

Precancerosi e cancerogenesi

Nel 1972, il **Who** (nel Meeting of Investigators on the Histological Definition of Precancerous Lesions) ha definito le **lesioni precancerose** come “*Alterazioni morfologiche tissutali nelle quali è più probabile l'evoluzione neoplastica rispetto al tessuto apparentemente sano*”.

In base alla diversa percentuale di trasformazione maligna sono state distinte in:

- **Lesioni precancerose obbligate**, con probabilità di cancerizzazione molto alta (90%), come la *Eritroplasia di Queyrat (eritroplachia)*: l'unica lesione precancerosa obbligata delle VADS. È stata definita come un'alterazione della mucosa, di colore rosso, lucida, vellutata, piana o appena rilevata, senza sintomatologia, con o senza “spruzzatore” di piccole aree biancastre, che non può essere clinicamente e patologicamente ascrivibile a nessuna altra condizione. Le sedi più frequenti sono il pavimento della bocca, il trigono retromolare, il palato molle ed il pilastro anteriore. Istologicamente, nel 90% dei casi, si può osservare displasia di vario grado, ed il più delle volte, displasia severa sino ad arrivare a Carcinoma in situ e, perfino, al Carcinoma squamo-cellulare invasivo.
- **Lesioni precancerose facoltative**, con differenti, ma contenute, percentuali.
 - ✓ Lesioni locali con **elevata incidenza** di cancerizzazione (5-10%): *Leucoplachia* e Lichen Planus.
 - ✓ Lesioni con **scarsa tendenza** alla cancerizzazione (1%): Fibrosi sottomucosa; Papillomi singoli; L.E.S; Glossiti; Leucocheratosi nicotinic.

In letteratura internazionale, i termini “*precancerose*” e “*pre maligne*”, vengono utilizzati con riferimento a lesioni del cavo orale in cui sia implicita l'azione di eventi molecolari irreversibilmente avviati alla malignità. **Ma ciò non è sempre vero**. Alcuni Autori suggeriscono, in maniera più corretta, l'uti lizzo del termine *lesione potenzialmente maligna*. (Suarez et al.,98).

Non ci sono dubbi che alcune lesioni bianche, nel cavo orale, siano *potenzialmente maligne*. Infatti i pazienti con Leucoplachia hanno un rischio di trasformazione maligna 5 volte superiore ai gruppi di controllo sani. (*Van der Waal*). Ma questo non vuol dire che tutte le lesioni bianche del cavo orale vadano incontro inevitabilmente a trasformazione maligna

Devono essere distinte le “*condizioni precancerose*”, dalle “*lesioni precancerose*”. Per **condizione potenzialmente maligna** si intende una condizione generalizzata, associata ad un significativo aumento del rischio di evoluzione neoplastica (in più parti del corpo) e sono dovute ad un difetto di controllo sistemico della qualità morfologica dei tessuti.

Condizioni orali precancerose riferibili ad espressioni localizzate di malattie generali sono presenti nella *Disfagia Sideropenica (Sindrome di Plummer-Vinson)*, *Lupus Eritematoso*, *Glossite Atrofica nella sifilide terziaria*, *fibrosi sottomucosa* (5-30% di degenerazione), *Xeroderma Pigmentoso*, *Lichen ruber planus* (0,4-2,5%), *epatopatie croniche*, *stati carenziali di vitamine o oligoelementi*, *stati di immunodeficienza*.

Per **lesione potenzialmente maligna** si intende un tessuto morfologicamente alterato (dunque, una situazione locale), dove l'insorgenza di una neoplasia è più probabile che nel tessuto sano.

Essa è dovuta ad errori maturativi dell'epitelio (*displasia*): leucoplachia (0,13-6%), l'eritroplachia (90%), la *candidosi cronica iperplastica* (leucoplachia da candida), la *lentigo maligna*, l'*iperplasia verrucosa* e la *papillomatosi orale florida* (30-50%).

