warren D. D’Souza, Robert R. Meyer, and Maura L. Gillison. 2010. “Moderate Predictive Value of Demographic and Behavioral Characteristics for a Diagnosis of HPV16-Positive and HPV16-Negative Head and Neck Cancer.” *Oral Oncology* 46 (2): 100–104.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2009.11.004>.

Demarosi, Federica, Giovanni Lodi, Antonio Carrassi, Davide Soligo, and Andrea Sardella. 2005. “Oral Malignancies Following HSCT: Graft versus Host Disease and Other Risk Factors.” *Oral Oncology* 41 (9): 865–77.
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.02.001>.

Dijk, Boukje A.C. van, Marieke T. Brands, Sandra M.E. Geurts, Matthias A.W. Merks, and Jan L.N. Roodenburg. 2016. “Trends in Oral Cavity Cancer Incidence, Mortality, Survival and Treatment in the Netherlands.” *International Journal of Cancer* 139 (3): 574–83. <https://doi.org/10.1002/ijc.30107>.

El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR et al, Editors. 2017. “WHO Classification of

- Head and Neck Tumors.” In 9, edited by IARC, 4th editio. Lyon, France.
- Farquhar, Douglas R., April M. Tanner, Maheer M. Masood, Sagar R. Patel, Trevor G. Hackman, Andrew F. Olshan, Angela L. Mazul, and Jose P. Zevallos. 2018. “Oral Tongue Carcinoma among Young Patients: An Analysis of Risk Factors and Survival.” *Oral Oncology* 84 (September): 7–11. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2018.06.014>.
- Ferlay, Jacques, Isabelle Soerjomataram, Rajesh Dikshit, Sultan Eser, Colin Mathers, Marise Rebelo, Donald Maxwell Parkin, David Forman, and Freddie Bray. 2015. “Cancer Incidence and Mortality Worldwide: Sources, Methods and Major Patterns in GLOBOCAN 2012.” *International Journal of Cancer* 136 (5): E359–86. <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- Ferlito, Alfio, K Thomas Robbins, Jesus E Medina, Ashok R Shaha, Peter M Som, and Alessandra Rinaldo. 2002. “Is It Time to Eliminate Confusion Regarding Cervical Lymph Node Levels According to the Scheme Originated at the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center?” *Acta Oto-Laryngologica* 122 (8): 805–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12542196>.
- Ferretti, Giacomini, and AIRTUM. 2008. *Manuale Di Tecniche Di Registrazione Dei Tumori*.
- Field, E A, J K Field, and M V Martin. 1989. “Does Candida Have a Role in Oral Epithelial Neoplasia?” *Journal of Medical and Veterinary Mycology : Bi-Monthly Publication of the International Society for Human and Animal Mycology* 27 (5): 277–94. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2689621>.
- Fioretti, F, C Bosetti, A Tavani, S Franceschi, and C La Vecchia. 1999. “Risk Factors for Oral and Pharyngeal Cancer in Never Smokers.” *Oral Oncology* 35 (4): 375–78. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00125-0](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00125-0).
- Fitzpatrick, Sarah G., and Joseph Katz. 2010. “The Association between Periodontal Disease and Cancer: A Review of the Literature.” *Journal of Dentistry* 38 (2): 83–95. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2009.10.007>.
- Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R, Ferlay J. 2014. *Cancer Incidence in Five Continents*,

- Forman, David, Catherine de Martel, Charles J. Lacey, Isabelle Soerjomataram, Joannie Lortet-Tieulent, Laia Bruni, Jerome Vignat, et al. 2012. "Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases." *Vaccine* 30 (November): F12–23. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.055>.
- Foulkes, W. D, J.-S. Brunet, W. Sieh, M. J Black, G. Shenouda, and S. A Narod. 1996. "Familial Risks of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Retrospective Case-Control Study." *BMJ* 313 (7059): 716–21. <https://doi.org/10.1136/bmj.313.7059.716>.
- Franceschi, S, A Favero, E Conti, R Talamini, R Volpe, E Negri, L Barzan, and C La Vecchia. 1999. "Food Groups, Oils and Butter, and Cancer of the Oral Cavity and Pharynx." *British Journal of Cancer* 80 (3–4): 614–20. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690400>.
- Franceschi, S, F Levi, E Conti, R Talamini, E Negri, L Dal Maso, P Boyle, A Decarli, and C La Vecchia. 1999. "Energy Intake and Dietary Pattern in Cancer of the Oral Cavity and Pharynx." *Cancer Causes & Control: CCC* 10 (5): 439–44. <https://doi.org/10.1023/a:1008918104757>.
- Fritz, April, D Max Parkin, and Sharon Whelan. 2005. *Classificazione Internazionale Delle Malattie per l'Oncologia ICD-O*. Edited by WHO. 3rd ed. Inferenze Scarl.
- Gandini, Sara, Edoardo Botteri, Simona Iodice, Mathieu Boniol, Albert B Lowenfels, Patrick Maisonneuve, and Peter Boyle. 2008. "Tobacco Smoking and Cancer: A Meta-Analysis." *International Journal of Cancer* 122 (1): 155–64. <https://doi.org/10.1002/ijc.23033>.
- Giannone, Maria Edvige, and Migaldi Mario. 2019. "Valutazione Dello Spessore, Attraverso Misurazione Digitale Microscopica, Delle Lesioni Carcinomatose Orali Insorte in Pazienti Giovani Sulla Base Della Nuova Classificazione AJCC8." Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia.
- Gillison, Maura L. 2007. "Current Topics in the Epidemiology of Oral Cavity and Oropharyngeal Cancers." *Head & Neck* 29 (8): 779–92. <https://doi.org/10.1002/hed.20573>.

