



FNOMCeO - CAO

Progetto di aggiornamento sul Carcinoma orale  
C.A.O. - S.I.P.M.O.- S.I.O.C.M.F.

# Miceti, Virus e carcinoma orale

All rights reserved

*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa G. Campisi*

**SIPMO**

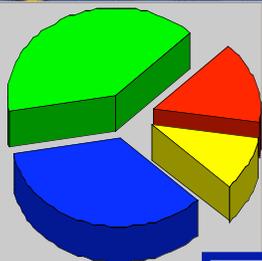


# CARCINOMA ORALE



## EZIOLOGIA MULTIFATTORIALE





- Tabagismo
- Alcol
- Altri Fattori
- Tabagismo + Alcol

## Eziologia multifattoriale del carcinoma orale

### Fattori esogeni

- Fumo
- Alcol
- Radiazioni solari (UVA/B)
- Agenti infettivi**
  - virali: EBV HPV,, HCV,
  - micotici: **Candida spp**
- Dieta povera di frutta e verdura

### Fattori endogeni

- Sindromi sistemiche e disordini metabolici:**  
discheratosi congenita, anemia di Fanconi, sindr. Di Bloom, fibrosi sottomucosa, disfagia sideropenica (sindr. di Plummer-Vinson), lupus eritematoso discoide.
- Mutazioni genetiche e/o polimorfismo enzimatico**

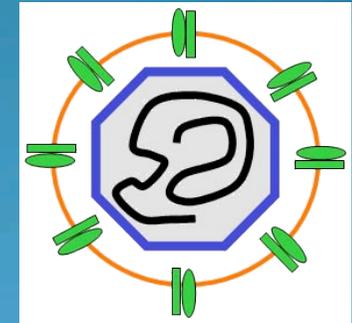
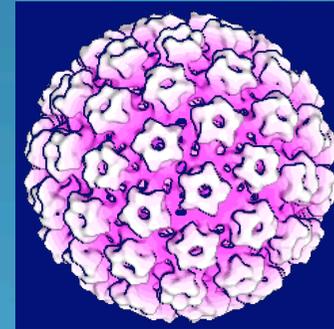
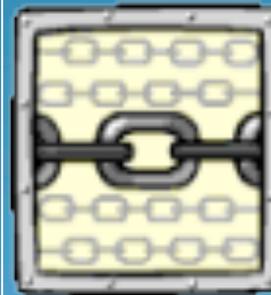
*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa Campisi*



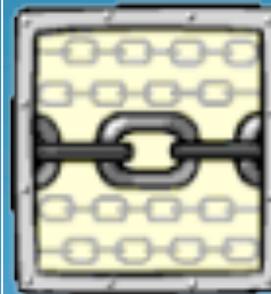
# CARCINOGENESI ORALE

## VIRUS





# CARCINOGENESI ORALE

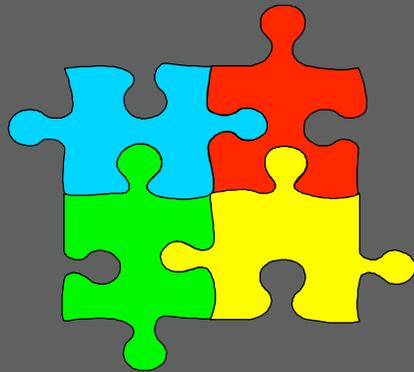


**EBV**





# EBV e Neoplasie



+ immunodeficit

## Linfoma di Burkitt Ca nasofaringeo

Linfoma di Hodgkin  
Mal. linfoproliferative  
Linfomi a cell.T periferici

zur Hausen H et al. Nature 1970; 228(5276): 1056-8  
Ammatuna P et al. J Oral Dis 2001; 7: 34-40.  
Aoki Y et al. Curr HIV Res. 2004 Oct;2(4):343-9.  
Serraino D et al. J Biol Regul Homeost Agents. 2005 Jan-Jun;19(1-2):63-70



## % di EBV nel Carcinoma Squamocellulare Orale

0 - 100%

- **Horiuchi K et al.** Epstein-Barr virus in the proliferative diseases of squamous epithelium in the oral cavity. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995;79:57-63.
- **Tsuhako K et al.** Comparative study of oral squamous cell carcinoma in Okinawa, Southern Japan and Sapporo in Hokkaido, Northern Japan: with special reference to human papilloma virus and Epstein-Barr virus infection. J Oral Pathol Med 2000;29:70-9.
- **D'Costa J et al.** Epstein-Barr virus in tobacco-induced oral cancers and oral lesions in patients from India. J Oral Pathol Med 1998;27:78-82.
- **Heerden W et al.** Prevalence of EBV in oral squamous cell carcinomas in young patients. Anticancer Res 1995;15:2335-40.
- **Rensburg E et al.** Detection of EBV DNA in oral squamous cell carcinomas in a black African population sample. In Vivo 1995;9:199-202.
- **Maeda T et al.** Epstein-Barr virus infection and response to radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oral cavity. Cancer Lett 1998;125:25-30.
- **Gonzalez-Moles M et al.** Epstein-Barr virus and oral squamous cell carcinoma in patients without HIV infection: viral detection by polymerase chain reaction. Microbios 1998;96:23-31.
- **Kobayashi I et al.** Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. J Pathol 1999;189:34-9.
- **Atula S et al.** Human papillomavirus and Epstein-Barr virus in epithelial carcinomas of the head and neck region. Anticancer Res 1997;17:4427-34.
- **Cruz I et al.** No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: a study at the DNA, RNA and protein levels. Int J Cancer 2000;86:356-61.
- **Hermann RM et al.** Presence of human papillomavirus-18 and Epstein-Barr virus in a squamous cell carcinoma of the tongue in a 20-year-old patient. Case report and review of the current literature." Cancer Radiother 2004 ; 8(4): 262-5.



## Un po' di letteratura....

**Sand LP et al. Prevalence of Epstein Barr virus in oral squamous cell carcinoma, oral lichen planus and normal mucosa. Oral Surg Oral med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93:586-92**

- **Lichen planus e carcinoma orale: frequenza di EBV aumentata di 6.8 volte rispetto ai controlli sani**
- **Formulate 3 differenti teorie**
  - 1. Coinvolgimento eziologico di EBV nella patogenesi delle lesioni potenzialmente maligne e del carcinoma orale**
  - 2. La presenza della lesione predispone all'infezione secondaria da EBV**
  - 3. Predisposizione dovuta alla riduzione delle difese immunitarie locali e/o sistemiche**
- **Infezione da EBV: causa o conseguenza di tali lesioni?**



***Cruz I et al. No direct role for Epstein-Barr virus in oral carcinogenesis: a study at the DNA, RNA and protein levels. Int J Cancer. 2000;86(3):356-61.***

“La mancata espressione dei trascritti e delle proteine di EBV nelle lesioni neoplastiche orali suggerisce che probabilmente il virus non è direttamente coinvolto nella carcinogenesi orale.”

**...tuttavia...**

Di contro, un analogo studio recentemente condotto su un campione di pazienti immunocompetenti, ha riscontrato una significativa espressione virale nelle lesioni potenzialmente e francamente maligne orali, suggerendo un ruolo eziologico di EBV nel processo carcinogenetico orale, similmente a quanto accertato circa la trasformazione neoplastica dei linfociti B.

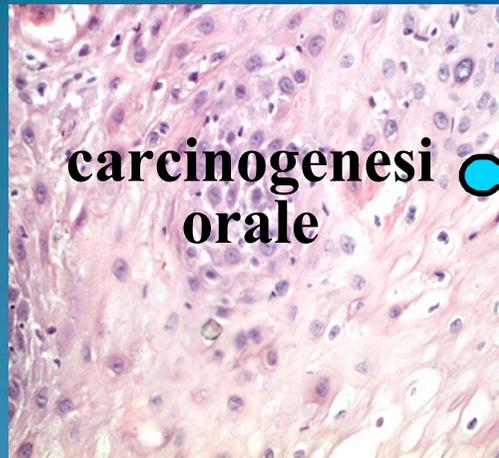
***Shimakage M et al. Association of Epstein-Barr virus with oral cancers. Hum Pathol. 2002; 33(6):608-14.***



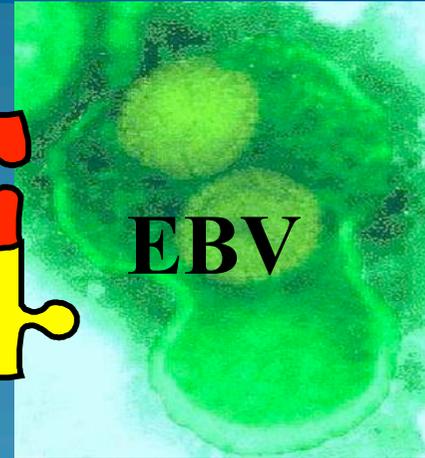
***Hermann RM et al. Presence of human papillomavirus-18 and Epstein-Barr virus in a squamous cell carcinoma of the tongue in a 20-years-old patient. Case report and review of the current literature. Cancer Radiother 2004; 8(4): 262-5.***

- **Ampio range di frequenza di EBV nei carcinomi orali**
- **Differenze tra gli studi in termini di procedure di rilevamento del virus**
- **La presenza del genoma virale nelle cellule neoplastiche, in assenza di trascritti virali e proteine, potrebbe essere indice di un'infezione transitoria o di una possibile contaminazione salivare dei campioni**

**...IN CONCLUSIONE**



carcinogenesi  
orale



EBV

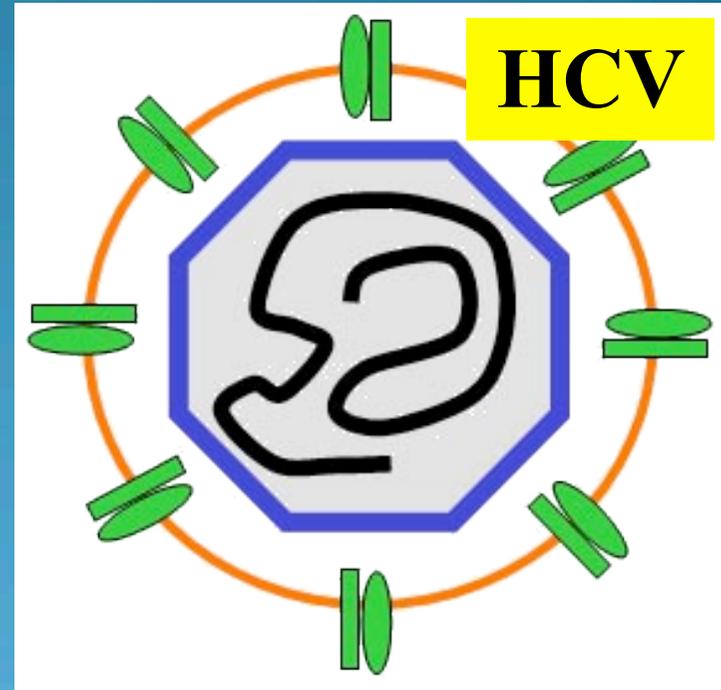
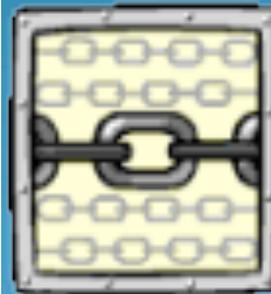
**IL VIRUS EBV PUO' ESSERE CONSIDERATO UN  
FATTORE EZIOLOGICO DEL CARCINOMA ORALE?**