Cancerogenesi

Attualmente si ritiene che la cancerogenesi comporti *l'interazione di molteplici fattori estrinseci ed intrinseci con effetti complementari*. Sono stati effettuati numerosissimi studi allo scopo di chiarire il processo della cancerogenesi. Questi studi (avviati agli inizi degli anni quaranta da *Mottram, Rous e Kidd*) erano tesi soprattutto a chiarire il perché del prolungato **tempo di induzione neoplastica**,

ossia l'intervallo di tempo che intercorre tra il primo contatto con l'agente oncogeno e il successivo sviluppo della neoplasia. Qualche anno più tardi **Beremblum e Shubik** dimostrarono che la *cancerogenesi cutanea sperimentale* (indotta pennellando la cute di roditori con determinate sostanze chimiche) può essere suddivisa in due fasi (**cancerogenesi a due tappe**):

- **Fase di iniziazione**: le cellule bersaglio subiscono l'azione dell'agente cancerogeno, subiscono delle trasformazioni che non si evidenziano fenotipicamente, o si evidenziano con difficoltà.
- **Fase di promozione**: le cellule trasformate nella fase precedente, pur in assenza dell'agente cancerogeno (che inizialmente le aveva trasformate), se sottoposte a determinati stimoli, rivelano i caratteri acquisiti nella fase precedente.

In questo modo, si spiega il tempo di induzione neoplastica: l'agente trasformante (iniziante) trasforma le cellule bersaglio, senza manifestare fenotipicamente questa trasformazione, ma conferendo, alla cellula, una *potenzialità neoplastica* che si manifesterà solo con il successivo intervento di altri agenti, detti promoventi (lo stimolo potrebbe anche essere rappresentato dalla continua esposizione all'agente cancerogeno della fase precedente).

L'**agente iniziante** è, quindi, un fattore chimico, fisico o biologico capace di alterare, in modo diretto e *irreversibile*, la struttura molecolare o l'espressione della componente genetica della cellula. L'efficienza del processo di iniziazione è, inoltre, funzione della fase del ciclo cellulare in cui si trova la cellula bersaglio nel momento in cui viene esposta all'agente iniziante. Studi condotti *in vitro* hanno dimostrato che le cellule sono particolarmente suscettibili alla trasformazione quando si trovano in *fase S*.

I maggiori agenti cancerogeni chimici sono in grado di indurre la comparsa di una neoplasia senza l'intervento di altri fattori: ossia sono dotati del potere iniziante e del potere promovente. Questi cancerogeni sono detti **completi**: questo loro comportamento, in genere, si manifesta soltanto a elevato dosaggio. Infatti, la maggioranza dei cancerogeni chimici si comporta da **cancerogeno incompleto**, ossia come agenti inizianti puri.

Gli agenti, detti **co-cancerogeni** sono, invece, agenti che favoriscono il processo d'iniziazione.

Gli **agenti promoventi** sono, per definizione, privi di potere trasformante e agiscono esclusivamente sulle cellule che hanno già subito un processo di iniziazione. Si tratta di agenti capaci di influenzare, in modo indiretto e *reversibile*, l'attività proliferativa e/o differenziativa della cellula, già trasformata. Questi fattori non determinano modificazioni strutturali del materiale genetico, ma modificano il comportamento cellulare.

Fattori come il tabacco e le radiazioni ultraviolette si comportano come agenti inizianti ed hanno un effetto estrinseco locale diretto sui tessuti. Altri fattori, come l'irritazione cronica, la scarsa igiene orale possono causare disturbi estrinseci locali che rendono più suscettibile l'ospite agli effetti cancerogeni: si comportano, quindi, da agenti promoventi. Anche la deficienza di Fe può considerarsi una condizione promovente: può causare, infatti, disturbi intrinseci sistemici, che rendono l'ospite più suscettibile ai cancerogeni.

Analizziamo i principali fattori di rischio:

Fattori di rischio per il Carcinoma orale

Tabagismo

Innanzitutto, bisogna riportare quanto detto dal **Codice Europeo contro il Cancro**, nel 1996, in cui si danno Informazioni generali sul tabagismo:

“Il tabacco può uccidere in più di venti modi e, per i fumatori, il tasso di mortalità nella mezza età (tra i 35 ed i 69 anni) è 3 volte quello dei non fumatori e circa la metà dei fumatori abituali di sigarette decederà alla lunga a causa di questo vizio; il fumatore perderà circa 20-25 anni della speranza di vita di un non fumatore. D'altra parte, vi sono indubbi vantaggi nello smettere di

fumare (anche in persone che fumano ormai da molti anni), evitando la maggior parte del rischio residuo di decesso, qualora si smetta di fumare nella mezza età”.