- Gillison, Maura L., Qiang Zhang, Richard Jordan, Weihong Xiao, William H. Westra, Andy Trotti, Sharon Spencer, Jonathan Harris, Christine H. Chung, and K. Kian Ang. 2012. "Tobacco Smoking and Increased Risk of Death and Progression for Patients With P16-Positive and P16-Negative Oropharyngeal Cancer." *Journal of Clinical Oncology* 30 (17): 2102–11. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.4099>.
- Gillison, Maura L, Andy M Trotti, Jonathan Harris, Avraham Eisbruch, Paul M Harari, David J Adelstein, Erich M Sturgis, et al. 2019. "Radiotherapy plus Cetuximab or Cisplatin in Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer (NRG Oncology RTOG 1016): A Randomised, Multicentre, Non-Inferiority Trial." *The Lancet* 393 (10166): 40–50. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32779-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32779-X).
- Goldstein, A.M., W.J. Blot, R.S. Greenberg, J.B. Schoenberg, D.F. Austin, S. Preston-Martin, D.M. Winn, L. Bernstein, J.K. McLaughlin, and J.F. Fraumeni. 1994. "Familial Risk in Oral and Pharyngeal Cancer." *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology* 30 (5): 319–22. [https://doi.org/10.1016/0964-1955\(94\)90032-9](https://doi.org/10.1016/0964-1955(94)90032-9).
- Gondivkar, S M, R S Gondivkar, A R Gadbail, R Chole, M Mankar, and M Yuwanati. 2013. "Chronic Periodontitis and the Risk of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Facts and Figures." *Experimental Oncology* 35 (3): 163–67. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084452>.
- Greenberg, Martin S., and Michael Glick. 2008. *Burket's Oral Medicine and Diagnosis 12th Edition*.
- Grimm, M., M. Cetindis, T. Biegner, M. Lehman, A. Munz, P. Teriete, and S. Reinert. 2015. "Serum Vitamin D Levels of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) and Expression of Vitamin D Receptor in Oral Precancerous Lesions and OSCC." *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e188–95. <https://doi.org/10.4317/medoral.20368>.
- Guha, Neela, Saman Warnakulasuriya, Jelle Vlaanderen, and Kurt Straif. 2014. "Betel Quid Chewing and the Risk of Oral and Oropharyngeal Cancers: A Meta-Analysis with Implications for Cancer Control." *International Journal of Cancer* 135 (6): 1433–43. <https://doi.org/10.1002/ijc.28643>.
- Gupta, Bhawna, and Newell W Johnson. 2014. "Systematic Review and Meta-Analysis

- of Association of Smokeless Tobacco and of Betel Quid without Tobacco with Incidence of Oral Cancer in South Asia and the Pacific.” *PloS One* 9 (11): e113385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113385>.
- Harris, Stephen L., Leigh B. Thorne, William T. Seaman, D. Neil Hayes, Marion E. Couch, and Randall J. Kimple. 2011. “Association of P16INK4a Overexpression with Improved Outcomes in Young Patients with Squamous Cell Cancers of the Oral Tongue.” *Head & Neck* 33 (11): 1622–27. <https://doi.org/10.1002/hed.21650>.
- Hasegawa, W, G R Pond, J T Rifkind, H A Messner, A Lau, A S Daly, T L Kiss, N Kotchetkova, A Galal, and J H Lipton. 2005. “Long-Term Follow-up of Secondary Malignancies in Adults after Allogeneic Bone Marrow Transplantation.” *Bone Marrow Transplantation* 35 (1): 51–55. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704706>.
- Henley, J D, D-J Summerlin, and C E Tomich. 2004. “Condyloma Acuminatum and Condyloma-like Lesions of the Oral Cavity: A Study of 11 Cases with an Intraductal Component.” *Histopathology* 44 (3): 216–21. <https://doi.org/10.1111/j.0309-0167.2004.01818.x>.
- Herfs, Michael, Sara O Vargas, Yusuke Yamamoto, Brooke E Howitt, Marisa R Nucci, Jason L Hornick, Frank D Mckee, Wa Xian, and Christopher P Crum. 2013. “A Novel Blueprint for ‘Top down’ Differentiation Defines the Cervical Squamocolumnar Junction during Development, Reproductive Life, and Neoplasia.” *The Journal of Pathology* 229 (3): 460–68. <https://doi.org/10.1002/path.4110>.
- Hong, Angela M., Andrew Martin, Mark Chatfield, Deanna Jones, Mei Zhang, Bruce Armstrong, C. Soon Lee, et al. 2013. “Human Papillomavirus, Smoking Status and Outcomes in Tonsillar Squamous Cell Carcinoma.” *International Journal of Cancer* 132 (12): 2748–54. <https://doi.org/10.1002/ijc.27956>.
- Hooper, Samuel J., Melanie J. Wilson, and St. John Crean. 2009. “Exploring the Link between Microorganisms and Oral Cancer: A Systematic Review of the Literature.” Edited by Jeffrey N. Myers. *Head & Neck* 31 (9): 1228–39. <https://doi.org/10.1002/hed.21140>.
- Howlader, N, AM Noone, M Krapcho, D Miller, K Bishop, SF Altekruse, CL Kosary,