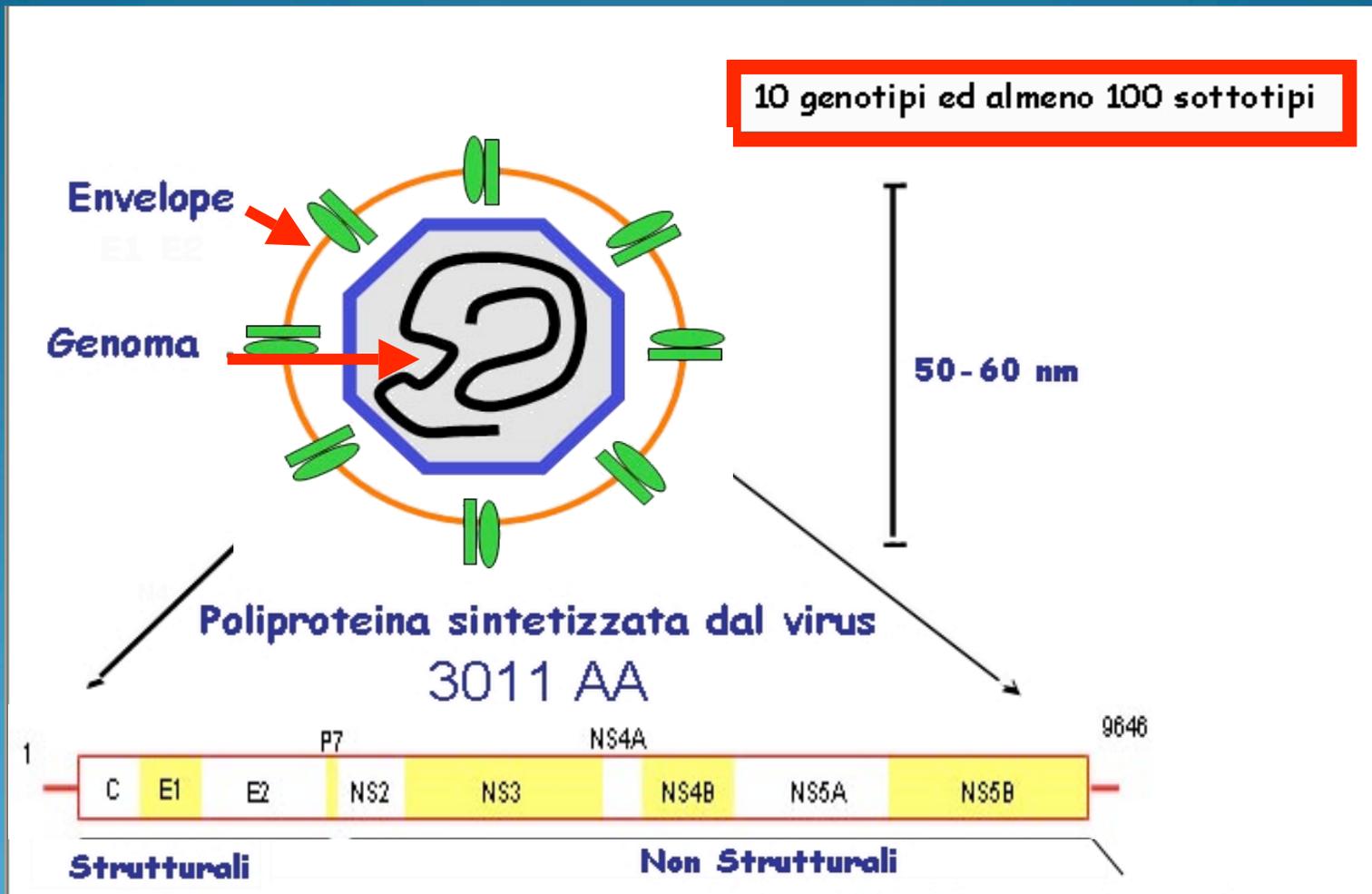
**NO**

Le attuali evidenze scientifiche che supportano tale ipotesi sono tuttora scarse e contraddittorie



# CARCINOGENESI ORALE

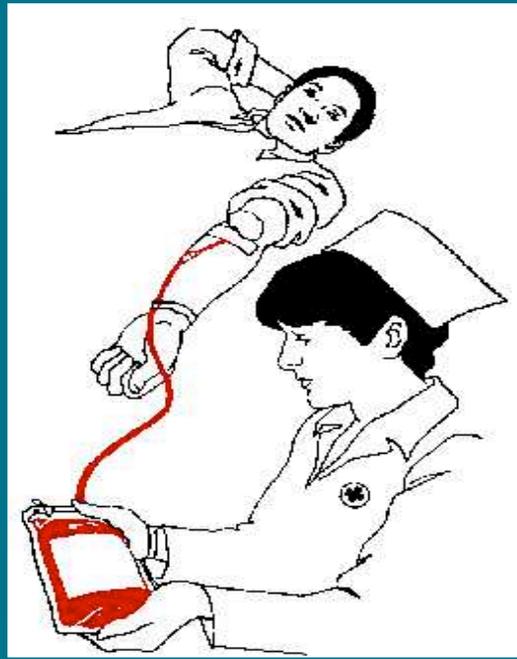




Modificato da <http://www.edc.pitt.edu/virahepc/hepcabout.html>



## VIE DI TRASMISSIONE DEL VIRUS



TRASMISSIONE  
PARENTERALE



TRASMISSIONE  
SESSUALE



TRASMISSIONE  
MATERNO-  
FETALE



FNOMCeO - CAO

Progetto di aggiornamento sul Carcinoma orale  
C.A.O. – S.I.P.M.O.- S.I.O.C.M.F.

# HCV



**Epatocarcinoma**  
**Linfomi non Hodgkin**  
**Mieloma multiplo**

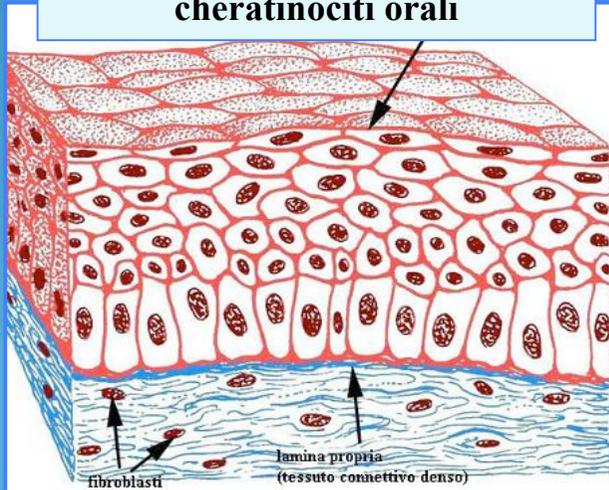
## e...carcinoma orale



Escreto nella saliva...



...in grado di replicarsi nei  
cheratinociti orali



Lichen planus orale



All rights reserved

*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa Campisi*





1: [J Am Acad Dermatol.](#) 1991 May;24(5 Pt 1):792.

**Lichen planus and hepatitis C virus.**

[Mokni M](#), [Rybojad M](#), [Puppin D Jr](#), [Catala S](#), [Venezia F](#), [Djian R](#), [Morel P](#).

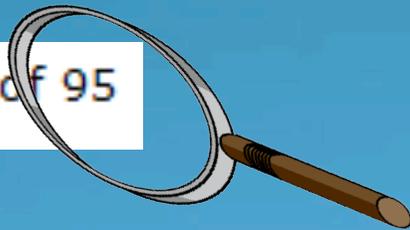
Department of Dermatology, Saint-Louis Hospital, Paris, France.

PMID: 1651354 [PubMed - indexed for MEDLINE]

10



Items 1 - 20 of 95



1991-2008

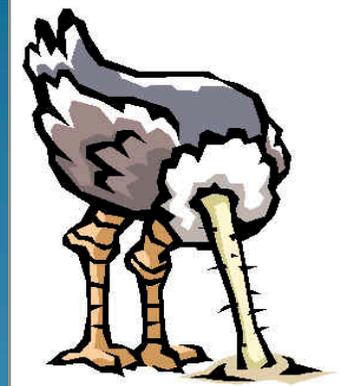
La prevalenza  
di infezione da HCV  
in pazienti affetti  
da LPO varia da  
0%(UK)\* a 62%(Japan)\*\*

\* van der Meij et al. J Oral Pathol Med 2000; 29: 255-8

\*\* Nagao et al. Eur J Clin Invest 1995; 25:910-14



# POSSIBILI FATTORI DI CONFOUNDING



-ETA'

-ENDEMICITA'

dell'infezione





# HCV e carcinoma orale



## Dati discordanti....

Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Seno'o T, Kinoshita M, Kameyama T, Ueno T.  
**Detection of hepatitis C virus RNA in oral lichen planus and oral cancer tissues.** *J Oral Pathol Med.* 2000;29(6):259-66.

Jaber MA, Porter SR, Bain L, Scully C.  
**Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in British patients.** *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(2):181-3.

Nagao Y and Sata M.  
**Malignant transformation of oral lichen planus.** *J Gastroent Haepatol* 2004;19:1101-13.

Nobles J, Wold C, Fazekas-May M, Gilbert J, Friedlander PL.  
**Prevalence and epidemiology of hepatitis C virus in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck.** *Laryngoscope.* 2004 Dec;114(12):2119-22.

Hunt J, Hagan J, Nobles J et al (2005).  
**Outcome analysis of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck and hepatitis C virus.** *Laryngoscope* 2005;115: 1882–1886.

Lo Muzio L, Mignogna MD, Favia G, Procaccini M, Testa NF, Bucci E.  
**The possible association between oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma: a clinical evaluation on 14 cases and a review of the literature.** *Oral Oncol.* 1998;34(4):239-46.





1: [Int J Oral Maxillofac Surg.](#) 2003 Apr;32(2):181-3.

Lack of association between hepatitis C virus and oral epithelial dysplasia in British patients.

[Jaber MA](#), [Porter SR](#), [Bain L](#), [Scully C](#).

1: [Oral Oncol.](#) 2004 Jan;40(1):77-83.

Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population.

[Gandolfo S](#), [Richiardi L](#), [Carrozzo M](#), [Broccoletti R](#), [Carbone M](#), [Pagano M](#), [Vestita C](#), [Rosso S](#), [Merletti F](#).

1: [Oral Dis.](#) 2008 Apr;14(3):217-28. Epub 2008 Jan 22.

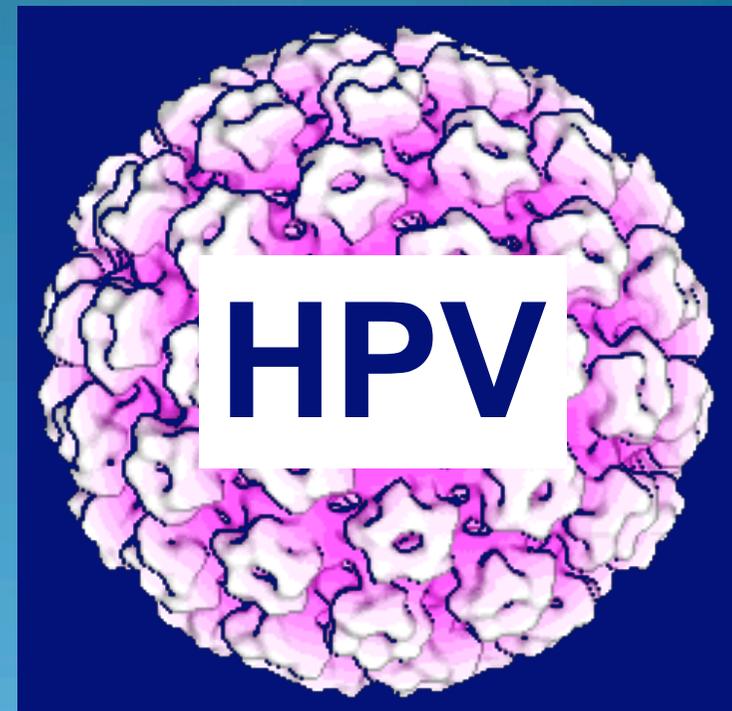
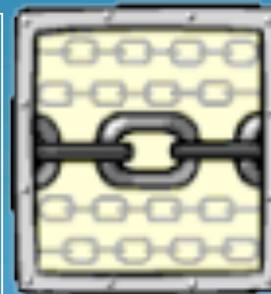
Oral diseases associated with hepatitis C virus infection. Part 2: lichen planus and other diseases.

