

## I tumori testa-collo: lo stato dell'arte

Marcella Nunziato<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>CEINGE - Biotecnologie Avanzate, Napoli

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II

*Questo contributo è stato in parte presentato al WorldLab-Euromedlab di Roma, 21-25 maggio 2023, sotto forma di abstract*

### ABSTRACT

#### Head and neck cancers: the state-of-art

Tumors that originate in the "head and neck" areas are malignant neoplasia deriving primarily from the squamous cells that line-up the mucosal surfaces of organs and tissues from the head and neck. They are often defined as squamous cell carcinomas and can develop, although more rarely, in salivary glands. Thyroid tumors which have a separate classification are excluded. According to the latest available estimates, these tumors are also more frequently arising among young people, predominantly males, and with usually unfavorable prognosis due to late diagnoses, especially in low-income countries. The risk factors implicated in the onset of the neoplastic insurgence, are different and are summarized in this contribute: smoking, abuse of spirits, chewing of betel quid, papilloma virus infections, other of lesser importance, including pollution and inhalation of dust, poor diet, incorrect oral hygiene. However, the genetic of these tumors remains to be explored and investigated more diffusely and remains, in the opinion of the Author, greatly underestimated. This review aims to highlight these rather aggressive neoplasia that are certainly less studied than breast cancer, colon cancer, and so on. They have significant implications on affected individuals, due to the delicacy of the areas where they are located.

**Key words:** *head and neck cancers, genetic predisposition, risk factors*

### INTRODUZIONE

I cosiddetti tumori testa-collo (Head and neck cancers, HNC) sono neoplasie maligne che di solito originano dalle cellule squamose che rivestono le superfici della mucosa di organi e tessuti della testa e del collo (la cavità orale, l'ipofaringe, il rinofaringe, l'orofaringe, il labbro, la cavità nasale, i seni paranasali, e le ghiandole salivari; infatti, sono conosciuti ad oggi più di 30 distretti dove il tumore può originare) (1). Per questo motivo questi tumori sono spesso definiti carcinomi a cellule squamose (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC). Come detto, possono svilupparsi anche a partire dalle ghiandole salivari, ma si tratta di tumori molto rari (2). E' inoltre bene ricordare che i tumori testa-collo non comprendono

le neoplasie tiroidee e paratiroidi che presentano una classificazione a parte.

I tumori testa-collo rappresentano, un grande problema di natura sociale. Molti dei pazienti devono essere seguiti a livello psicologico data la delicatezza delle aree interessate (3).

Questa breve rassegna si pone come obiettivo quello di verificare lo stato dell'arte dei tumori testa-collo, in forte aumento negli ultimi anni e tra i giovani. Verranno quindi approfonditi i dati epidemiologici e di incidenza nelle varie aree geografiche, descritti i fattori di rischio ad oggi conosciuti come pure i fattori protettivi, e infine verrà posta l'attenzione sulle possibili cause di natura genetica (presenza di varianti patogenetiche e rischio di sviluppare una neoplasia nelle aree suddette)

Corrispondenza a: Marcella Nunziato, Dipartimento di Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università di Napoli Federico II, Via Pansini, 5, 80131, Napoli .- Email: marcella.nunziato@unina.it

Ricevuto: 26.03.2024

Rivisto: 21.04.2023

Accettato: 20.05.2024

Publicato on-line: 04.06.2024

DOI: 10.19186/BC\_2024.024

nell'ambito della Medicina Predittiva (nonché la necessità di prevenzione e diagnosi precoce), per migliorare la prognosi, la sopravvivenza e permettere l'uso di farmaci molecolari e *ad hoc*.