Il tabacco viene, quindi, considerato come una delle maggiori cause di carcinomi delle vie aereo-digestive superiori (VADS). Il fattore di rischio tabacco è direttamente proporzionale agli anni di esposizione, all'età di inizio, alla quantità consumata, alla qualità del tabacco, alla modalità di consumo, alla modalità di trattamento del tabacco stesso. In particolare, il tempo di esposizione ai cancerogeni contenuti nel tabacco (e allo stesso tabacco) assume un'importanza fondamentale nella genesi della neoplasia: tanto più è lunga è l'abitudine al fumo, tanto maggiore è la quantità di tabacco consumato, maggiore è il rischio.

Tutte le forme di tabacco fumato così come il tabacco da masticare o da fiuto sono state strettamente correlate all'insorgenza del cancro orale. In Europa occidentale, il tabacco viene essenzialmente fumato; nell'Asia Meridionale ed in India, viene, invece, masticato così come il betel (anche questa è una sostanza a rischio); negli Stati Uniti, il tabacco viene anche fiutato.

Il tabacco viene, in genere, fumato sia mediante sigarette che sigari e pipe. L'utilizzo di sigari e pipe aumenta ulteriormente il rischio di sviluppare un cancro alle VADS (vie aereo digestive superiori), ma determina un aumento del rischio di un carcinoma bronchiale inferiore rispetto a quello determinato dall'uso delle sigarette. In particolar modo, l'abitudine di fumare le pipe, oltre ad aumentare il rischio di sviluppare un cancro in tutte le sedi della bocca, sembra indurre un rischio più elevato di localizzazione al labbro inferiore.

Il *rischio relativo* dei non fumatori-non bevitori è di 1. I fumatori più accaniti (più di 20 sigarette al giorno o 5 sigari al giorno) sono *6 volte* più soggetti a sviluppare un cancro orale dei soggetti non fumatori [**RR=6-7**]. Ma, spesso, molti fumatori sono anche bevitori e ciò comporta un ulteriore aumento del rischio [**RR=28**].

Alcuni Autori hanno confermato l'associazione positiva tra un consumo eccessivo di alcolici ed il cancro orale; ed è stato calcolato che i grandi bevitori (più di 6 once al giorno) presentano il rischio di sviluppare carcinomi orali circa *10 volte* di più rispetto ai bevitori occasionali. Comunque, il calcolo dovrebbe tener presente del fatto che molti bevitori sono anche dei grandi fumatori. Infatti il RR dei Bevitori-non fumatori è tra *6-10* (dati, però, probabilmente inficiati dal contemporaneo consumo delle sigarette da parte dei bevitori).

Non è certo come il fumo agisca nella patogenesi del carcinoma, ma è molto probabile che vada ad agire direttamente sulle mucose delle VADS, sia con la creazione di alterazioni dell'epitelio di tipo irritativi, che con l'apporto di agenti cancerogeni (ossia **iniziatori**, come il *benzoantracene*, il *5-metilcresene* e il *benzofluorantene*, e **co-cancerogeni**, come il *pirene*, *metilpirene*, *naftalene* e *fluorantene*). Gli idrocarburi aromatici policiclici (nitrosamine) sono le principali sostanze cancerogene del tabacco fumato.

Si è già detto che il tipo di tabacco ed i metodi di trattamento e la modalità di utilizzo possono influenzare i rischi relativi del carcinoma orale.

In India, la più alta incidenza è dovuta alla larga diffusione del fumo di *bidis* e all'abitudine (diffusa tra le donne) del “**focus ab intro**”, (detto anche “**reverse smoking**”), ossia l'abitudine di fumare con la parte accesa della sigaretta, tenuta dentro la bocca.

Il *fumo inverso* è una pratica diffusa nei Carabi, nell'America meridionale e centrale, in India e Sardegna. Nel continente indiano, il carcinoma del palato duro è di frequente riscontro ed è stato associato a tale abitudine. In questi casi, il rischio diviene eccezionalmente alto (sono stati riportati RR = 40), a causa della stretta vicinanza fra combustione di tabacco e mucosa del palato e lingua.

L'uso del tabacco non fumato, sia nelle forme da fiutare (tabacco più fine o più grossolano), che da masticare, in foglie, si correla ad un rischio maggiore di sviluppare un cancro orale rispetto ai gruppi controllo, soprattutto nelle aree dove è posto a contatto (come gengiva e mucosa geniale).