[Carrozzo M](#).

- Sebbene circa il 44% dei pazienti che sviluppano un carcinoma orale sono HCV+, non è stata riscontrata una correlazione eziologica statisticamente significativa.
- Tuttavia, l'infezione da HCV costituisce la causa più comune di cirrosi epatica, condizione che rappresenta un fattore di rischio indipendente per il carcinoma orale. Pertanto sia gli operatori sanitari sia i pazienti HCV+ vanno informati di tale maggiore rischio ed educati agli opportuni programmi di prevenzione per il carcinoma orale.



# ***CARCINOGENESI ORALE***





- **IDENTIKIT DEL VIRUS**
- **REVISIONE DELLA LETTERATURA**
- **CONCLUSIONI E LINEE GUIDA**



- **caratteristiche strutturali e biologiche**
- **HPV e carcinogenesi**
- **diagnosi**



# CLASSIFICAZIONE



HPV

## Low Risk

### (LR HPV)

6, 11, 42, 43, 44, 54, 55

Più di 100 tipi virali

on-line HPV database (<http://hvp-web.lanl.gov>)

## High Risk

### (HR HPV)

16, 18, 31, 33, 46, 58, 62, 66

## TRASMISSIONE dell' INFEZIONE

### ORIZZONTALE

Eetero-inoculazione  
intrafamiliare

Auto-inoculazione da  
lesioni cutaneeee/o mucose

**Contatto sessuale**

### VERTICALE

PRE-PARTO  
Transplacentare

POST-PARTO  
Eetero-inoculazione  
intrafamiliare

INTRA-PARTO  
Attraverso il canale di parto



## ***STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE***

- **accesso al compartimento generativo dell'epitelio**
- **ingresso nelle cellule basali**
- **distruzione del capsid**
- **replicazione del genoma virale**



### **1. Replicazione plasmidica**

Avviene nelle cellule basali, con l'amplificazione del DNA virale in forma plasmidica extracromosomica (da 50 a 400 copie) mantenuto per diverse generazioni cellulari.

### **2. Infezione vegetativa**

Avviene nelle cellule differenziate; l'espressione genica, correlata al grado di differenziazione cellulare, è limitata alle proteine funzionali del virus.

### **3. Infezione produttiva**

Avviene nelle cellule superficiali, che hanno completato il loro iter differenziativo, con la completa espressione genica e la produzione di virioni.



# STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE

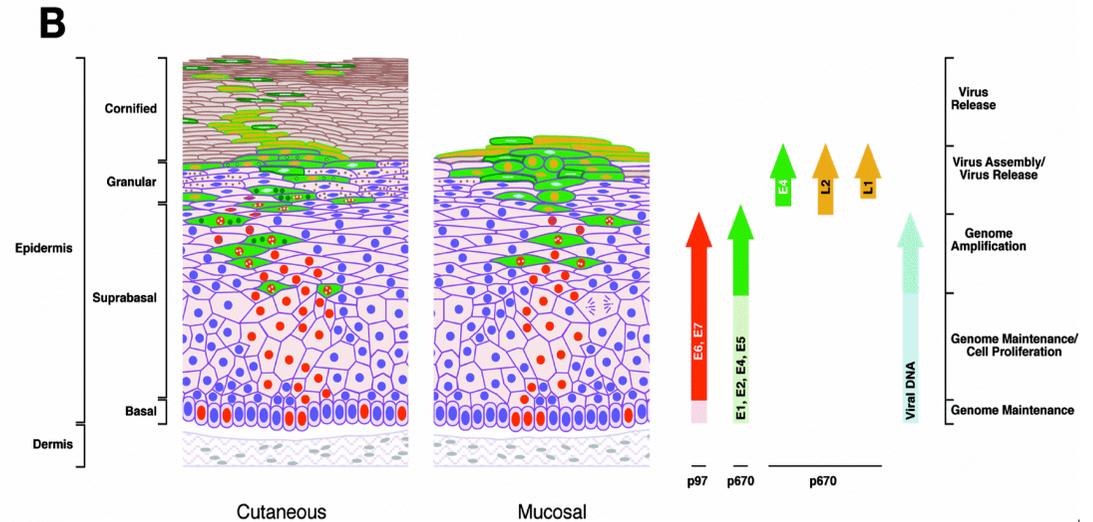
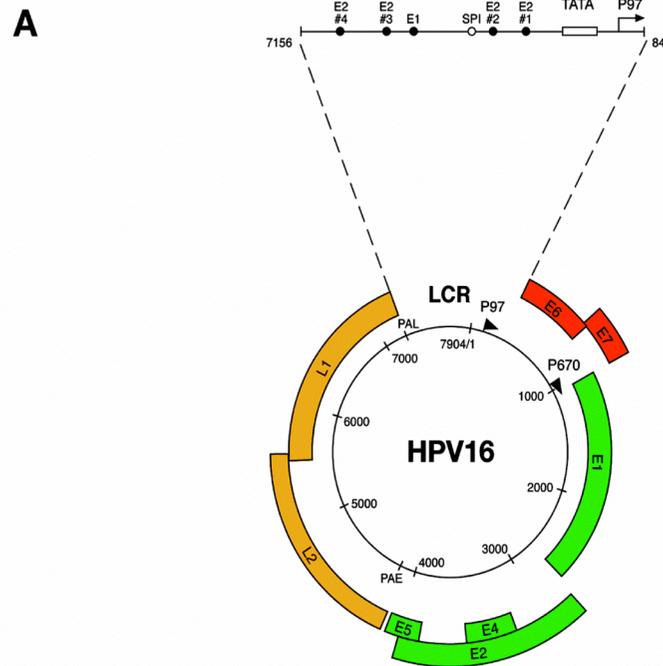
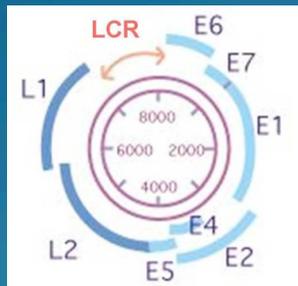


Immagine tratte da Clinical Science ([www.clinsci.org](http://www.clinsci.org)). Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin. Sci. (2006) 110, 525-541



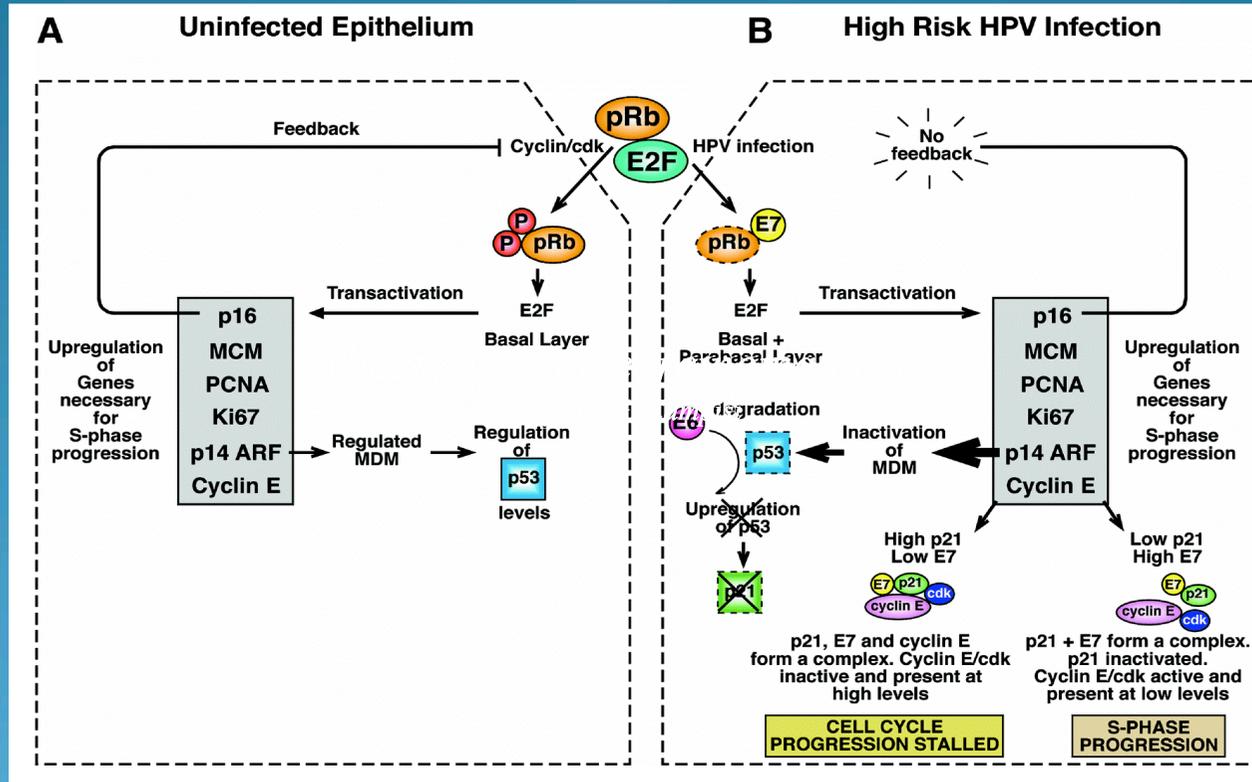
# HPV – genoma e proteine



PROTEINA	FUNZIONE
pE1	Avvia la replicazione e la trascrizione del DNA
pE2	Controlla la replicazione e trascrizione dei geni E6-E7
pE3-E8	Non ancora chiarita
pE4	Media la degradazione del citoscheletro
pE5	Interagisce con alcune proteine cellulari promuovendo alterazioni stabili della crescita e morfologia cellulare ed induce iperplasia epiteliale mediante l'attivazione dell' Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR).
pE6	Degrada la proteina apoptotica p53 inibendo la morte cellulare e attiva la telomerasi cellulare promuovendo l'immortalizzazione cellulare
pE7	Lega ed disregola la proteina Rb e svariate proteine cellulari ad azione pro-mitotica (ciclina A ed E), promuovendo l'immortalizzazione cellulare
pL1	Proteina strutturale maggiore del capsido
pL2	Proteina strutturale minore del capsido



Come i tipi ad alto rischio di HPV interferiscono con il ciclo cellulare ed inducono la proliferazione cellulare?



Immagini tratte da Clinical Science ([www.clinsci.org](http://www.clinsci.org)). Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin. Sci. (2006) 110, 525-541

All rights reserved



# DIAGNOSI

- ESAME ISTO/CITOPATOLOGICO → coilocitosi e discheratosi epiteliale
- MICROSCOPIA ELETTRONICA → riconoscimento dei virioni all'interno del nucleo cellulare (presenza di HPV in fase produttiva)
- ANALISI IMMUNOISTOCHIMICA → individuazione degli antigeni del capside
- SIEROLOGIA → dosaggio degli anticorpi diretti contro gli antigeni del capside e le proteine precoci di HPV
- TECNICHE DI BIOLOGIA MOLECOLARE

IDENTIFICAZIONE DI HPV DNA  
NELLE CELLULE O TESSUTI EPITELIALI



## metodi di identificazione di HPV DNA

La principale criticità nella diagnosi dell'infezione da HPV nella mucosa orale è la **bassa produttività virale**. Pertanto sono necessarie procedure di biologia molecolare molto sensibili per il rilevamento del DNA virale.