## DATI EPIDEMIOLOGICI ED INCIDENZA

Secondo le ultime stime GLOBOCAN per l'anno 2022 (<https://gco.iarc.fr/>) (4), l'HNSCC complessivamente è considerato il settimo tumore più comune a livello globale, con circa 890 000 nuovi casi (circa il 4,5% di tutte le diagnosi di cancro nel mondo) e 450 000 decessi l'anno (circa il 4,6% dei decessi per cancro a livello globale). L'incidenza maggiore si riscontra per il tumore del labbro e del cavo orale con 380 000 casi, seguito dalla laringe con 185 000 casi, dalla rinofaringe con 133 000, orofaringe, ipofaringe e ghiandole salivari con 98 000, 84 000 e 54 000 casi, rispettivamente (2,5).

L'incidenza e i tassi di mortalità del carcinoma a cellule squamose della zona testa-collo variano ampiamente in base alla regione geografica e alle caratteristiche demografiche (5-7). A livello globale, si stima che l'HNSCC sia più comune nei maschi che nelle femmine, con un rapporto maschi/femmine di circa 2:1, e negli adulti di età superiore ai 50 anni. I tassi di incidenza dell'HNSCC sono più alti nell'Asia meridionale e sud-orientale (dove viene consumato la noce di Areca - il frutto di *Areca catechu*-, con proprietà simili alla nicotina, che secondo alcuni studi è cancerogeno per l'uomo); seguiti dall'Europa centrale e orientale e dal Sud America. I tassi di incidenza più elevati si osservano in India (8).

L'incidenza globale del carcinoma a cellule squamose della testa e del collo è in aumento in molti Paesi, specialmente tra i più giovani; si stima, infatti, un aumento del 30% dei casi entro il 2030 (9,10). Questa tendenza è in parte attribuita a cambiamenti nello stile di vita, come l'aumento del consumo di alcol e del tabacco nei paesi in via di sviluppo, nonché alla crescente prevalenza del cancro orofaringeo correlato al papillomavirus umano (HPV) (11). Negli ultimi dieci anni, si è notato un aumento dei casi di cancro alla laringe del 23% e la crescita maggiore è stata osservata nei soggetti appartenenti alle classi sociali più disagiate (12).

In Italia, secondo le stime dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTOM) 202, le diagnosi totali sono state 9900, di cui 7300 negli uomini e 2600 nelle donne, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi tra il 57 e il 58%. La prognosi è molto variabile e dipende principalmente dalla precocità con cui viene identificata la patologia (13).

## FATTORI DI RISCHIO

### Abuso di alcol

Dai dati scientifici è ampiamente noto che il consumo (e ancor di più l'abuso) di alcol può aumentare il rischio di sviluppare una neoplasia. In particolare, alcuni tumori sono già stati correlati all'abuso di alcol: i tumori testa-

collo, il tumore al fegato, della mammella e del colon-retto (14).

I "bevitori moderati" (per gli uomini, 2 unità alcoliche al giorno; per le donne 1 unità alcolica al giorno<sup>1</sup>) (15) corrono rischi 1,8 volte più alti di cancro della cavità orale (escluse le labbra) e della faringe (gola) e rischi 1,4 volte più alti di cancro della laringe rispetto ai non bevitori. I "forti bevitori" hanno rischi 5 volte più alti di sviluppare un tumore della cavità orale e della faringe e rischi 2,6 volte più elevati per il tumore della laringe. Il rischio risulta notevolmente aumentato quando oltre all'uso di alcol, in particolare superalcolici, c'è anche quello del tabacco (fino a 40 volte più elevato quando i due fattori di rischio sono in combinazione) (16,17). L'alcol tende ad aumentare la suscettibilità della mucosa alle sostanze cancerogene, così come anche l'acetaldeide prodotta dall'alcol deidrogenasi. In uno studio del 2011 condotto in Asia, è stato dimostrato che pazienti con varianti (Single Nucleotide Variants, SNVs) nell'acetaldeide deidrogenasi avevano un rischio maggiore di sviluppare tumori testa-collo dopo consumo di alcol; resistenza alla chemioterapia e generalmente una prognosi sfavorevole (2).