- et al. 2018. "SEER Cancer Statistics Review." National Cancer Institute. 2018. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/.
- Hsiao, Jenn-Ren, Chun-Yen Ou, Hung-I Lo, Cheng-Chih Huang, Wei-Ting Lee, Jehn-Shyun Huang, Ken-Chung Chen, et al. 2013. "Allergies and Risk of Head and Neck Cancer: An Original Study plus Meta-Analysis." Edited by Michael Scheurer. *PLoS ONE* 8 (2): e55138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055138>.
- Hübbers, Christian U, and Baki Akgül. 2015. "HPV and Cancer of the Oral Cavity." *Virulence* 6 (3): 244–48. <https://doi.org/10.1080/21505594.2014.999570>.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2004. "Tobacco Smoke and Involuntary Smoking." *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans* 83: 1–1438. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285078>.
- Jacobi, Christian, Josepha Rauch, Jan Hagemann, Thomas Lautz, Maximilian Reiter, and Philipp Baumeister. 2018. "Prognostic Value of the Lymph Node Ratio in Oropharyngeal Carcinoma Stratified for HPV-Status." *European Archives of Otorhino-Laryngology* 275 (2): 515–24. <https://doi.org/10.1007/s00405-017-4833-z>.
- Jefferies, S, R Eeles, D Goldgar, R A'Hern, J M Henk, M Gore, M P T Collaborators: P Rhys-Evans, et al. 1999. "The Role of Genetic Factors in Predisposition to Squamous Cell Cancer of the Head and Neck." *British Journal of Cancer* 79 (5–6): 865–67. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690138>.
- Jensen, Jakob Schmidt, Kathrine Kronberg Jakobsen, Christian Mirian, Julie Thor Christensen, Katrine Schneider, Arvin Nahavandipour, Vibe Lindeblad Wingstrand, et al. 2019. "The Copenhagen Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Database: Protocol and Report on Establishing a Comprehensive Oral Cavity Cancer Database." *Clinical Epidemiology* 11: 733–41. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S215399>.
- Jeon, Jae-Ho, Min Gyun Kim, Joo Yong Park, Jong Ho Lee, Myung Jin Kim, Hoon Myoung, and Sung Weon Choi. 2017. "Analysis of the Outcome of Young Age Tongue Squamous Cell Carcinoma." *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 39 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/s40902-017-0139-8>.

- Jessner, Wolfgang, Harald Vogelsang, Andreas Puspok, Peter Ferenci, Alfred Gangl, Gottfried Novacek, Astrid Bodisch, and Etienne Wenzl. 2003. "Plummer-Vinson Syndrome Associated with Celiac Disease and Complicated by Postcricoid Carcinoma and Carcinoma of the Tongue." *The American Journal of Gastroenterology* 98 (5): 1208–9. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2003.07438.x>.
- Jovanovic, A, E A Schulten, P J Kostense, G B Snow, and I van der Waal. 1993. "Tobacco and Alcohol Related to the Anatomical Site of Oral Squamous Cell Carcinoma." *Journal of Oral Pathology & Medicine : Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* 22 (10): 459–62. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1993.tb00125.x>.
- Kabeya, Masayuki, Reiko Furuta, Kazuyoshi Kawabata, Sugata Takahashi, and Yuichi Ishikawa. 2012. "Prevalence of Human Papillomavirus in Mobile Tongue Cancer with Particular Reference to Young Patients." *Cancer Science* 103 (2): 161–68. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.02149.x>.
- Kawakita, Daisuke, Satoyo Hosono, Hidemi Ito, Isao Oze, Miki Watanabe, Nobuhiro Hanai, Yasuhisa Hasegawa, et al. 2012. "Impact of Smoking Status on Clinical Outcome in Oral Cavity Cancer Patients." *Oral Oncology* 48 (2): 186–91. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.09.012>.
- Kessler, Peter, Gerhard Grabenbauer, Anna Leher, Alexandra Bloch-Birkholz, Elephtherios Vairaktaris, Friedrich Wilhelm Neukam, and Rolf Sauer. 2007. "Five Year Survival of Patients with Primary Oral Squamous Cell Carcinoma. Comparison of Two Treatment Protocols in a Prospective Study." *Strahlentherapie Und Onkologie : Organ Der Deutschen Rontgengesellschaft ... [et Al]* 183 (4): 184–89. <https://doi.org/10.1007/s00066-007-1469-8>.
- Kreimer, Aimée R., Giorgia Randi, Rolando Herrero, Xavier Castellsagué, Carlo La Vecchia, and Silvia Franceschi. 2006. "Diet and Body Mass, and Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas: Analysis from the IARC Multinational Case–Control Study." *International Journal of Cancer* 118 (9): 2293–97. <https://doi.org/10.1002/ijc.21577>.
- Kutler, David I., Arleen D. Auerbach, Jaya Satagopan, Philip F. Giampietro, Sat Dev

- Batish, Andrew G. Huvos, Andy Goberdhan, Jatin P. Shah, and Bhuvanesh Singh. 2003. "High Incidence of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Patients With Fanconi Anemia." *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 129 (1): 106. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.1.106>.
- Leatherdale, Scott T, Paul W McDonald, Roy Cameron, and K Stephen Brown. 2005. "A Multilevel Analysis Examining the Relationship between Social Influences for Smoking and Smoking Onset." *American Journal of Health Behavior* 29 (6): 520–30. <https://doi.org/10.5555/ajhb.2005.29.6.520>.
- Leuci S, Amato M, Calabria E, Spagnuolo G, Masucci M, Davide MM. 2019. "Review Article." *J Int Soc Prevent Communit Dent* 9: 5–12. <https://doi.org/10.4103/jispcd.JISPCD>.
- Lewin, F, S E Norell, H Johansson, P Gustavsson, J Wennerberg, A Biörklund, and L E Rutqvist. 1998. "Smoking Tobacco, Oral Snuff, and Alcohol in the Etiology of Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Population-Based Case-Referent Study in Sweden." *Cancer* 82 (7): 1367–75. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19980401\)82:7<1367::aid-cnrcr21>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19980401)82:7<1367::aid-cnrcr21>3.0.co;2-3).
- Liang, Xin-Hua, Jason Lewis, Robert Foote, David Smith, and Deepak Kademani. 2008. "Prevalence and Significance of Human Papillomavirus in Oral Tongue Cancer: The Mayo Clinic Experience." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 66 (9): 1875–80. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.04.009>.
- Lipworth, L., M. Rossi, J.K. McLaughlin, E. Negri, R. Talamini, F. Levi, S. Franceschi, and C. La Vecchia. 2009. "Dietary Vitamin D and Cancers of the Oral Cavity and Esophagus." *Annals of Oncology* 20 (9): 1576–81. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp036>.
- Lissowska, J, A Pilarska, P Pilarski, D Samolczyk-Wanyura, J Piekarczyk, A Bardin-Mikolajczak, W Zatonski, R Herrero, N Muñoz, and S Franceschi. 2003. "Smoking, Alcohol, Diet, Dentition and Sexual Practices in the Epidemiology of Oral Cancer in Poland." *European Journal of Cancer Prevention* 12 (1): 25–33. <https://doi.org/10.1097/00008469-200302000-00005>.