### Procedure a bassa sensibilità

- Southern Blot Hybridization)
- DBH (Dot Blot Hybridization)
- ISH (In Situ Hybridization)

### Procedure ad elevata sensibilità

- PCR (Polymerase Chain Reaction):
  - ✓ *nested* PCR
  - ✓ SPF10 LiPA (Line Probe Assay)
  - ✓ HPV Genotyping Linear Array Assay

## metodiche di prelievo del campione

Il campionamento mediante la citologia esfoliativa è preferibile perché **meno invasivo** rispetto al prelievo biotico. Inoltre, secondo numerosi studi, il prelievo mediante oral rinse è risultata essere la metodica **più sensibile ed affidabile** per la diagnosi di infezione da HPV nella **mucosa orale sana**

### Citologia esfoliativa



Ostwald C, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. J Oral Pathol Med, 1994. 23(5): p. 220-5.

Heath, E.M., et al., Use of buccal cells collected in mouthwash as a source of DNA for clinical testing. Arch Pathol Lab Med, 2001. 125(1): p. 127-33



# metodiche di prelievo del campione

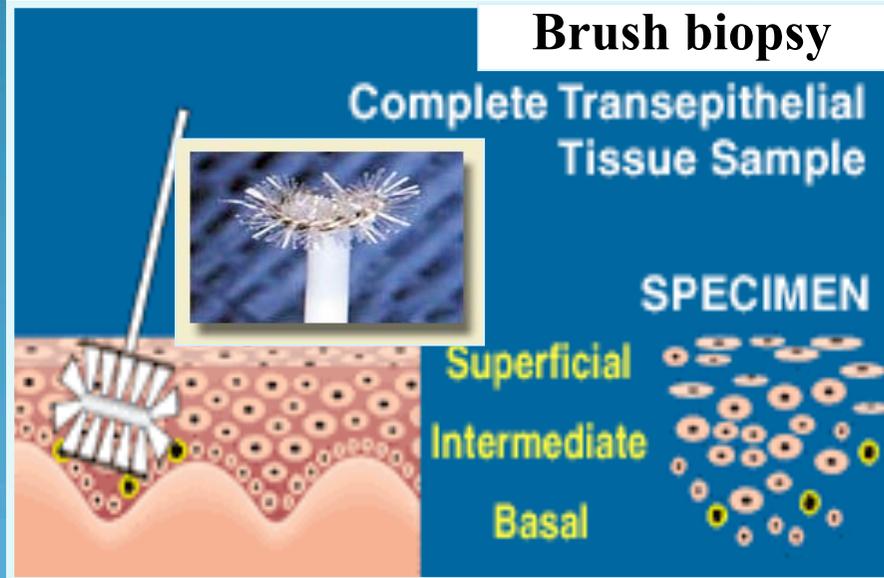
Il prelievo bioptico, prevalentemente mediante bisturi tradizionale o punch, è stato altresì ampiamente usato per la possibilità di impiegare il medesimo campione per l'**esame istopatologico** e per l'**indagine virologica**, pertanto è preferibile in presenza di **lesioni potenzialmente o francamente maligne della mucosa orale**

## Biopsia

### Biopsia tradizionale o punch



### Brush biopsy



**Tuttavia svariati fattori possono ridurre la sensibilità del test!**

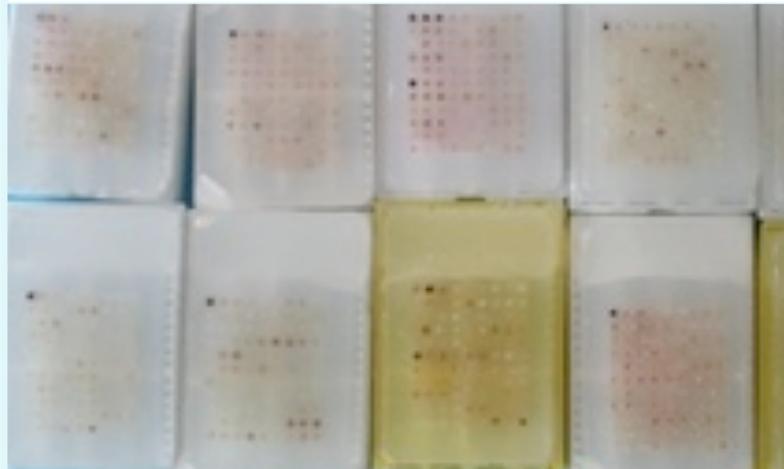


# metodiche di prelievo del campione

## Biopsia

### Metodiche di conservazione del campione

**Biopsie fissate in formalina e paraffinate**



**Biopsie fresche e congelate**



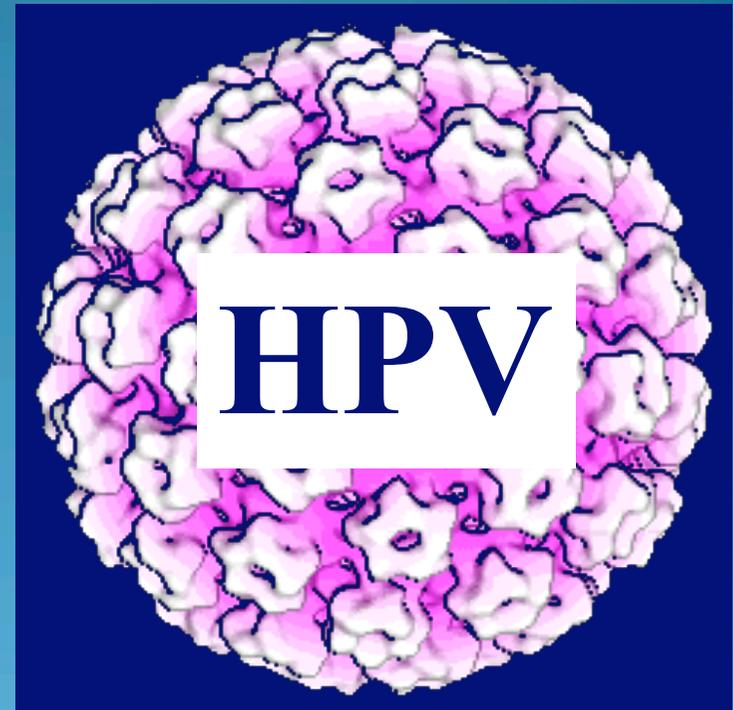
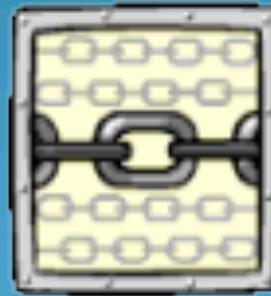
Ostwald C, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. J Oral Pathol Med, 1994. 23(5): p. 220-5.

Miller CS, Johnstone BM. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2001;91(6):622-35.



## End-point

# *HPV e CARCINOGENESI ORALE*



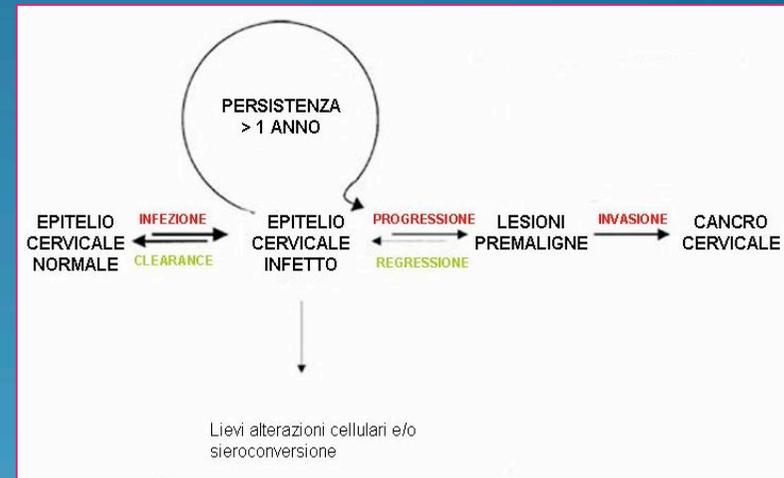


# HPV

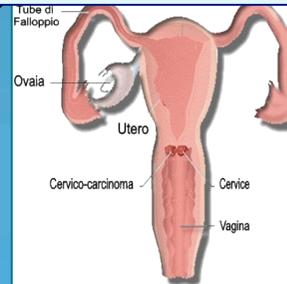
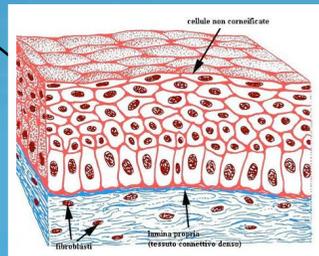
Lesioni premaligne cervicali (H-SIL)

## Ruolo eziologico di HPV nel Carcinoma Squamocellulare Cervicale (CSC)

# CSC



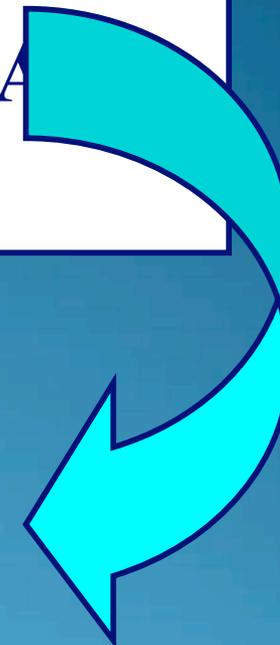
Un analogo ruolo eziologico di HPV nel carcinoma squamocellulare orale (OSCC) è stato ipotizzato sulla base delle similitudini istologiche tra i due epiteli...



No Hee Peak *et al.* (1991);  
Miller *et al.* (2001);  
Thompson *et al.* (2001)



- **IDENTIKIT DEL VIRUS**
- **REVISIONE DELLA LETTERATURA**
- **CONCLUSIONI E LINEE GUIDA**





## HPV e carcinogenesi orale...una relazione intensamente investigata...

NCBI PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health  
www.pubmed.gov

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM PM

Search PubMed for **HPV AND HNSCC** Go Clear Advan Save

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort By Send to

All: 92 Review: 17

Items 1 - 20 of 92 Page

1: [Prevalence of human papillomavirus and Other Risk Factors in Lithuanian Patients with Oral and Neck Cancer.](#)  
Gudleviciene Z, Smailyte G, Mickonas A, Pikelis A.  
Oncology. 2009 Feb 11;76(3):205-208. [Epub ahead of print]  
PMID: 19209011 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related Articles](#)

2: [Induction of focal epithelial hyperplasia in tongue of young bk6-E6/E7 HPV16 transgenic mice.](#)  
Ocadiz-Delgado R, Marroquin-Chavira A, Hernandez-Mote R, Valencia C, Marroquin-Chavira A, Covarrubias L, Gariglio P.  
Transgenic Res. 2009 Jan 23. [Epub ahead of print]  
PMID: 19165615 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related Articles](#)

NCBI PubMed A service of the U.S. National Library of Medicine and the National Institutes of Health  
www.pubmed.gov

All Databases PubMed Nucleotide Protein Genome Structure OMIM

Search PubMed for **HPV AND OSCC** Go Clear

Limits Preview/Index History Clipboard Details

Display Summary Show 20 Sort By Send to

All: 63 Review: 4

Items 1 - 20 of 63 Page 1 of 4

1: [\[Human papillomavirus and cancer of the oropharynx : Molecular interaction and clinical implications\]](#)  
Klussmann JP, Preuss SF, Speel EJ.  
HNO. 2009 Feb 6. [Epub ahead of print] German.  
PMID: 19194683 [PubMed - as supplied by publisher]  
[Related Articles](#)

2: [Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid \(Spain\).](#)  
Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G, Campo-Trapero J, Cancela-Rodríguez P, Bascones-Martínez A, Moreno-López LA, García-Núñez JA, Cérero-Lapiedra R.  
Anticancer Res. 2008 Nov-Dec;28(6A):3733-41.  
PMID: 19189658 [PubMed - in process]  
[Related Articles](#)



% di HPV in OSCC

**0 - 100%**

(HR-HPV- 1, 6, 16, 18, 31, 33, 35, 45)