### Uso di tabacco

Nel mondo, ancora oggi, in media il 23% della popolazione fa uso di tabacco, percentuale perfettamente in linea con quanto accade anche in Italia (8). Le sigarette contengono tabacco essiccato che viene sottoposto ad intensa lavorazione a causa del suo naturale sapore amaro, queste trasformazioni provocano l'immissione, volontaria e involontaria nelle sigarette, di sostanze nocive per l'uomo. Alcune evidenze recenti sostengono che la combustione del tabacco presente in una sigaretta, produca circa 7 000 sostanze diverse, di cui almeno 250 tossiche e/o irritanti per l'organismo umano e 69 dal potere cancerogeno (18).

Alcuni esperti ritengono che la prima pianta di tabacco sia cresciuta nel 6000 a.C. in America, ma solo nel XVI secolo cominciò a diffondersi anche in Europa diventando così un importante articolo commerciale. Nel 1900 c'erano già oltre 300 000 marche diverse di sigari e sigarette e si stima che ogni anno venivano venduti circa 3,5 miliardi di sigarette e 6 miliardi di sigari. Negli anni '50 si è raggiunto il culmine della diffusione soprattutto per la forte competizione tra le industrie del tabacco e la pubblicità aggressiva messa in atto (18). Tra il 1922 e il 1947, si cominciarono a contare i danni del fumo con una fortissima crescita di decessi per cancro ai polmoni che è aumentata da 612 a 9287, un aumento di quasi quindici volte in soli 25 anni. Hashibe et al., stimano che almeno il 75% dei casi di HNSCC in Europa, Stati Uniti e altri paesi industrializzati sono attribuibili all'uso combinato di alcol e tabacco (16). Tuttavia, i rispettivi contributi possono essere difficili da comprendere poiché, spesso, fortemente associati tra loro, soprattutto nelle persone appartenenti alle classi sociali meno garantite.

<sup>1</sup> L'unità alcolica corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 mL), un bicchiere di vino (125 mL) o un bicchierino di liquore (40 mL), alle gradazioni tipiche di queste bevande.

### Masticazione di Betel Quid o Noce di Areca

La masticazione della noce di Areca è diffusa nel sud-est asiatico, nella Micronesia, nella Malesia insulare e nell'Asia meridionale, si trova anche tra gli immigrati cinesi Han e le popolazioni indigene di Taiwan, Madagascar e parti della Cina meridionale. Spesso si parla di una "miscela" di ingredienti, che varia geograficamente. La noce di Areca, infatti, viene masticata insieme alle foglie di betel e calce idrata, il composto risultante si chiama betel quid (BQ) (19). Gli effetti stimolanti e narcotici dati dalla masticazione del BQ dipendono dall'alcaloide naturale arecolina (20). La pratica della masticazione del BQ è antichissima ed è fortemente radicata nella cultura di queste popolazioni talvolta anche con implicazioni religiose; come conseguenza, nonostante le sostanze siano state riconosciute come cancerogene per l'uomo, l'uso è ancora largamente diffuso, e si stima che ci sono più di 600 milioni di masticatori di BQ in tutto il mondo (21). La leucoplachia orale e la fibrosi sottomucosa orale sono i due principali disturbi potenzialmente maligni causati dalla masticazione della noce di Areca che possono evolvere fino a neoplasia (2). Pertanto, è noto che l'accumulo di numerose aberrazioni genetiche ed epigenetiche dovute alla masticazione a lungo termine di BQ e all'uso di tabacco culmina nello sviluppo di tumori testa-collo, nonché, in particolare, dell'esofago (20). Il rischio aumenta in base alla dose consumata e il numero di anni di masticazione. In India e a Taiwan, si stima che circa la metà dei tumori testa-collo siano attribuiti alla masticazione di BQ. Recentemente, Yuan-Chin et al., hanno dimostrato che la masticazione di BQ è il più forte fattore di rischio per il cancro del cavo orale nella popolazione cinese (19). Nonostante ci siano ancora pochi studi sul rischio di tumore negli ex consumatori del frutto, sembra che effettivamente quando si interrompe il consumo il rischio tenda a ridursi.