- Listl, Stefan, Lina Jansen, Albrecht Stenzinger, Kolja Freier, Katharina Emrich, Bernd Holleczeck, Alexander Katalinic, Adam Gondos, and Hermann Brenner. 2013. "Survival of Patients with Oral Cavity Cancer in Germany." Edited by Michael Scheurer. *PLoS ONE* 8 (1): e53415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053415>.
- Liu, Fengqiong, Fa Chen, Jiangfeng Huang, Lingjun Yan, Fangping Liu, Junfeng Wu, Yu Qiu, et al. 2017. "Prospective Study on Factors Affecting the Prognosis of Oral Cancer in a Chinese Population." *Oncotarget* 8 (3). <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13842>.
- Lubin, Jay H, Mark Purdue, Karl Kelsey, Zuo-Feng Zhang, Debbie Winn, Qingyi Wei, Renato Talamini, et al. 2009. "Total Exposure and Exposure Rate Effects for Alcohol and Smoking and Risk of Head and Neck Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies." *American Journal of Epidemiology* 170 (8): 937–47. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp222>.
- Martel, Catherine De, Jacques Ferlay, Silvia Franceschi, Jérôme Vignat, Freddie Bray, David Forman, and Martyn Plummer. 2012. "Global Burden of Cancers Attributable to Infections in 2008: A Review and Synthetic Analysis." *The Lancet Oncology* 13 (6): 607–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70137-7).
- Martin-Granizo R, Rodriguez-Campo F, Naval L, Diaz Gonzalez FJ. 1997. "Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity in Patients Younger than 40 Years." *Otolaryngology - Head and Neck Surgery* 117 (3): 268–75. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(97\)70185-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(97)70185-2).
- Martínez-Ramírez, Imelda, Adela Carrillo-García, Adriana Contreras-Paredes, Elizabeth Ortiz-Sánchez, Alfredo Cruz-Gregorio, and Marcela Lizano. 2018. "Regulation of Cellular Metabolism by High-Risk Human Papillomaviruses." *International Journal of Molecular Sciences* 19 (7): 1839. <https://doi.org/10.3390/ijms19071839>.
- Mashberg, A, P Boffetta, R Winkelman, and L Garfinkel. 1993. "Tobacco Smoking, Alcohol Drinking, and Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx among U.S. Veterans." *Cancer* 72 (4): 1369–75. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19930815\)72:4<1369::aid-cnrc2820720436>3.0.co;2-l](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19930815)72:4<1369::aid-cnrc2820720436>3.0.co;2-l).
- Maxwell, J. H., B. Kumar, F. Y. Feng, F. P. Worden, J. S. Lee, A. Eisbruch, G. T. Wolf,

- et al. 2010. "Tobacco Use in Human Papillomavirus-Positive Advanced Oropharynx Cancer Patients Related to Increased Risk of Distant Metastases and Tumor Recurrence." *Clinical Cancer Research* 16 (4): 1226–35. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-2350>.
- McCullough, M, M Jaber, A.W Barrett, L Bain, P.M Speight, and S.R Porter. 2002. "Oral Yeast Carriage Correlates with Presence of Oral Epithelial Dysplasia." *Oral Oncology* 38 (4): 391–93. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00079-3](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00079-3).
- Mehanna, Hisham, Max Robinson, Andrew Hartley, Anthony Kong, Bernadette Foran, Tessa Fulton-Lieuw, Matthew Dalby, et al. 2019. "Radiotherapy plus Cisplatin or Cetuximab in Low-Risk Human Papillomavirus-Positive Oropharyngeal Cancer (De-ESCALaTE HPV): An Open-Label Randomised Controlled Phase 3 Trial." *The Lancet* 393 (10166): 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1).
- Metgud, Rashmi, Madhusudan Astekar, Meenal Verma, and Ashish Sharma. 2012. "Role of Viruses in Oral Squamous Cell Carcinoma." *Oncology Reviews* 6 (2): 21. <https://doi.org/10.4081/oncol.2012.e21>.
- Michaud, Dominique S, Scott M Langevin, Melissa Eliot, Heather H Nelson, Michael D McClean, Brock C Christensen, Carmen J Marsit, and Karl T Kelsey. 2012. "Allergies and Risk of Head and Neck Cancer." *Cancer Causes & Control : CCC* 23 (8): 1317–22. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0009-8>.
- Mignogna, M D, S Fedele, L Lo Russo, E Ruoppo, and L Lo Muzio. 2002. "Costs and Effectiveness in the Care of Patients with Oral and Pharyngeal Cancer: Analysis of a Paradox." *European Journal of Cancer Prevention* 11 (3): 205–8. <https://doi.org/10.1097/00008469-200206000-00002>.
- Mirghani, H., F. Amen, F. Moreau, and J. Lacau St Guily. 2015. "Do High-Risk Human Papillomaviruses Cause Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma?" *Oral Oncology* 51 (3): 229–36. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.011>.
- Moody, Cary. 2017. "Mechanisms by Which HPV Induces a Replication Competent Environment in Differentiating Keratinocytes." *Viruses* 9 (9): 261. <https://doi.org/10.3390/v9090261>.
- Moreno-López, L A, G C Esparza-Gómez, A González-Navarro, R Cerero-Lapiedra, M