In un'approfondita ricerca è stato riscontrato come fra i pazienti con Carcinoma squamocellulare, soltanto l'1,45% fossero utilizzatori di tabacco non fumato, mentre, nei pazienti con carcinoma verrucoso, erano ben 7,7% (**Link et al., 1992**). Questo dimostra che l'utilizzo di tabacco non fumato

comporta un aumentato rischio per l'insorgenza di un carcinoma verrucoso e, quindi, meno aggressivo.

Il carcinoma, inoltre, colpisce tipicamente la porzione di mucosa buccale in cui il tabacco è mantenuto in sede. Negli Stati del Sud-Est degli USA, il carcinoma della gengiva inferiore e della cresta alveolare, sono comuni e le donne costituiscono il 45% dei casi (*Winn & Blot, 1985*). Questo è da mettere in correlazione con l'abitudine, diffusa tra le donne, di succhiare e masticare tabacco.

Nonostante qualcuno la indichi come un'abitudine meno rischiosa rispetto le sigarette, il potenziale carcinogenetico per il tabacco non fumato, non appare di minore rilevanza. Nonostante possano essere trovati carcinogeni specifici nel tabacco non fumato, un porzione relativamente bassa di consumatori di tabacco non fumato sviluppano carcinomi e, se si manifestano delle trasformazioni maligne, queste si presentano solo dopo diverse decadi di anni di consumo. Va, dunque, anch'esso indagato e considerato un rischio per la salute. Inoltre, un nuovo aspetto è quello rappresentato dal passaggio di molti giovani, dal tabacco non fumato, alle sigarette.

In **India**, e in alcuni paesi asiatici, l'incidenza raggiunge il 30-40% di tutti i tumori, e in alcune regioni può rappresentare quasi il 50%. Questi numeri vengono correlati all'uso del tabacco non fumato, miscelato con altri composti irritanti, e all'elevato numero di persone che praticano quest'abitudine. La combinazione della masticazione del betel con il tabacco ed il fumo aumenta notevolmente il rischio di sviluppare carcinomi orali: 23 volte negli uomini fino a 35 volte nelle donne (*Jaftarey e Zaidi, 1976*).

Il tabacco viene mescolato con frammenti di *noci di Betel*, frutta ed altre spezie (calce spenta, noci di tiglio, noci di areca, avvolti con una foglia di Betel). [nelle noci di Areca sono stati identificati dei potenziali carcinogeni come l'*arecolina*]. La composizione, il tipo, la qualità, possono variare notevolmente da un paese all'altro, secondo il gusto personale, tradizione e possibilità economiche.

Il tutto viene mescolato a formare il cosiddetto "*quid*" o "*pan*". Il **pan** viene normalmente masticato dopo il pasto per placare il senso di fame e aiutare la digestione, crea inoltre uno stato di leggera euforia ed incrementa la salivazione. Tale abitudine, che spesso inizia nell'infanzia, può causare la comparsa di leucoplachia, che può andare incontro a trasformazione maligna (evidenziata dallo sviluppo di proliferazione papillare o di una ulcerazione).

Alcoolismo

L'alcool è considerato il secondo fattore di rischio per il Carcinoma delle VADS. Il rischio, in particolare, sembrerebbe essere più elevato per la faringe piuttosto che per la cavità orale. Il rischio relativo non sembrerebbe essere correlato solo al quantitativo di etanolo contenuto nelle bevande alcoliche, ma anche, secondo alcuni Autori, alla presenza di impurità (incluse le *nitrosamine*) particolarmente cancerogene contenute in distillati artigianali, vino o birra. Il transito, attraverso la mucosa, di queste sostanze contaminanti cancerogene potrebbe essere facilitato dall'alcool stesso. Bisognerebbe, dunque, considerare anche la qualità e il tipo di bevanda, dal momento che il consumo di distillati artigianali, contenenti prodotti tossici cancerogeni, può essere particolarmente importante. È difficile riuscire a chiarire il ruolo eziologico dell'alcool a causa della frequente associazione con il fumo. Probabilmente, l'alcool agirebbe direttamente sulle mucose, in quanto agente cancerogeno promotore, sia in maniera mediata, in quanto correlato all'epatopatia alcolica. In effetti, alcuni Autori hanno rilevato un'associazione tra cirrosi e cancro orale. I danni indotti dall'alcool sul fegato possono aiutare l'inizio o l'accelerazione di trasformazioni maligne nella mucosa orale. In effetti, alcuni esperimenti su animali hanno suggerito che l'alcool possa essere un fattore eziologico del cancro orale attraverso un effetto sistemico: danneggiando il fegato e alterando il metabolismo, potrebbe modificare la funzione barriera della mucosa orale e, quindi, potenziare l'azione dei cancerogeni sulla mucosa.