**AMPIO  
RANGE**

### *Eterogeneità tra gli studi in termini di:*

- Ampio range di frequenza di HPV DNA nei carcinomi del distretto testa-collo (HNSCC) → 0-100%
- Caratteristiche etnico-geografiche
- **Differenti procedure diagnostiche dell'infezione (metodiche di prelievo e di identificazione di HPV-DNA)**
- **Non uniformi criteri di classificazione clinica, topografica ed istopatologica delle lesioni**
- **Misure campionarie variabili, spesso ridotte**

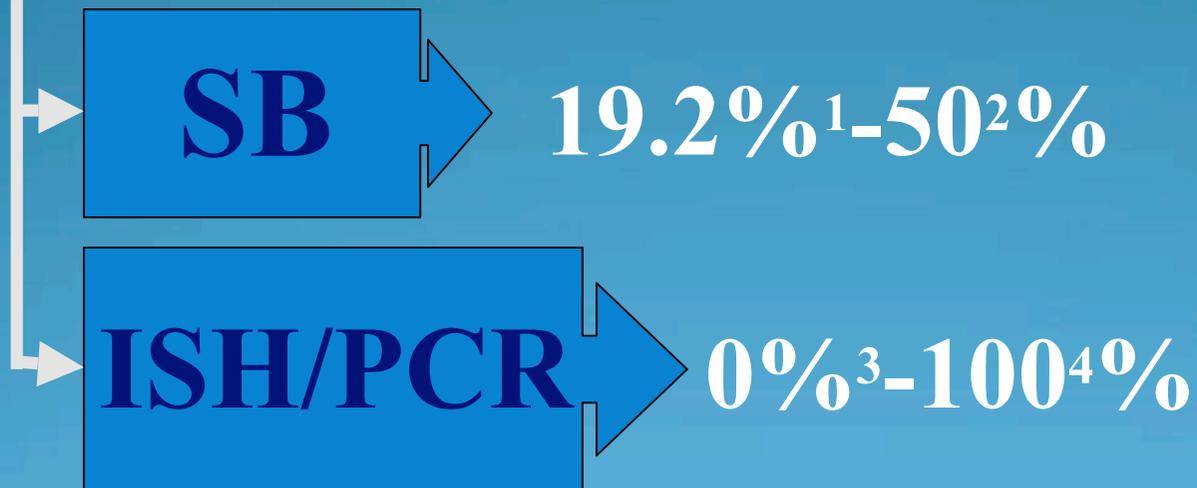


# 1. Sensibilità delle procedure diagnostiche

**TIPO DI CAMPIONE**

**METODO DI CONSERVAZIONE DEL CAMPIONE**

**PROCEDURA DI IDENTIFICAZIONE DI HPV DNA**



<sup>1</sup>Miller et al (1996); <sup>2</sup>Shroyer et al (1991); <sup>3</sup>Sand et al (2000); <sup>4</sup>Nielsen et al (1996).



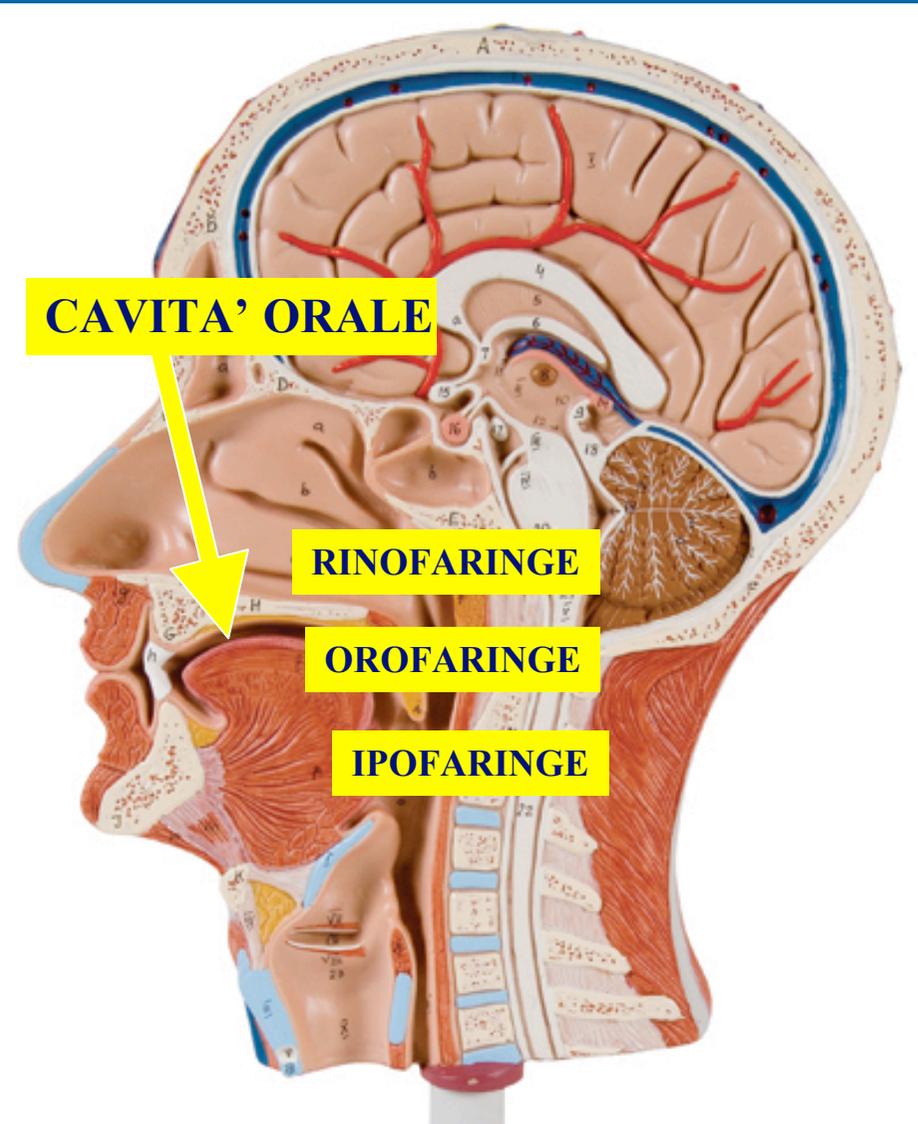
## 2. Sede della lesione

Secondo la ICD-O (Classificazione Internazionale delle Malattie-Oncologia) nel distretto testa-collo le sedi sono così distinte:

### -Siti intra-orali

- LINGUA (ICD 141)
- GENGIVA (ICD 143)
- PAVIMENTO (ICD 144)
- ALTRE NON SPECIFICATE PARTI DELLA CAVITA' ORALE (ICD 145)

- Labbra (ICD 140)
- Ghiandole salivari (ICD 142)
- Orofaringe (incluse tonsille) (ICD 146)
- Rinofaringe (ICD147)
- Ipofaringe (ICD 148)
- Faringe e sedi non altrimenti specificate (ICD 149)





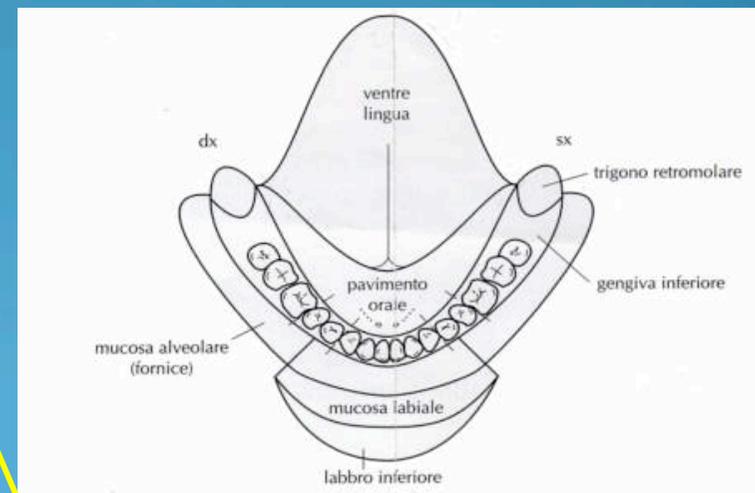
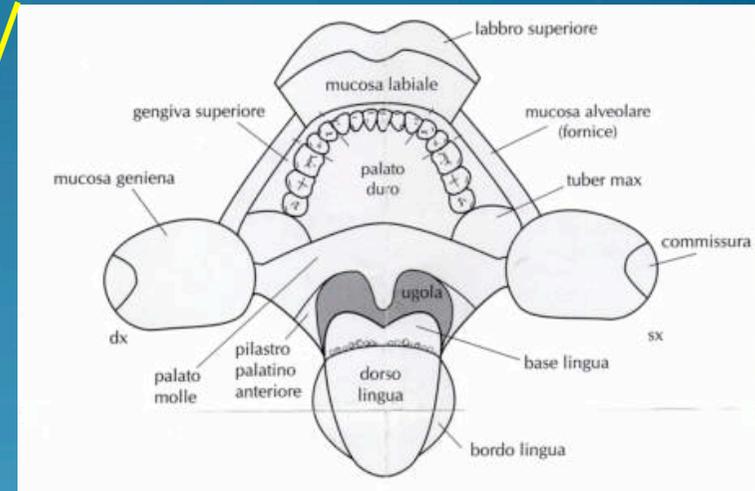
## 2. Sede della lesione

Secondo la ICD-O (Classificazione Internazionale delle Malattie-Oncologia) nel distretto testa-collo le sedi sono così distinte:

### -Siti intra-orali

- LINGUA (ICD 141)
- GENGIVA (ICD 143)
- PAVIMENTO (ICD 144)
- ALTRE NON SPECIFICATE PARTI DELLA CAVITA' ORALE (ICD 145)

- Labbra (ICD 140)
- Ghiandole salivari (ICD 142)
- Orofaringe (incluse tonsille) (ICD 146)
- Rinofaringe (ICD147)
- Ipofaringe (ICD 148)
- Faringe e sedi non altrimenti specificate (ICD 149)





Miller CS, Johnstone BM.

Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma:  
a meta-analysis, 1982-1997.

*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001; 91(6):622-35.

- La prevalenza di infezione da HPV, riscontrata nel 10% dei casi nella **mucosa orale normale**, aumenta significativamente nella **leucoplachia orale (22.2%)** nel **carcinoma in situ (26.2%)**, nel **carcinoma verrucoso (29.5%)**, e principalmente nel **carcinoma orale squamocellulare (46.5%)**.
- Complessivamente, il rischio di infezione da HPV è aumentato di circa **2 e 3 volte** per le lesioni potenzialmente maligne e di circa **5 volte** per il **carcinoma orale** rispetto alla mucosa sana.
- I tipi virali ad alto rischio (**HR HPV**) risultano significativamente più frequenti nelle lesioni neoplastiche rispetto ai tipi a basso rischio (**LR HPV**).

### LIMITI

- **NO DISTINZIONE PER SEDE (CAVITA' ORALE, OROFARINGE, ALTRE SEDI TESTA-COLLO)**

- **INCLUSIONE DI STUDI CONDOTTI CON PROCEDURE DIAGNOSTICHE DIFFERENTI TRA LORO**



Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review.

Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S.  
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(2):467-75.

- Nei **carcinomi del distretto testa collo (HNSCC)** complessivamente analizzati, la prevalenza di infezione da HPV è stata del **25.9%**.
- La prevalenza dell'infezione è apparsa **significativamente maggiore nei carcinomi oro-faringei (35.6%)** rispetto ai carcinomi della cavità orale propriamente detta (**23.5%** ed ai carcinomi laringei (**24.0%**)
- Il tipo virale identificato più frequentemente è **HPV16**, rilevato nel **30.9%** dei carcinomi orofaringei, nel **16.0%** di quelli orali e nel **16.6%** di quelli laringei.
- Gli studi con misure campionarie ridotte (tra 10 e 100 casi) tendono al rilevare le percentuali di prevalenza più elevate rispetto agli studi su ampie misure camoionarie → **PUBLICATION BIAS**
- Gli autori concludono sostenendo l'importanza di un'accurata **classificazione del sito (nel contesto del distretto testa-collo)** nell'esatta determinazione del ruolo di HPV nel processo di carcinogenesi orale. Essi suggeriscono altresì che l'errata classificazione di alcuni carcinomi dell'orofaringe come carcinomi orali potrebbe aver determinato una **sovrastima dell'infezione virale** in quest'ultima entità nosologica.