- J González-Hernández, and V Domínguez-Rojas. 2000. "Risk of Oral Cancer Associated with Tobacco Smoking, Alcohol Consumption and Oral Hygiene: A Case-Control Study in Madrid, Spain." *Oral Oncology* 36 (2): 170–74. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(99\)00084-6](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(99)00084-6).
- Mork, Jon, Bjørn Møller, and Eystein Glattre. 1999. "Familial Risk in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Diagnosed before the Age of 45: A Population-Based Study." *Oral Oncology* 35 (4): 360–67. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00069-4](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00069-4).
- Morris Brown, Linda, Gloria Gridley, Scott R. Diehl, Deborah M. Winn, Lea C. Harty, Eleuterio Bravo Otero, Joseph F. Fraumeni, and Richard B. Hayes. 2001. "Family Cancer History and Susceptibility to Oral Carcinoma in Puerto Rico." *Cancer* 92 (8): 2102–8. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20011015\)92:8<2102::AID-CNCR1551>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2102::AID-CNCR1551>3.0.CO;2-9).
- Mourad, Moustafa, Thomas Jetmore, Ameya A. Jategaonkar, Sami Moubayed, Erin Moshier, and Mark L. Urken. 2017. "Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer in the United States: A SEER Population Study." *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 75 (12): 2562–72. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.05.008>.
- Mroz, E. A., A. H. Baird, W. A. Michaud, and J. W. Rocco. 2008. "COOH-Terminal Binding Protein Regulates Expression of the P16INK4A Tumor Suppressor and Senescence in Primary Human Cells." *Cancer Research* 68 (15): 6049–53. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1279>.
- Müller, Susan, Yi Pan, Ruosha Li, and Angela C. Chi. 2008. "Changing Trends in Oral Squamous Cell Carcinoma with Particular Reference to Young Patients: 1971–2006. The Emory University Experience." *Head and Neck Pathology* 2 (2): 60–66. <https://doi.org/10.1007/s12105-008-0054-5>.
- Murti, P R, R B Bhonsle, J J Pindborg, D K Daftary, P C Gupta, and F S Mehta. 1985. "Malignant Transformation Rate in Oral Submucous Fibrosis over a 17-Year Period." *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 13 (6): 340–41. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1985.tb00468.x>.

- Muzio, Lorenzo Lo, and Sandro Pelo. 2011. *Il Carcinoma Orale: Manuale Di Riferimento*. Edited by Grilli Editore. Vol. 1.
- Nagy, K N, I Sonkodi, I Szöke, E Nagy, and H N Newman. 1998. "The Microflora Associated with Human Oral Carcinomas." *Oral Oncology* 34 (4): 304–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813727>.
- Nair, S, and MR Pillai. 2005. "Human Papillomavirus and Disease Mechanisms: Relevance to Oral and Cervical Cancers*." *Oral Diseases* 11 (6): 350–59. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2005.01127.x>.
- Ndiaye, Cathy, Marisa Mena, Laia Alemany, Marc Arbyn, Xavier Castellsagué, Louise Laporte, F Xavier Bosch, Silvia de Sanjosé, and Helen Trottier. 2014. "HPV DNA, E6/E7 MRNA, and P16INK4a Detection in Head and Neck Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Lancet Oncology* 15 (12): 1319–31. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70471-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70471-1).
- Negri, Eva, Silvia Franceschi, Cristina Bosetti, Fabio Levi, Ettore Conti, Maria Parpinel, and Carlo La Vecchia. 2000. "Selected Micronutrients and Oral and Pharyngeal Cancer." *International Journal of Cancer* 86 (1): 122–27. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(20000401\)86:1<122::AID-IJC19>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(20000401)86:1<122::AID-IJC19>3.0.CO;2-2).
- Neville, Brad W, and Terry A Day. 2002. "Oral Cancer and Precancerous Lesions." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 52 (4): 195–215. <https://doi.org/10.3322/canjclin.52.4.195>.
- Ng, S K, G C Kabat, and E L Wynder. 1993. "Oral Cavity Cancer in Non-Users of Tobacco." *Journal of the National Cancer Institute* 85 (9): 743–45. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.9.743>.
- Nguyen-Tan, Phuc Felix, Qiang Zhang, K. Kian Ang, Randal S. Weber, David I. Rosenthal, Denis Soulieres, Harold Kim, et al. 2014. "Randomized Phase III Trial to Test Accelerated Versus Standard Fractionation in Combination With Concurrent Cisplatin for Head and Neck Carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 Trial: Long-Term Report of Efficacy and Toxicity." *Journal of Clinical Oncology* 32 (34): 3858–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.3925>.