Studi epidemiologici hanno dimostrato un aumentato rischio di Carcinoma orale in associazione al consumo di alcool. Quest'ultimo, soprattutto quando associato al fumo, è uno dei maggiori fattori di rischio.

L'identificazione del solo alcool come fattore cancerogeno è resa difficile dal fatto che molti pazienti con cancro orale sono sia bevitori che fumatori. In effetti, sembra troppo semplicistico considerare l'alcool come un irritante per le mucose o un solvente per altre sostanze carcinogene (come quelle del tabacco).

Si ritiene che anche la contaminazione con carcinogeni presenti nelle bevande alcoliche possa giocare un ruolo nello sviluppo di una neoplasia orale.

Altri Fattori di rischio

Fattori Fisici: meccanici e traumatici

Non ci sono ancora prove del fatto che i microtraumi e le irritazioni croniche a carico della mucosa orale (da parte, ad esempio, di radici o cuspidi taglienti, di protesi incongrue) siano da considerare fattori cancerogeni; la cancerogenesi sperimentale ha dimostrato che i fattori irritativi cronici rappresentano dei promotori piuttosto che degli iniziatori di un processo neoplastico orale. Il trauma meccanico (legato a protesi incongrue, otturazioni fratturate, cuspidi taglienti, margini dentali affilati), da solo, non sembra in grado di provocare un cancro orale. Tuttavia, se la neoplasia è indotta da un'altra causa (tabacco e/o alcool), la contemporanea presenza di un fattore irritativo può rendere più rapido lo sviluppo della trasformazione maligna.

Lo stesso ruolo promotore può essere svolto dalla cattiva igiene orale. La cattiva igiene orale deve essere intesa come uno stato scadente e una mancata cura per il mantenimento dell'integrità del proprio apparato stomatognatico. La cattiva igiene orale determinerebbe un prolungato contatto delle sostanze cancerogene con le mucose ed una ridotta sensibilità delle stesse, con un suo ruolo nel ritardo diagnostico di queste neoplasie.

Fattori Infettivi

Questi vengono distinti in:

- *Fungini.*
- *Virali.*

Il ruolo della **candidosi cronica** non è ancora molto chiaro, ma la *C. Albicans*, un parassita intracellulare, e le infezioni candidosiche, inducono sperimentalmente una iperplasia epiteliale (**Cawson**, 1973).

Anche le **candidosi croniche iperplastiche** (*leucoplachia candidosica*) sono frequentemente associate a displasia. Sono stati riportati casi di candidosi croniche che hanno sviluppato il carcinoma. In effetti, il possibile ruolo della candidosi nell'eziologia del carcinoma orale è stato descritto; ma, anche se la candidosi cronica promuove la trasformazione maligna, ciò è rilevante solo per pochi casi (**Cawson e Binnie**, 1980). Bisogna, anche, ricordare che la leucoplachia da *Candida* è, spesso, associata all'abitudine del fumo e all'uso di protesi dentarie che costituiscono un ottimo habitat per lo sviluppo del micete (e il fumo, associato al traumatismo cronico dovuto ad una protesi incongrua, rappresenta un importante fattore di rischio per la cancerogenesi).

È stato suggerito che il micete sia, in alcuni casi, responsabile della degenerazione neoplastica. Tale considerazione si basa sulla potenziale capacità del fungo di produrre una sostanza cancerogena: **N-nitrosobenzilmetilamina**. Alcuni biotipi del genere *Candida albicans*, quindi, aumenterebbero il rischio di trasformazione maligna, con effetto catalizzatore nella formazione di nitrosamine in grado di attivare dei proto-oncogeni, trasportando poi queste ultime negli strati profondi dell'epitelio.