## LIMITI

**INCLUSIONE DI STUDI CONDOTTI CON PROCEDURE DIAGNOSTICHE DIFFERENTI TRA LORO**

*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa Campisi*





FNOMCeO - CAO

# Progetto di aggiornamento sul Carcinoma orale C.A.O. – S.I.P.M.O.- S.I.O.C.M.F.



A service of the U.S. National Library of Medicine  
and the National Institutes of Health

All Databases

PubMed

Nucleotide

Protein

Genome

Structure

OMIM

Search PubMed for HPV AND oral carcinoma

Go

Clear

- 1: [HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis \(1988-2007\).](#)  
Termini N, Panzarella V, Falaschini S, Russo A, Matranga D, Lo Muzio L, Campisi G.  
Ann Oncol. 2008 Oct;19(10):1681-90. Epub 2008 Jun 16. Review.  
PMID: 18558666 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 2: [Brushing of oral mucosa for diagnosis of HPV infection in patients with potentially malignant and malignant oral lesions.](#)  
Giovannelli L, Campisi G, Colella G, Capra G, Di Liberto C, Caleca MP, Matranga D, D'Angelo M, Lo Muzio L, Ammatuna P.  
Mol Diagn Ther. 2006;10(1):49-55.  
PMID: 16646577 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 3: [H3 and H3.3 histone mRNA amounts and ratio in oral squamous cell carcinoma and leukoplakia.](#)  
Piscopo M, Campisi G, Colella G, Bilancione M, Caccamo S, Di Liberto C, Tartaro GP, Giovannelli L, Pulcrano G, Fucci L.  
Oral Dis. 2006 Mar;12(2):130-6.  
PMID: 16476033 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 4: [Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions.](#)  
Giovannelli L, Campisi G, Lama A, Giambalvo O, Osborn J, Margiotta V, Ammatuna P.  
J Infect Dis. 2002 Mar 15;185(6):833-6. Epub 2002 Feb 20.  
PMID: 11920302 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 5: [Human papillomavirus: its identity and controversial role in oral oncogenesis, premalignant and malignant lesions \(review\).](#)  
Campisi G, Panzarella V, Giuliani M, Lajolo C, Di Fede O, Falaschini S, Di Liberto C, Scully C, Lo Muzio L.  
Int J Oncol. 2007 Apr;30(4):813-23. Review.  
PMID: 17332919 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 6: [HPV infection in relation to OSCC histological grading and TNM stage. Evaluation by traditional statistics and fuzzy logic model.](#)  
Campisi G, Giovannelli L, Calvino F, Matranga D, Colella G, Di Liberto C, Capra G, Leao JC, Lo Muzio L, Capogreco M, D'Angelo M.  
Oral Oncol. 2006 Jul;42(6):638-45. Epub 2006 Feb 17.  
PMID: 16483833 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 7: [Expression of cell cycle markers and human papillomavirus infection in oral squamous cell carcinoma: use of fuzzy neural networks.](#)  
Lo Muzio L, D'Angelo M, Procaccini M, Bambini F, Calvino F, Florena AM, Franco V, Giovannelli L, Ammatuna P, Campisi G.  
Int J Cancer. 2005 Jul 10;115(5):717-23.  
PMID: 15729691 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 8: [HPV DNA and survivin expression in epithelial oral carcinogenesis: a relationship?](#)  
Lo Muzio L, Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, Greco I, Staibano S, Pannone G, De Rosa G, Di Liberto C, D'Angelo M.  
Oral Oncol. 2004 Aug;40(7):736-41.  
PMID: 15172644 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)
- 9: [Use of fuzzy neural networks in modeling relationships of HPV infection with apoptotic and proliferation markers in potentially malignant oral lesions.](#)  
Campisi G, Di Fede O, Giovannelli L, Capra G, Greco I, Calvino F, Maria Florena A, Lo Muzio L.  
Oral Oncol. 2005 Nov;41(10):994-1004. Epub 2005 Aug 29.  
PMID: 16129653 [PubMed - indexed for MEDLINE]  
[Related Articles](#)

**Il contributo  
delle scuole  
italiane**

All rights reserved

*Miceti, Virus e carcinoma orale*  
Prof.ssa G. Campisi





1: [Ann Oncol](#). 2008 Oct;19(10):1681-90. Epub 2008 Jun 16.

HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007).

[Termine N](#), [Panzarella V](#), [Falaschini S](#), [Russo A](#), [Matranga D](#), [Lo Muzio L](#), [Campisi G](#).

## Scopi

1. Stimare la prevalenza globale di HPV DNA nei carcinomi TESTA-COLLO (distinti in HNSCC non sito specifici e OSCC)
2. Verificare se ed in che modo le due principali variabili (i) criterio di classificazione topografica del sito tumorale e ii) metodo di identificazione del DNA virale (ISH vs PCR) influenzano tale stima.

## Metodi

### RICERCA BIBLIOGRAFICA

Selezione di studi in lingua inglese riportanti dati di prevalenza di HPV DNA nei carcinomi TESTA-COLLO (HNSCC e OSCC) pubblicati nel periodo compreso tra gennaio 1988 e dicembre 2007 mediante i seguenti database elettronici: MEDLINE/PubMED/Ovid/Cochrane/Scopus/NLM.

### CRITERI DI INCLUSIONE :

- a) MISURA CAMPIONARIA  $\geq 15$  casi
- b) diagnosi istopatologica di SCC originante da cavità orale propriamente detta y (OSCC), faringe (PSCC) e/o laringe (LSCC) (esclusi tumori originanti da: ghiandole salivari, epitelio nasale e paranasale)
- c) Tipo di campione: biopsie incluse in paraffina
- d) Chiara e dettagliata descrizione delle fasi laboratoristiche di identificazione di HPV DNA

1: [Ann Oncol.](#) 2008 Oct;19(10):1681-90. Epub 2008 Jun 16.

HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988-2007).

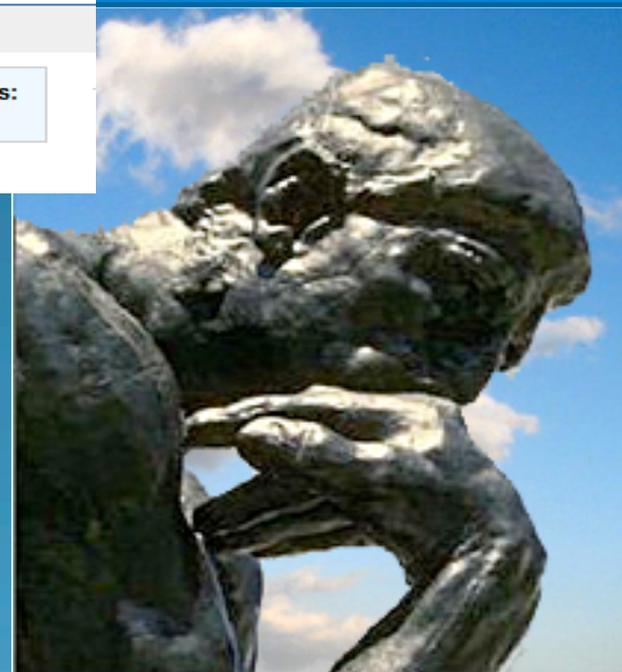
[Termine N](#), [Panzarella V](#), [Falaschini S](#), [Russo A](#), [Matranqa D](#), [Lo Muzio L](#), [Campisi G](#).

## Metodi



### DATI ESTRATTI

- Misura campionaria
- Sede geografica
- Prevalenza di HPV DNA
- Metodo di identificazione virale
- Genotipo (ove riportato).



### ANALISI STATISTICA

- Test di eterogeneità (test Q di Cochran)
- Distinzione in sottogruppi in relazione a
  - criterio di classificazione della sede tumorale (testa-collo non sito-specifici: “HNSCC”; cavità orale propriamente detta :“OSCC”)
  - Metodo di identificazione virale (PCR e ISH)
- Metanalisi condotta mediante il modello a effetti casuali (Stata version 9 Intercooled, College Station, Texas).



# Risultati

**Prevalenza globale**  
( $\Sigma$ : 62 studi)  
**34,5%**  
(95% C.I.: 28.4% – 40.6%)

## Criterio di classificazione della sede tumorale

**OSCC**  
( $\Sigma^1$ : 47 studies)

**38,1%**

(95% C.I. : 29.9% – 46.2%)

**HNSCC non sito-specifici**  
( $\Sigma^2$ : 15 studi)

**24,1%**

(95% C.I.: 16.8% – 31.4%)

## Metodo di identificazione virale

**PCR**

( $\Sigma^3$ : 52 studi)\*

**34.8%**

(95% C.I.: 27.8% - 41.7%)

**ISH**

( $\Sigma^4$ : 13 studi)\*

**32.9%**

(95% C.I.: 19.5% - 46.3%)

\* 3 studi utilizzano entrambe le metodiche



# Criticità

- **Frequentemente non vengono riportati i dati sulla prevalenza dei singoli tipi virali**
- **Differenze geografiche, socio-comportamentali ed etniche esistenti tra le varie popolazioni esaminate**
- **Misure campionarie ridotte e publication bias**
- **Criteri di classificazione dei carcinomi Testa/collo non uniformi**
- **Possibili bias tecnici durante le varie fasi dell'iter diagnostico**





# Caratteristiche etno-geografiche



- ✓ Prevalenza maggiore in **Asia** in particolare in **Giappone**
- ✓ Prevalenza più bassa in **Africa**



# Criticità

- **Frequentemente non vengono riportati i dati sulla prevalenza dei singoli tipi virali**
- **Differenze geografiche, socio-comportamentali ed etniche esistenti tra le varie popolazioni esaminate**
- **Misure campionarie ridotte e publication bias**
- **Criteri di classificazione dei carcinomi Testa/collo non uniformi**
- **Possibili bias tecnici durante le varie fasi dell'iter diagnostico**





- Il termine Carcinoma del distretto Testa-Collo (Head & Neck Squamous Cell Carcinoma-HNSCC) include diverse entità nosologiche originati da differenti sedi anatomiche, classificate dalla ICD-O.
- Frequentemente, gli studi presenti in letteratura presentano due importanti **bias**:
  1. **non** riportano in maniera distinta le **percentuali di frequenza del virus in ciascun sito**
  2. Non rispettano la **distinzione tra siti intraorali ed orofaringe**
- Secondo recenti evidenze, l'HPV giocherebbe un ruolo determinante nell'eziopatogenesi di una significativa quota di carcinomi orofaringei e tonsillari.
- Una conseguenza di tale **misclassificazione** è che carcinomi orofaringei HPV-positivi possono essere stati erroneamente definiti come carcinomi della cavità orale propriamente detta, con una possibile **sovrastima della prevalenza globale di HPV nei carcinomi orali.**



Herrero R et al (2003) J Natl Cancer Inst; Kreimer AR et al (2005). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev



- IDENTIKIT DEL VIRUS
- REVISIONE DELLA LETTERATURA
- **CONCLUSIONI E LINEE GUIDA**

I risultati ottenuti suggeriscono che **prerogative essenziali** nella progettazione di futuri studi riguardanti la prevalenza dell'infezione nei carcinomi del distretto Testa/Collo dovrebbero essere le seguenti:

- **corretta distinzione dei HNSCC in relazione al sito**
- **uso di procedure di identificazione virali altamente sensibili**





FNOMCeO - CAO

Progetto di aggiornamento sul Carcinoma orale  
C.A.O. – S.I.P.M.O.- S.I.O.C.M.F.