- O'Grady, John F., and Peter C. Reade. 1992. "Candida Albicans as a Promoter of Oral Mucosal Neoplasia." *Carcinogenesis* 13 (5): 783–86. <https://doi.org/10.1093/carcin/13.5.783>.
- O'Sullivan, Brian, Shao Hui Huang, Jie Su, Adam S Garden, Erich M Sturgis, Kristina Dahlstrom, Nancy Lee, et al. 2016. "Development and Validation of a Staging System for HPV-Related Oropharyngeal Cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal Cancer Network for Staging (ICON-S): A Multicentre Cohort Study." *The Lancet Oncology* 17 (4): 440–51. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00560-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00560-4).
- Orell-Kotikangas, Helena, Ursula Schwab, Pia Österlund, Kauko Saarilahti, Outi Mäkitie, and Antti A. Mäkitie. 2012. "High Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Patients with Head and Neck Cancer at Diagnosis." *Head & Neck* 34 (10): 1450–55. <https://doi.org/10.1002/hed.21954>.
- Patel, Sagar C., William R. Carpenter, Seth Tyree, Marion Everett Couch, Mark Weissler, Trevor Hackman, D. Neil Hayes, Carol Shores, and Bhishamjit S. Chera. 2011. "Increasing Incidence of Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma in Young White Women, Age 18 to 44 Years." *Journal of Clinical Oncology* 29 (11): 1488–94. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7883>.
- Petrelli, Fausto, Andrea Coinu, Valentina Riboldi, Karen Borgonovo, Mara Ghilardi, Mary Cabiddu, Veronica Lonati, Enrico Sarti, and Sandro Barni. 2014. "Concomitant Platinum-Based Chemotherapy or Cetuximab with Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Published Studies." *Oral Oncology* 50 (11): 1041–48. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.005>.
- Poling, J.S., X.-J. Ma, S. Bui, Y. Luo, R. Li, W.M. Koch, and W.H. Westra. 2014. "Human Papillomavirus (HPV) Status of Non-Tobacco Related Squamous Cell Carcinomas of the Lateral Tongue." *Oral Oncology* 50 (4): 306–10. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.01.006>.
- Psoter, Walter J., Douglas E. Morse, Melba Sánchez-Ayendez, Carmen M. Vélez Vega, Maria L. Aguilar, Carmen J. Buxó-Martínez, Jodi A. Psoter, et al. 2015. "Increasing Opportunistic Oral Cancer Screening Examinations: Findings from

- Focus Groups with General Dentists in Puerto Rico.” *Journal of Cancer Education* 30 (2): 277–83. <https://doi.org/10.1007/s13187-014-0679-x>.
- Rao, Sree Vidya Krishna, Gloria Mejia, Kaye Roberts-Thomson, and Richard Logan. 2013. “Epidemiology of Oral Cancer in Asia in the Past Decade- An Update (2000-2012).” *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 14 (10): 5567–77. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2013.14.10.5567>.
- Regezi, J. A., Sciubba, J., & Jordan, R. C. 2016. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. Edited by Elsevier Health Sciences. 7th ed.
- Registro Tumori. 2020a. “<https://www.registri-tumori.it/cms/pagine/cosa-sono-i-registri>.” 2020.
- . 2020b. “<https://www.registri-tumori.it/cms/pagine/flussi-informativi>.” 2020.
- Registro Tumori Marche. 2019. “Atlante. Distretto Testa-Collo.”
- Reibel, Jesper. 2003. “Prognosis of Oral Pre-Malignant Lesions: Significance of Clinical, Histopathological, and Molecular Biological Characteristics.” *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 14 (1): 47–62. <https://doi.org/10.1177/154411130301400105>.
- Rindum, J. L., A. Stenderup, and P. Holmstrup. 1994. “Identification of Candida Albicans Types Related to Healthy and Pathological Oral Mucosa.” *Journal of Oral Pathology and Medicine* 23 (9): 406–12. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.1994.tb00086.x>.
- Robbins, K. Thomas, Garry Clayman, Paul A. Levine, Jesus Medina, Roy Sessions, Ashok Shaha, Peter Som, and Gregory T. Wolf. 2002. “Neck Dissection Classification Update.” *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 128 (7): 751. <https://doi.org/10.1001/archotol.128.7.751>.
- Saba, Nabil F., Michael Goodman, Kevin Ward, Chris Flowers, Suresh Ramalingam, Taofeek Owonikoko, Amy Chen, et al. 2011. “Gender and Ethnic Disparities in Incidence and Survival of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue, Base of Tongue, and Tonsils: A Surveillance, Epidemiology and End Results Program-Based Analysis.” *Oncology* 81 (1): 12–20. <https://doi.org/10.1159/000330807>.

- Sano, Hajime, Mitsukuni Nitta, Meijin Nakayam A, Kazuo Yao, Hirom I Nagai, Tomohiro Makoshi, Katsuhide Inagi, Hiroomi Takahashi, and Makito Okamoto. 2002. "Clinical Review of Autopsy Cases That Succumbed to Head and Neck Malignancies." *Acta Oto-Laryngologica* 122 (4): 64–66. <https://doi.org/10.1080/000164802760057608>.
- Scheifele, C., P.A. Reichart, M. Hippler-Benscheidt, P. Neuhaus, and R. Neuhaus. 2005. "Incidence of Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Squamous Cell Carcinomas among 1515 Patients after Liver Transplantation." *Oral Oncology* 41 (7): 670–76. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2005.03.014>.
- Scheurer, M.E., G. Tortolero-Luna, and K. Adler-Storthz. 2005. "Human Papillomavirus Infection: Biology, Epidemiology, and Prevention." *International Journal of Gynecological Cancer* 15 (5): 727–46. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00246.x>.
- Scully, Crispian. 2002. "Oral Squamous Cell Carcinoma; from an Hypothesis about a Virus, to Concern about Possible Sexual Transmission." *Oral Oncology* 38 (3): 227–34. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(01\)00098-7](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(01)00098-7).
- Serpico R, Liguori G. 2000. *La Candidosi Orali: Clinica, Diagnosi e Terapia*. Edited by Piccin Nuova Libreria. Padova.
- Shield, Kevin D., Jacques Ferlay, Ahmedin Jemal, Rengaswamy Sankaranarayanan, Anil K. Chaturvedi, Freddie Bray, and Isabelle Soerjomataram. 2017. "The Global Incidence of Lip, Oral Cavity, and Pharyngeal Cancers by Subsite in 2012." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 67 (1): 51–64. <https://doi.org/10.3322/caac.21384>.
- Siebers, T. J. H., M. A. W. Merks, P. J. Slootweg, W. J. G. Melchers, P. van Cleef, and P. C. M. de Wilde. 2008. "No High-Risk HPV Detected in SCC of the Oral Tongue in the Absolute Absence of Tobacco and Alcohol—a Case Study of Seven Patients." *Oral and Maxillofacial Surgery* 12 (4): 185–88. <https://doi.org/10.1007/s10006-008-0131-7>.
- Silverman, S, and M Griffith. 1972. "Smoking Characteristics of Patients with Oral Carcinoma and the Risk for Second Oral Primary Carcinoma." *Journal of the American Dental Association* (1939) 85 (3): 637–40.