### Infezione da Papilloma virus (HPV)

Il papilloma virus umano (HPV) è l'infezione a trasmissione sessuale più comune in tutto il mondo. A livello globale, il maggior peso dei tumori legati all'HPV è il cancro della cervice uterina, soprattutto nei paesi a basso reddito. Tuttavia, in paesi ad alto reddito, il tumore della cervice uterina si è visto superare dai tumori testa-collo correlati all'HPV, in particolare dal tumore dell'orofaringe (22). A livello globale, si stima che oltre 630 milioni di persone siano infette da HPV, con una distribuzione uniforme tra maschi e femmine. L'infezione genitale e orale da HPV mostra variazioni geografiche significative con i tassi più alti riscontrati in Oceania e Africa, seguiti da Europa, Stati Uniti e Asia (23).

L'HPV comprende una famiglia di virus a DNA che infettano le cellule epiteliali basali e sono suddivisi in diverse tipologie a basso e ad alto rischio. I tipi di HPV a basso rischio più comuni nel mondo sono i tipi di HPV 6 e 11, sono anche detti non oncogeni e causano solitamente verruche genitali e papillomi del tratto respiratorio. I tipi di HPV oncogeni ad alto rischio sono altamente associati al cancro della cervice e dell'orofaringe. I tipi di HPV ad alto

rischio più comuni sono 16 e 18, ma includono anche i tipi meno diffusi 31, 33, 45, 52 e 58. Oltre il 95% dei casi di cancro cervicale sono associati a HPV ad alto rischio (7).

Il motivo per cui il virus colpisce principalmente l'orofaringe è da attribuirsi alla specifica struttura anatomica e istologica della tonsilla. Le tonsille sono composte da estese cripte tonsillari, che aumentano la superficie della mucosa, rivestite da epitelio squamoso non cheratinizzante e da epitelio squamoso reticolato. Questo epitelio squamoso reticolato è dotato di una rete desmosomiale che lo rendono penetrabile e poroso e particolarmente adatto alla diffusione virale (24).

### Componente genetica/ereditaria nei tumori testa-collo

La stragrande maggioranza degli HNSCC sono tumori sporadici, attribuibili a fattori di rischio noti descritti precedentemente (i.e. tabacco, alcol e infezioni da HPV). Uno studio del 2015 del consorzio International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) ha analizzato i diversi fattori di rischio per l'HNSCC e ha identificato un'associazione tra la storia familiare di cancro a esordio precoce e HNSCC in soggetti fumatori e con età inferiore ai 45 anni (25). Tuttavia, la predisposizione genetica e il modo in cui i fattori di rischio noti contribuiscono allo sviluppo della malattia sono poco esplorati soprattutto rispetto ad altri tumori quali quelli della mammella, e del colon (26-28). Sebbene l'HNSCC ad esordio precoce sia raro, la sua frequenza è in aumento, soprattutto negli ultimi anni. Cury et al. nel 2021 hanno pubblicato un interessante lavoro in cui vengono descritte delle varianti germinali trovate in pazienti con HNC. Le varianti più interessanti sono state identificate nei geni *FANCG*, *CDKN2A* e *TPP* (già associato a questi tipi di tumore) (29). Burcher et al, sempre nel 2021 (30) hanno dimostrato che la presenza di alterazioni della linea germinale e di quella somatica nei geni di riparazione del danno al DNA, sono associate all'insorgenza del tumore e alla diversa prognosi nei pazienti affetti da HNC. Nello studio, *BRCA2* e *ARID1A* sono i geni risultati essere più mutati, seguiti da *ATM* e *BRCA1*.