# La presenza di HPV influenza la prognosi



All rights reserved

*Miceti, Virus e carcinoma orale*  
Prof.ssa Campisi

**SIPMO**





- Secondo recenti stime, l'infezione da HPV comporterebbe una prognosi più favorevole nei pazienti con carcinoma dell'orofaringe, con una riduzione del rischio di mortalità compreso tra 60–80% [1].
- La migliore prognosi è stata correlata ad una aumentata radiosensibilità dei tumori HPV+ rispetto agli HPV- [2].
- Sulla base di tale determinante influenza sul piano terapeutico e prognostico, l'accertamento dell'infezione da HPV dovrebbe costituire uno step routinario in tutti i pazienti con carcinomi dell'orofaringe [3-5].
- Allo stato attuale delle conoscenze, una conclusione analoga non può essere riportata per il carcinoma della cavità orale. Infatti i dati sulla prognosi e sulla radio e chemio-sensibilità dei carcinomi orali in relazione alla presenza dell'HPV sono tuttora discordanti [6-7], anche in relazione alla già menzionata misclassificazione di tali tumori.

1.Psyrrri, A. and D. DiMaio, Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. Nat Clin Pract Oncol, 2008. 5(1): p. 24-31.

2.Lindel, K., et al., Human papillomavirus positive squamous cell carcinoma of the oropharynx: a radiosensitive subgroup of head and neck carcinoma. Cancer, 2001. 92(4): p. 805-13.

3.Klozar, J., et al., HPV status and regional metastasis in the prognosis of oral and oropharyngeal cancer. Eur Arch Otorhinolaryngol., 2008. 265(S1): p. S75-82.

4.Reimers, N., et al., Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. Int J Cancer, 2007. 120(8): p. 1731-8.

5.Kumar, B., et al., EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J Clin Oncol, 2008. 26(19): p. 3128-37.

6.Kumar, B., et al., Response to therapy and outcomes in oropharyngeal cancer are associated with biomarkers including human papillomavirus, epidermal growth factor receptor, gender, and smoking. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007. 69(2 Suppl): p. S109-11.

7.Hoffmann, T.K., et al., Alterations in the p53 pathway and their association with radio- and chemosensitivity in head and neck squamous cell carcinoma. Oral Oncol, 2008. 44(12): p. 1100-9.



# La presenza di HPV influenza la prognosi



# SI

**Solo per i carcinomi  
tonsillari e  
dell'orofaringe**



**Quali carcinomi del  
distretto Testa-Collo  
possono essere  
prevenuti mediante il  
controllo l'infezione da  
HPV**





Le più recenti evidenze scientifiche suggeriscono un ruolo significativo dell'HPV nei carcinomi orofaringei e tonsillari, mentre sembrerebbe meno rilevante il contributo virale nell'eziopatogenesi dei carcinomi della cavità orale propriamente detta.

Tuttavia tali dati preliminari necessitano di essere confermati da studi a lungo termine condotti secondo le anzidette prerogative.

Inoltre dovrebbero essere elaborati adeguati programmi di prevenzione primaria e di educazione sessuale mirati al controllo dell'infezione orale da HPV, specialmente nelle categorie di pazienti ad alto rischio, come già effettuato in ambito ginecologico.





Schiffman M, Castle PE.  
The promise of global cervical-cancer prevention.  
*N Engl J Med.* 2005; 353(20):2101-4.

## Gardasil®

Vaccino ricombinante  
quadrivalente (HPV 6, 11,  
16 e 18)

## Cervarix®

Vaccino ricombinante  
bivalente (HPV 16 e 18)





# Qual'è il possibile ruolo dei vaccini nella prevenzione dell'infezione da HPV





Diversi studi, in virtù delle crescenti evidenze scientifiche circa il ruolo degli HR HPV nell'eziopatogenesi dei carcinomi orofaringei e tonsillari, hanno suggerito la possibilità di una futura applicazione dei vaccini anche per la prevenzione di tali neoplasie.

Diversi autori hanno inoltre sottolineato l'importanza di estendere tali campagne vaccinali anche agli uomini, al fine di contribuire significativamente al controllo dell'infezione nella popolazione generale

Klussmann JP et al. Genetic Signatures of HPV-related and Unrelated Oropharyngeal Carcinoma and Their Prognostic Implications. Clin Cancer Res. 2009 (in press)

Lohavanichbutr P et al. Genomewide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer: potential implications for treatment choices. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(2):180-8.

Andrews E et al. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non-drinkers: A role for HPV. Oral Oncol. 2008 (in press)

Gillison ML et al. HPV prophylactic vaccines and the potential prevention of non-cervical cancers in both men and women. Cancer. 2008;113(10 Suppl):3036-46.

Vidal L, Gillison ML. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. Hematol Oncol Clin North Am. 2008;22(6):1125-42, vii.

Applebaum KM et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. J Natl Cancer Inst. 2007 ;99(23):1801-10.

D'Souza G et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. N Engl J Med. 2007 ;356(19):1944-56.

Kubba T. Human papillomavirus vaccination in the United Kingdom: what about boys? Reprod Health Matters. 2008;16(32):97-103.



Devaraj K, Gillison ML, Wu TC.

Development of HPV vaccines for HPV-associated head and neck squamous cell carcinoma.  
Crit Rev Oral Biol Med. 2003;14(5):345-62.

## Possibili approcci

- 1. Strategia preventiva:** impedire la carcinogenesi indotta da HPV controllando l'infezione nel distretto orofaringeo attraverso l'induzione di una risposta anticorpale diretta contro le proteine del capsido. Un vaccino a scopo profilattico dovrebbe essere somministrato prima dell'esposizione al virus. Non indicato nei soggetti che hanno già contratto l'infezione o in presenza di lesioni con displasia.
- 2. Strategia terapeutica:** indurre nei pazienti che hanno contratto l'infezione ed in presenza di lesioni displastiche e/o neoplastiche indotte da HPV una risposta immunitaria cellulo-mediata (linfociti T CD4+ e CD8+) nei confronti delle oncoproteine virali E6/E7 al fine di in grado non solo di contrastarne l'azione pro-oncogena ed eventualmente indurre la regressione delle lesioni stesse → immunoterapia antigene-specifica.
- 3. Strategia combinata:** combinare in un unico preparato vaccinale gli effetti preventivi e terapeutici al fine di indurre una protezione completa nei confronti sia dell'infezione sia delle potenzialità oncogene virali sia nei soggetti sani sia in con infezione o lesioni displastiche



## STRATEGIA PREVENTIVA

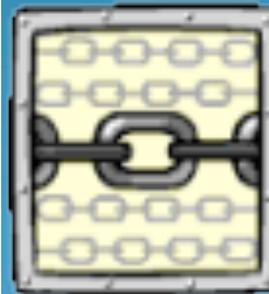
- ✓ L'infezione da HPV è l'**infezione a trasmissione sessuale più diffusa** nella popolazione e nella maggioranza dei casi si presenta in forma asintomatica → tutti gli **individui sessualmente attivi** dovrebbero essere considerati a **rischio**.
- ✓ il vaccino dovrebbe essere in grado di indurre la produzione di **anticorpi neutralizzanti** diretti contro i principali tipi virali, specialmente quelli ad alto rischio (**HR HPV**)
- ✓ la vaccinazione dovrebbe essere raccomandata a **tutti gli individui prima dell'inizio dell'attività sessuale**
- ✓ circa il **15% delle neoplasie maligne** nel mondo è stato attribuito all'infezione da **HPV**, pertanto un vaccino preventivo efficace potrebbe **ridurre sensibilmente la morbilità e la mortalità** associata a tali forme neoplastiche

## STRATEGIA TERAPEUTICA

- ✓ la popolazione target dovrebbe includere solo i pazienti affetti da **lesioni carcinomatose HPV-indotte**
- ✓ la mancata standardizzazione delle procedure diagnostiche costituisce il maggior limite nell'identificazione dei pazienti con lesioni HPV-positivo, pertanto sono necessari ulteriori sforzi per **ottimizzare la diagnosi di infezione da HPV nel distretto orofaringeo**
- ✓ i vaccini terapeutici potrebbero svolgere un ruolo fondamentale come terapia adiuvante nella fase successiva all'intervento chirurgico o alla radioterapia al fine di stimolare la risposta immunitaria del soggetto e favorire l'eliminazione degli eventuali microscopici focolai di malattia residua

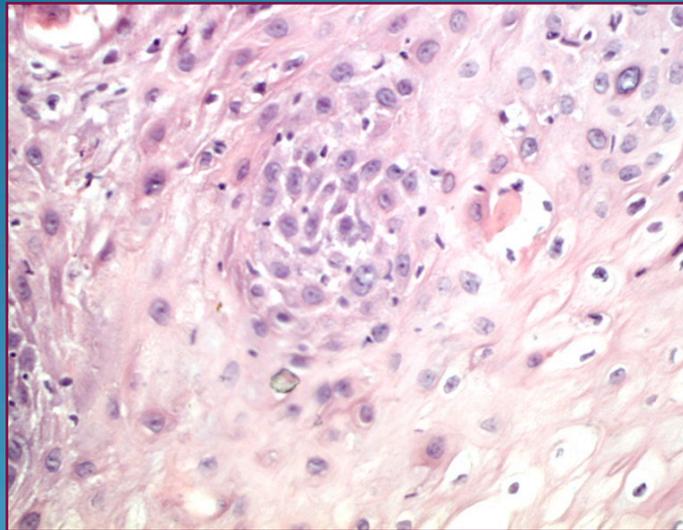


# CARCINOGENESI ORALE





*Carcinoma orale*



**fattore  
predisponente  
per  
Candidosi?**

*Candidosi*



**fattore predisponente  
per  
Carcinoma orale?**



**Nel cavo orale, il genere *Candida* è solitamente presente come commensale e le varie species sono riscontrabili in soggetti sani con una percentuale variabile dal 10% al 60%.**

**L'infezione deriva dall'interazione tra i meccanismi di virulenza del micete e l'ospite.**

**Svariati fattori sistemici e locali favoriscono la conversione del microrganismo da commensale a patogeno.**

(Samaranayake and MacFarlane, 1990)

**FATTORI PREDISPONENTI L'ADESIONE E LA COLONIZZAZIONE**

**modificazioni ambientali**

**modificazioni del sistema immunitario locale e sistemico**

**Modificazioni delle microflora orale**



**FATTORI DI VIRULENZA di *CANDIDA***

**Adesine**

**Produzione di enzimi litici (aspartil-proteasi, fosfolipasi)**

**Switch fenotipico**



**CANDIDOSI ORALE**



## Fattori predisponenti l'infezione

### PATOLOGIE IMMUNONOLOGICHE

- immaturità (neonati e bambini)
- immunodeficit (congenito, infezione da HIV/AIDS, da immunoterapia)

### DISORDINI ENDOCRINI

- diabete mellito
- ipotiroidismo/iposurrenalismo

### TERAPIA ANTIBIOTICA PROLUNGATA

### STAI DI MALASSORBIMENTO E MALNUTRIZIONE

### IPOSCIALIA/ XEROSTOMIA

- Sindrome di Sjogren's ed altre patologie degenerative delle ghiandole salivari
- farmaci (antistaminici, antidepressivi, antipertensivi)
- radioterapia

### CANCRO

### FUMO

### PROTESI DENTARIA

### TERAPIA STEROIDEA

- topica (creme, unguenti, spray, aerosol)
- sistemica



Axell *et al* (1997), sulla base di una prima distinzione tra **forme primarie di candidosi orale** e **forme secondarie a manifestazioni sistemiche** di infezione candidosica introdotta da Samaranayake (1990), hanno proposto la classificazione clinica della patologia.