<https://doi.org/10.14219/jada.archive.1972.0363>.

- Sood, Amit J., Wesley McIlwain, Brendan O’Connell, Shaun Nguyen, Jeffrey J. Houlton, and Terry Day. 2014. “The Association between T-Stage and Clinical Nodal Metastasis In HPV-Positive Oropharyngeal Cancer.” *American Journal of Otolaryngology* 35 (4): 463–68. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.12.008>.
- Spiegelhalder, B., G. Eisenbrand, and R. Preussmann. 1976. “Influence of Dietary Nitrate on Nitrite Content of Human Saliva: Possible Relevance to in Vivo Formation of N-Nitroso Compounds.” *Food and Cosmetics Toxicology* 14 (6): 545–48. [https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(76\)80005-3](https://doi.org/10.1016/S0015-6264(76)80005-3).
- Spolidorio, Luís Carlos, Vinícius Rangel Geraldo Martins, Rucheles Dias Nogueira, and Denise Madalena Palomari Spolidorio. 2003. “Frequência de Candida Sp. Em Biópsias de Lesões Da Mucosa Bucal.” *Pesquisa Odontológica Brasileira* 17 (1): 89–93. <https://doi.org/10.1590/S1517-74912003000100017>.
- Stefani, Eduardo De, Paolo Boffetta, Alvaro L. Ronco, Pelayo Correa, Fernando Oreggia, Hugo Deneo-Pellegrini, Maria Mendilaharsu, and Juan Leiva. 2005. “Dietary Patterns and Risk of Cancer of the Oral Cavity and Pharynx in Uruguay.” *Nutrition and Cancer* 51 (2): 132–39. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5102_2.
- Steliarova-Foucher, Eva, Mark O’Callaghan, Jacques Ferlay, Eric Masuyer, Stefano Rosso, David Forman, Freddie Bray, and Harry Comber. 2015. “The European Cancer Observatory: A New Data Resource.” *European Journal of Cancer* 51 (9): 1131–43. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.01.027>.
- Su, Fu-Hsiung, Shih-Ni Chang, Pei-Chun Chen, Fung-Chang Sung, Shiang-Fu Huang, Hung-Yi Chiou, Chien-Tien Su, Cheng-Chieh Lin, and Chih-Ching Yeh. 2012. “Positive Association Between Hepatitis C Infection and Oral Cavity Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan.” Edited by Xiao-Ping Miao. *PLoS ONE* 7 (10): e48109. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048109>.
- Taberna, Miren, Ronald C. Inglehart, Robert K. L. Pickard, Carole Fakhry, Amit Agrawal, Mira L. Katz, and Maura L. Gillison. 2017. “Significant Changes in Sexual Behavior after a Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Oral Cancer.” *Cancer* 123 (7): 1156–65.

<https://doi.org/10.1002/cncr.30564>.

- Talamini, R, S Vaccarella, F Barbone, A Tavani, C La Vecchia, R Herrero, N Muñoz, and S Franceschi. 2000. "Oral Hygiene, Dentition, Sexual Habits and Risk of Oral Cancer." *British Journal of Cancer* 83 (9): 1238–42. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1398>.
- Tan, Eng-Huat, David J. Adelstein, Mary Lynn T. Droughton, Marjorie A. Van Kirk, and Pierre Lavertu. 1997. "Squamous Cell Head and Neck Cancer in Nonsmokers." *American Journal of Clinical Oncology* 20 (2): 146–50. <https://doi.org/10.1097/00000421-199704000-00008>.
- Tataru, D., V. Mak, R. Simo, E.A. Davies, and J.E. Gallagher. 2017. "Trends in the Epidemiology of Head and Neck Cancer in London." *Clinical Otolaryngology* 42 (1): 104–14. <https://doi.org/10.1111/coa.12673>.
- Tavani, A, S Gallus, C La Vecchia, R Talamini, F Barbone, R Herrero, and S Franceschi. 2001. "Diet and Risk of Oral and Pharyngeal Cancer. An Italian Case–Control Study." *European Journal of Cancer Prevention* 10 (2): 191–95. <https://doi.org/10.1097/00008469-200104000-00015>.
- Toporcov, Tatiana Natasha, Ariana Znaor, Zuo-Feng Zhang, Guo-Pei Yu, Deborah M Winn, Qingyi Wei, Marta Vilensky, et al. 2015. "Risk Factors for Head and Neck Cancer in Young Adults: A Pooled Analysis in the INHANCE Consortium." *International Journal of Epidemiology* 44 (1): 169–85. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu255>.
- Tsimplaki, Elpida, Elena Argyri, Dimitra Xesfyngi, Dimitra Daskalopoulou, Dimitrios J Stravopodis, and Efstathia Panotopoulou. 2014. "Prevalence and Expression of Human Papillomavirus in 53 Patients with Oral Tongue Squamous Cell Carcinoma." *Anticancer Research* 34 (2): 1021–25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24511049>.
- Turati, F., W. Garavello, I. Tramacere, C. Pelucchi, C. Galeone, V. Bagnardi, G. Corrao, et al. 2013. "A Meta-Analysis of Alcohol Drinking and Oral and Pharyngeal Cancers: Results from Subgroup Analyses." *Alcohol and Alcoholism* 48 (1): 107–18. <https://doi.org/10.1093/alcalc/ags100>.