Recentemente, nel dicembre 2023, Brake et al., (31) hanno pubblicato uno studio effettuato su 200 pazienti in cui sono state evidenziate 22 (il 10,5%) varianti patogenetiche, di cui 11 in geni ad elevata/moderata penetranza (principalmente *PMS2* e *HOXB13*) e 11 in geni a bassa penetranza tra cui *MUTYH*, *WNR* e *RECQL4*. Nello studio viene evidenziato che la quasi totalità delle varianti (il 95% circa) non sarebbe stata identificata seguendo le linee guida ad oggi disponibili per il test genetico (31).

I pazienti con HNC trattati con radioterapia e chemioterapia hanno una recidiva nel 50% dei casi, ciò suggerisce che è necessario cercare di agire diversamente, magari tramite l'utilizzo di cosiddetti farmaci molecolari. Numerosi studi hanno dimostrato che il sistema di riparo del danno al DNA (DDR, DNA Damage Repair) svolge un ruolo cruciale nell'insorgenza, nello sviluppo, nella prognosi e nel trattamento di questi tumori. Dati preclinici e clinici suggeriscono che l'uso

degli inibitori della DDR (inibitori PARP/ATM/ATR/DNA-PK/WEE1) da soli o in combinazione con altre terapie, sembrano essere promettenti e potrebbero aprire nuove strade per le terapie personalizzate (32). Tuttavia, i tumori testa-collo sono ancora poco studiati, le localizzazioni molto varie ed è necessario continuare lo studio anche con coorti sempre più numerose.

### Altri fattori di rischio

Sono stati identificati altri fattori di rischio che potrebbero correlare con un aumentato rischio di sviluppare un HNC. Tra questi: l'esposizione ad agenti cancerogeni professionali e/o ambientali (33), una scarsa igiene orale, una cattiva alimentazione e l'uso prolungato di radioterapia.

Alcuni studi hanno cercato di indagare il ruolo dell'esposizione professionale ad alcune polveri: è stata identificata una correlazione tra la polvere di legno e un maggiore rischio di tumore rinofaringeo o nasofaringeo (33). Riguardo l'alimentazione è noto che alcuni nutrienti svolgono un ruolo cosiddetto protettivo per l'HNC così come una alimentazione scorretta si pensa possa aumentare la vulnerabilità a malattie specifiche (34). Numerosi studi hanno dimostrato un effetto protettivo quando l'apporto di frutta e verdura è maggiore. Al contrario, studi caso-controllo indicano che il consumo frequente di carni con elevati livelli di nitrati aggiunti, può aumentare il rischio di carcinoma naso-faringeo. Inoltre, anche stati di infiammazione cronica e l'infezione del cavo orale, (come la parodontite cronica), sono state collegate ad un aumento del rischio di HNC (35,36).

### PREVENZIONE E TERAPIA

Aumentare la prevenzione dei tumori testa-collo, prevede alcune iniziative messe in atto dalla Sanità Pubblica. E' necessario incrementare i numeri dello screening, e le vaccinazioni contro l'HPV, nonché ridurre fortemente l'esposizione e l'uso di fumo, l'abuso di alcol e della noce di Areca cercando di promuovere quanto più possibile una corretta igiene orale, uno stile di vita sano e una vita attiva (2).

In Italia la vaccinazione anti-HPV è raccomandata a ragazze e ragazzi a partire dagli 11 anni di età, e viene somministrata in due dosi a distanza di 6 mesi. Se il ciclo vaccinale inizia dopo il compimento dei 15 anni, le dosi previste sono tre. I vaccini anti-HPV, proteggono contro i 9 sierotipi di HPV più pericolosi e sono estremamente sicuri ed efficaci: possono prevenire oltre il 90% delle forme tumorali associate all'HPV stesso. E' anche bene sottoporsi annualmente, dopo il compimento dei 25 anni a screening di controllo e test specifici in grado di identificare precocemente l'avvenuta infezione (7).