Per quanto riguarda i **fattori virali**, il legame fra alcuni virus (HSV-1, EBV e HPV) ed alcuni tipi di neoplasie orali sembra essere piuttosto forte.

Aspetti nutrizionali

Ricordiamo che la **vitamina A** è importante per il mantenimento dell'epitelio squamoso del cavo orale. La sua deficienza porta ad una eccessiva cheratinizzazione della cute e delle mucose. È stato suggerito che possa svolgere un ruolo protettivo nei confronti del Carcinoma.

Una **deficienza di Fe**, soprattutto se severa (*Sindrome di Plummer-Vinson o di Peterson-Brown-Kelly*), è associata ad un alto rischio di carcinoma squamoso orale (dell'esofago, del faringe e del retrobocca).

Spesso la neoplasia si sviluppa in un'età inferiore rispetto a soggetti senza anemia sideropenica.

I soggetti con deficit di Fe tendono ad avere un'*alterata immunità cellulo-mediata*, ed il Fe, inoltre, è essenziale per la normale funzione delle cellule epiteliali del tratto digestivo superiore. Nei casi di deficienza di ferro, il turn-over delle cellule epiteliali è aumentato rendendo la mucosa atrofica.

La Sindrome di Plummer-Vinson si caratterizza per un quadro di lingua eritematosa e dolente, disfagia e ***predisposizione allo sviluppo di squamocarcinomi***.

Radiazioni

La luce ultravioletta è un noto agente cancerogeno che rappresenta un fattore eziologico significativo per i Carcinomi a cellule basali della cute e per il Carcinoma del labbro.

La dose cumulativa di esposizione al sole e la quantità di protezione, legata alla naturale pigmentazione, sono aspetti rilevanti nello sviluppo di queste neoplasie.

Le radiazioni con lunghezza d'onda compresa tra 2900 e 3200 nm (UVB), sono più cancerogene di quelle comprese tra 3200 e 3400 nm (UVA). I gruppi etnici con la pelle scura hanno un basso tasso di Carcinomi del labbro in comparazione con la popolazione di pelle chiara che vivono nella stessa regione. La melanina protegge gli strati più profondi dell'epidermide, sia formando una barriera fisica che blocca il passaggio dei raggi UV, sia perché assorbe chimicamente i carcinogeni rilasciati dalle radiazioni ultraviolette. Ad esempio: l'incidenza del Ca. del labbro, negli USA, aumenta da Nord a Sud in relazione al clima più soleggiato. In generale, l'incidenza del Ca. del labbro inferiore risulta più alta nelle popolazioni rurali che in quelle urbane delle stesse zone, ed i lavori all'aperto espongono ad un maggior rischio di Ca. del labbro. I raggi solari sono, in tali casi, i fattori causali maggiormente indicati. In effetti, il bordo vermiglio del labbro e l'adiacente mucosa orale sono esposte agli effetti cancerogeni sia della cute che della cavità orale. Comunque, c'è una forte associazione tra il cancro del labbro inferiore e l'esposizione prolungata ai raggi solari: l'esposizione prolungata alle radiazioni ultraviolette, in particolare le UVB, comporta modificazioni fibrotiche e sclerotiche a carico del connettivo sottostante e atrofia dell'epitelio (si parla di *cheilite attinica* che è da considerare una lesione potenzialmente maligna). L'epitelio atrofico diverrebbe, quindi, più suscettibile agli agenti cancerogeni rispetto all'epitelio normale. Il rischio relativo aumenta notevolmente se, all'esposizione prolungata alle radiazioni solari, si associa anche l'abitudine del fumo (in particolare il tabagismo da pipa, considerato il maggiore fattore di rischio per il Ca. del labbro inferiore).

Raggi X

I raggi X provocano una diminuzione della risposta immunitaria e alterazioni a livello cromosomico. La radioterapia testa-collo può aumentare il rischio di sviluppare una neoplasia del cavo orale.

Immunosoppressione

Un *sistema immunitario compromesso* costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro orale. Alcuni studi hanno, infatti, attestato un aumento del Carcinoma del labbro in pazienti sottoposti a trapianto renale (probabilmente dovuto alla terapia immuno-soppressiva anti-rigetto), o soggetti sottoposti a trapianto di midollo.

L'immunosoppressione potrebbe agire attivando la potenzialità oncogenetica dei virus.