- Vaca, Carlos E, Jan Anders Nilsson, Jia-Long Fang, and Roland C Grafström. 1998. "Formation of DNA Adducts in Human Buccal Epithelial Cells Exposed to Acetaldehyde and Methylglyoxal in Vitro." *Chemico-Biological Interactions* 108 (3): 197–208. [https://doi.org/10.1016/S0009-2797\(97\)00107-5](https://doi.org/10.1016/S0009-2797(97)00107-5).
- Vargas, K, S A Messer, M Pfaller, S R Lockhart, J T Stapleton, J Hellstein, and D R Soll. 2000. "Elevated Phenotypic Switching and Drug Resistance of *Candida Albicans* from Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals Prior to First Thrush Episode." *Journal of Clinical Microbiology* 38 (10): 3595–3607. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11015370>.
- Velly, A M, E L Franco, N Schlecht, J Pintos, L P Kowalski, B V Oliveira, and M P Curado. 1998. "Relationship between Dental Factors and Risk of Upper Aerodigestive Tract Cancer." *Oral Oncology* 34 (4): 284–91. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9813724>.
- Wagner, Steffen, Claus Wittekindt, Shachi Jenny Sharma, Nora Wuerdemann, Theresa Jüttner, Miriam Reuschenbach, Elena-Sophie Prigge, et al. 2017. "Human Papillomavirus Association Is the Most Important Predictor for Surgically Treated Patients with Oropharyngeal Cancer." *British Journal of Cancer* 116 (12): 1604–11. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.132>.
- Wang, Laura, and Ian Ganly. 2014. "The Oral Microbiome and Oral Cancer." *Clinics in Laboratory Medicine* 34 (4): 711–19. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.08.004>.
- Warnakulasuriya, Saman, Gay Sutherland, and Crispian Scully. 2005. "Tobacco, Oral Cancer, and Treatment of Dependence." *Oral Oncology* 41 (3): 244–60. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2004.08.010>.
- WHO-IARC. 2020. "Global Cancer Observatory (GCO)." 2020. <https://gco.iarc.fr/>.
- Wight, A.J, and G.R Ogden. 1998. "Possible Mechanisms by Which Alcohol May Influence the Development of Oral Cancer—a Review." *Oral Oncology* 34 (6): 441–47. [https://doi.org/10.1016/S1368-8375\(98\)00022-0](https://doi.org/10.1016/S1368-8375(98)00022-0).
- Wilms, Torben, Gulfaraz Khan, Philip J. Coates, Nicola Sgaramella, Robin Fåhræus, Asma Hassani, Pretty S. Philip, et al. 2017. "No Evidence for the Presence of Epstein-Barr Virus in Squamous Cell Carcinoma of the Mobile Tongue." Edited by

Joseph S. Pagano. *PLOS ONE* 12 (9): e0184201.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184201>.

Woolgar, J.A. 1999. "Histological Distribution of Cervical Lymph Node Metastases from Intraoral/Oropharyngeal Squamous Cell Carcinomas." *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 37 (3): 175–80.
<https://doi.org/10.1054/bjom.1999.0036>.

Zhang, K H, H J Wang, and J X Qin. 1994. "Effect of Candidal Infection on the Hyperplastic Oral Epithelium." *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Zhonghua Kouqiang Yixue Zazhi = Chinese Journal of Stomatology* 29 (6): 339–41, 384.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7743876>.

RINGRAZIAMENTI

Frequentavo la 3° media quando decisi di intraprendere questo tipo di percorso. Allora probabilmente poteva sembrare più una passione che nel tempo sarebbe svanita, ma poi, quello che poteva essere una campagna padana di prima mattina con tanto di nebbia, ha cominciato a schiarirsi, a prendere colore e a scaldarsi.

Se c'è un aspetto della vita che ci “rende umani” è proprio l'aver capito che non basta la determinazione per tagliare un traguardo. Senza nessuno che possa starti alle spalle per sollevarti quando si cade, senza nessuno che possa starti accanto al tuo passo, senza nessuno che stia davanti a te per mostrarti la *méta*, tutto ciò non sarebbe stato possibile.

Vorrei ringraziare particolarmente i miei genitori Rosanna e Otello e mio fratello Luca che mi hanno sempre sostenuto in questo lungo percorso.

Vorrei salutare i miei nonni, in particolare Dante che in maniera totalmente discreta e lungimirante continua a credere nella mia unicità, come in quella di ogni essere umano sulla Terra.

Alle giornate tristi e di sconforto, senza gli amici coinquilini (in particolare David, Cristiano, Riccardo, Andrea e Alice), probabilmente mi sarei risollevato con più fatica; grazie per i momenti di spensieratezza trascorsi insieme. Ringrazio i miei amici “di paese” che, sebbene fossi poco presente a causa della distanza, hanno saputo e continuano ad accogliermi tra loro, in particolare, Maicol, Mosco, Perry e Manuel.

Infine, ma non ultima per importanza, piuttosto il contrario, alla persona che ogni giorno mi insegna cosa vuol dire Amare e a sperimentare ogni giorno la “bella fatica” che si incontra per crescere lungo la strada dell'Amore: Marta.