## Candidosi orale primaria

### FORME ACUTE

- pseudomembranosa
- eritematosa

### FORME CRONICHE

- Atrofica
- Pseudomembranosa
- Iperplastica
  - nodulare
  - a placca

### *Lesioni CANDIDA-associate*

- stomatite da protesi
- cheilite angolare
- glossite romboide mediana

### LESIONI PRIMARIE SOVRA- INFETTATE DA *CANDIDA*

- leucoplachia
- lichen planus orale
- lupus eritematoso



## *Candidosi orale e carcinogenesi orale*

La possibile associazione tra infezione da *Candida spp.* e **carcinoma orale** è stata inizialmente suggerita negli anni '60 e successivamente indagata da numerosi autori sulla base della dimostrata capacità del micete di produrre **nitro-amine ad azione carcinogenetica** da svariati precursori (nitriti, N-benzilmetilamina, etanolo)

- Crawson RA. Leukoplakia and oral cancer. Proc R Soc Med 1969, 62:610-4;
- Williamson DM. Chronic hyperplastic candidiasis and squamous carcinoma. Br J dermatol 1969; 81:125-7
- Roed-Peterson B et al. Candida in oral leukoplakias. A histologic and exfoliative cytologic study. Scand J dent Res 1970; 78:323-8
- Baastian RJ and Reade PC. The prevalence of *Candida albicans* in the mouth of tobacco smokers with and without oral mucous membrane keratoses. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982; 53: 148-51
- Field EA et al. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? J Med Vet Mycol. 1989;27(5):277-94.
- Krogh P. The role of yeasts in oral cancer by means of endogenous nitrosation. Acta Odontol Scand. 1990 Feb;48(1):85-8.
- Tillonen J et al. Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23(8):1409-15
- Uittamo J et al. Chronic candidosis and oral cancer in APECED patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*. Int J Cancer 2009; 124(3):754-6



## *Candidosi orale e carcinogenesi orale*

Alcuni studi recentissimi hanno suggerito una **maggiore suscettibilità all'azione oncogena dell'infezione Candida spp.** nei pazienti con **immunodeficit** come conseguenza della incrementata produzione di **acetaldeide** a partire dal glucosio e dall'etanolo assunti con l'alimentazione. Tale meccanismo eziopatogenetico potrebbe spiegare, secondo gli autori, la **frequente insorgenza di carcinomi orali ed esofagei nei pazienti immunocompromessi**, i quali necessitano pertanto di terapie antimicotiche mirate e di un follow up ristretto.

1: [Int J Cancer](#). 2009 Feb 1;124(3):754-6.

Chronic candidosis and oral cancer in APECED-patients: production of carcinogenic acetaldehyde from glucose and ethanol by *Candida albicans*.

[Uittamo J](#), [Siikala E](#), [Kaihovaara P](#), [Salaspuro M](#), [Rautemaa R](#).

1: [Oral Oncol](#). 2007 Jul;43(6):607-13. Epub 2006 Sep 25.

Oral and oesophageal squamous cell carcinoma--a complication or component of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED, APS-I).

[Rautemaa R](#), [Hietanen J](#), [Niissalo S](#), [Pirinen S](#), [Perheentupa J](#).

1: [Alcohol Clin Exp Res](#). 1999 Aug;23(8):1409-15.

Role of yeasts in the salivary acetaldehyde production from ethanol among risk groups for ethanol-associated oral cavity cancer.

[Tillonen J](#), [Homann N](#), [Rautio M](#), [Jousimies-Somer H](#), [Salaspuro M](#).

*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa Campisi*



## Candidosi cronica iperplastica

### FORME ACUTE

- pseudomembranosa
- eritematosa

### FORME CRONICHE

- Atrofica
- Pseudomembranosa
- Iperplastica**
  - nodulare
  - a placca

### *Lesioni CANDIDA-associate*

- stomatite da protesi
- cheilite angolare
- glossite romboide mediana

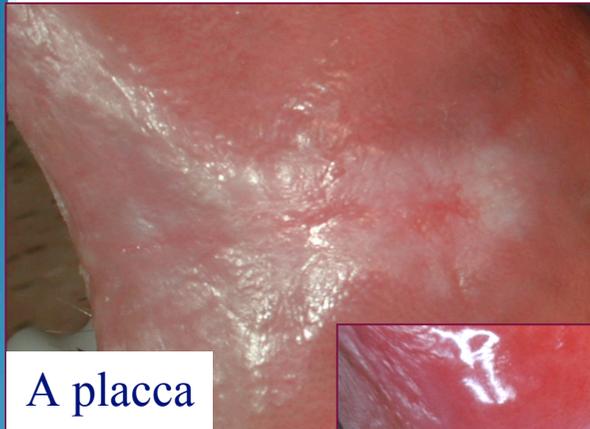
### LESIONI PRIMARIE SOVRA- INFETTATE DA *CANDIDA*

- leucoplachia
- lichen planus orale
- lupus eritematoso

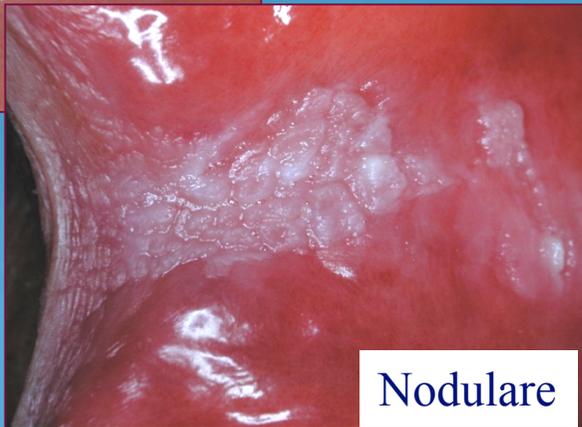


## Candidosi cronica iperplastica

Forma cronica di infezione candidosica, in passato impropriamente definita come “**leucoplachia candidosica**”, la cui manifestazione clinica tipica è una placca bianca lucente non rimovibile a superficie liscia (forma a placca) o finemente irregolare (forma nodulare). La sede più frequente è la mucosa retrocommissurale e si differenzia dalle altre forme di leucoplachia idiopatica per la sua regressione parziale o completa dopo terapia antimicotica.



A placca



Nodulare

### Caratteristiche istologiche

- Iperparacheratosi, iperortocheratosi
- Iperplasia basale e parabasale
- Presenza di ife fungine PAS-positive
- Displasia epiteliale di vario grado (specialmente nella forma nodulare)

### Management

- Isolamento *Candida* spp
- Terapia antifungina preliminare
- Biopsia
- Eliminazione fattori di rischio
- Terapia antifungina topica e/o sistemica
- Escissione in presenza di displasia



## *Candidosi orale e displasia epiteliale*

...diversi studi hanno accertato l'esistenza di un'associazione significativa tra la carica micotica e la presenza di **displasia epiteliale di grado medio-severo** nelle lesioni potenzialmente maligne orali ...

...QUINDI...

...*C. albicans* gioca un ruolo nell'induzione della displasia epiteliale e della sua progressione in senso francamente maligno?

Barret et al. The frequency of fungal infection in biopsies of oral mucosal lesions. *Oral Dis* 1998; 4: 26-31.

McCullough et al Oral yeast carriage correlates with presence of epithelial dysplasia. *Oral Oncol* 2002; 38: 391-393



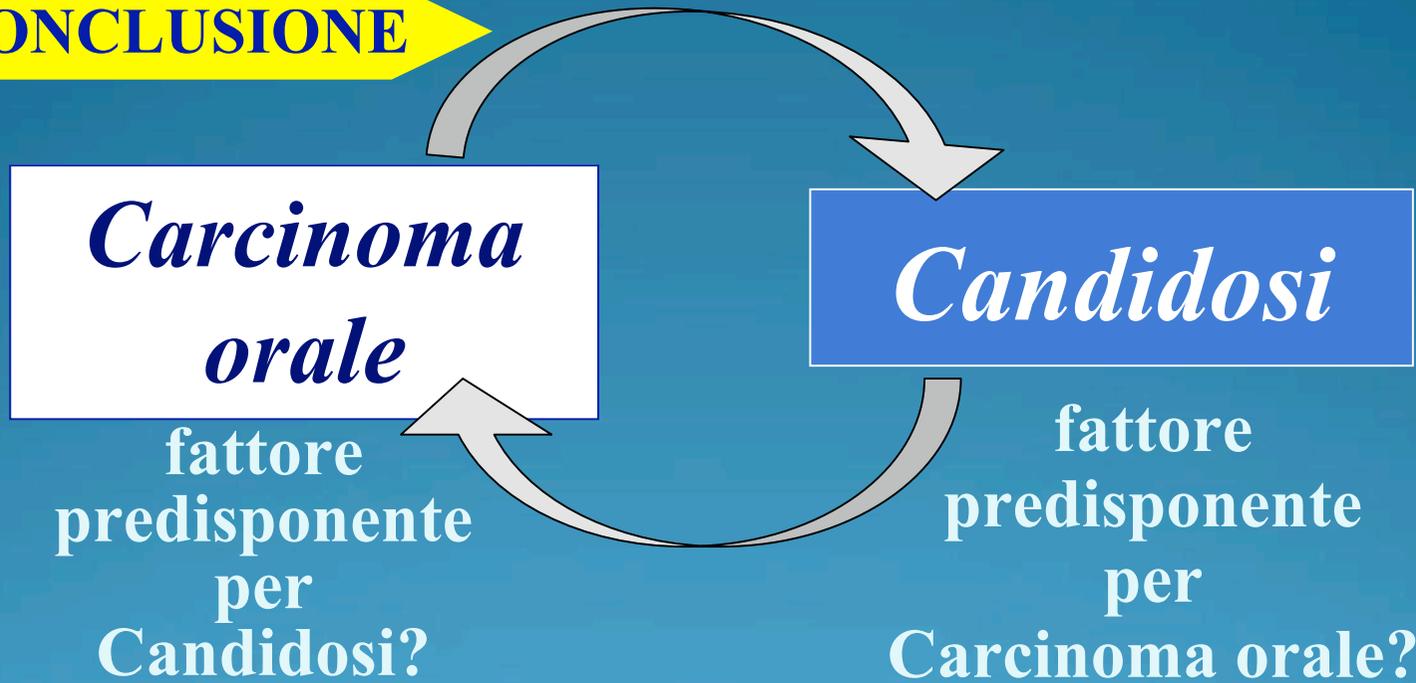
## Tuttavia...

...è ipotizzabile che l'aumentata presenza di *Candida spp* nelle lesioni displastiche orali sia un **evento secondario** alla comparsa della **lesione** stessa che favorirebbe la **proliferazione e l'adesione** del micete.

Nagy K.N et al. (1998) The microflora associated with human oral carcinomas. *Oral Oncol.* 34, 304–308



**...IN CONCLUSIONE**



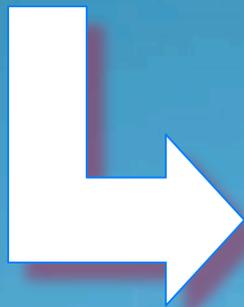
Attualmente, sebbene sia stata evidenziata la capacità del micete di **indurre displasia epiteliale**, non è stato dimostrato la capacità di indurre la trasformazione neoplastica dell'epitelio. Tuttavia, specie nei pazienti con candidosi cronica e con concomitanti fattori sistemici e/o locali predisponenti, il **controllo dell'infezione micotica** va considerato a tutt'oggi un'indispensabile misura preventiva nel management delle **delle lesioni potenzialmente e francamente maligne orali**



# GUIDELINES

## *Prelievo per indagine micologica*

e sempre..



**test di suscettibilità agenti antimicrobici**

**terapia antimicotica**

**eliminazione fattori di rischio**



FNOMCeO - CAO

Progetto di aggiornamento sul Carcinoma orale  
C.A.O. – S.I.P.M.O.- S.I.O.C.M.F.

**Autore:**

**Giuseppina Campisi**

Università degli Studi di Palermo  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Dipartimento di Scienze Stomatologiche “G. Messina”

All rights reserved

*Miceti, Virus e carcinoma orale*

*Prof.ssa Campisi*

**SIPMO**