Infezioni croniche

- *Candidosi orale.*
- *Sifilide.* In passato è stata collegata al Carcinoma orale, soprattutto nella porzione dorsale della lingua. È possibile che l'atrofia epiteliale, negli ultimi stadi della malattia, renda la mucosa più suscettibile ad altri agenti cancerogeni. Il Ca. squamoso associato a sifilide è raro.

Occupazione

Alta incidenza di carcinomi si è riscontrata nei lavoratori tessili della lana, esposti a polveri del cotone grezzo e/o lana. È stato suggerito, inoltre, un aumentato rischio tra i lavoratori delle stamperie, anche se tale correlazione non è sicura.

Sindromi genetiche

Il Carcinoma orale rappresenta una complicanza dell'*anemia di Fanconi*. Essa è un difetto raro, genetico, che presenta una maggiore frequenza nelle donne, con un rapporto F:M = 3:1. È un difetto genetico tipicamente complicato dalla leucemia o dalle sindromi mielodisplastiche. L'anemia aplastica è un'altra possibilità, e si manifesta solitamente nei primi 10 anni. La maggior parte dei pazienti muore di anemia o leucemia nei successivi 10 anni. Nei soggetti in cui i danni del midollo osseo sono minori i carcinomi appaiono nella seconda decade di vita, spesso prima dei 30 anni. I tumori si sviluppano molto prima nei pazienti con questo difetto genetico che in quelli senza questo difetto.

La suscettibilità al carcinoma orale è significativamente aumentata nella *discheratosi congenita*. Occasionalmente il cancro orale può associarsi alla *Sindrome di Bloom* (eritema teleangiectasico con ritardo di sviluppo).

Carlo Paderni
Roberta Saccone

Bibliografia:

- **Joseph A. Regezi, James J. Sciubba** "*Patologia orale*":
 - Connolly G, Winn D, Hecht S, et al.: "*The reemergence of smokeless tobacco*". N Engl J Med, 314: 1020- 1027, 1986.
 - Krogh P, Hald B, Holmstrup P: "*Possible mycological etiology of oral cancer: catalytic potential of infecting Candida Albicans and other yeasts in production of N-nitrosobenzylmethylamine*". Cancerogenesis, 8: 1543-1548, 1987.
 - Sankaranarayanan R: "*Oral cancer in India: an epidemiologic and clinical review*". Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 69: 325-330, 1990.
- **Roderick A. Cawson, Andrew W. Barrett, John M. Wright, William H. Binnie** "*Patologia orale*"; Delfino editore :
 - Binnie WH: "*Epidemiology and aetiology of oral cancer in Britain*". Proc R Soc Med, 69: 737-40, 1976.
 - Cawson RA: "*Induction of epithelial hyperplasia by Candida Albicans*". Br J Dermatol., 89: 497-503, 1973.

- Cawson RA, Binnie WH: “*Candida leukoplakia and carcinoma: a possibile relationship*”.
 - Graham S, Dayal H, Rohrer T, et al.: “*Dentition, diet, tabacco and alcohol in the epidemiology of oral cancer*”. J Natl Cancer Inst, 59: 1611-18, 1977.
 - Jaftarey J, Zaidi SHM: “*Carcinoma of the oral cavity and oropharinx in Karachi (Pakistan). An appraisal*”. Trop Doct, 6: 63-7, 1976.
 - Keller AZ: “*Cirrhosis of the liver, alcoholism and heavy smoking associated with cancer of the mouth and pharinx*”. Cancer, 20: 1015-22, 1967.
 - Lindqvist C, Teppo L: “*Epidemiological evaluation of sunlight as a risk factor of lip cancer*”. Br J Cancer, 37: 983-7, 1978.
 - Link JO, Kaugars GE, Burns JC: “*Comparison of oral carcinomas in smokeless tobacco users and nonusers*”. J Orl Maxillofac Surg, 50: 452-455, 1992.
- **F. Montagna, Giuseppe Ferronato, F. Martinelli:** “*Patologia orale orientata per problemi: diagnosi differenziale e terapia*”. A.N.D.I. edizioni Promoass.
 - **Giuseppe Tolone:** “*Oncologia generale*”. Medical Books, Palermo 1997.
 - **M. D’angelo, V. Margotta, G. Campisi:** “*Il cancro orale e la sua prevenzione*”