Negli ultimi anni, inoltre, si è sviluppato un grande interesse per le figure che accompagnano i pazienti durante la malattia, evitando loro di ritrovarsi in una vera e propria "odissea sanitaria". Nella gestione del percorso relativo alle neoplasie in genere, l'approccio migliore è sicuramente quello di tipo multi-disciplinare, ma questo è vero in particolare per questi tipi di tumore, complessi da

trattare. I pazienti, infatti, spesso necessitano di un'ampia assistenza prima, durante e dopo il trattamento da parte di specialisti in oftalmologia, nutrizione, audiologia, logopedia, odontoiatria, nonché psicologia. Spesso si tratta di soggetti giovani che necessitano supporto soprattutto a causa delle terapie lunghe e difficili.

Inoltre, grande importanza va data, alla consulenza genetica sia prima che dopo ogni test. L'obiettivo principale è quello di garantire sia la corretta gestione clinica, sia di fornire al paziente tutte le informazioni di cui ha bisogno in un momento complesso della sua vita. Inoltre, non deve essere sottovalutata l'importanza della raccolta dei dati personali e familiari di ciascun paziente in modo da poter attuare azioni preventive anche sui familiari.

### Farmaco-terapia nei tumori testa-collo

La scelta del migliore trattamento per i tumori della testa e del collo dipende da numerosi fattori, tra cui il tipo di tumore, la sua localizzazione, lo stadio della malattia, l'età e lo stato di salute generale del paziente stesso. La prima scelta ricade sulla chirurgia con l'asportazione del tumore. Data la delicatezza delle aree interessate, sono ad oggi disponibili tecniche mini-invasive e tecniche laser molto conservative e che permettono di evitare danni funzionali ed estetici. Oltre alla chirurgia spesso si interviene con la radioterapia anche in combinazione con la chirurgia o la terapia biologica per aumentare l'efficacia della risposta ed evitare recidive e/o metastasi (2).

Purtroppo, spesso i pazienti con diagnosi di HNSCC presentano una malattia localmente avanzata, che richiede una terapia combinata. Un fattore importante nella patogenesi dell'HNSCC è l'espressione aumentata del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR) e, infatti, ormai circa dieci anni fa è stato approvato l'uso di un'anticorpo monoclonale che ha come bersaglio l'EGFR, il cetuximab. Nel 2016, sono stati approvati per il trattamento di pazienti con HNSCC recidivante o metastatico con progressione della malattia durante o dopo chemioterapia, gli inibitori del checkpoint immunitario anti-programmed death-1 (PD-1), il nivolumab e pembrolizumab; nel 2019, pembrolizumab è stato approvato per il trattamento di prima linea (come monoterapia in tumori che esprimono PD-L1 o in combinazione con la chemioterapia) (37).

Nonostante i passi avanti fatti in ambito farmacologico, i farmaci approvati dalla Food and Drug Administration, (FDA), sono solo questi tre sopracitati, ma la mortalità dei pazienti a 4 anni resta ancora molto alta e solo una piccola percentuale di essi risponde alle terapie con anti-PD-L1 (circa il 17%) (38).

Alcuni approcci più innovativi con farmaci che sfruttano la letalità sintetica (ad esempio gli inibitori di PARP) o quelli che sfruttano le mutazioni di p53, utilizzano la terapia genica e hanno speranza di essere tradotti nella pratica clinica in tempi ragionevoli.



## LE ATTUALI TECNICHE DIAGNOSTICHE

### Tecniche strumentali

La diagnosi dei tumori testa-collo è prevalentemente strumentale. Dopo aver acquisito tutte le informazioni concernenti l'anamnesi del paziente, la storia familiare e personale, il medico può indicare come procedere scegliendo fra diverse possibilità (39). Tra queste indagini si segnalano:

- la nasofaringolaringoscopia è un esame endoscopico che utilizza uno strumento ottico flessibile e illuminato per esaminare la cavità nasale, le corde vocali e la gola;
- la risonanza magnetica della testa è attualmente l'esame di imaging più sensibile nella pratica clinica di routine;
- la TAC dei seni paranasali e/o della testa: viene utilizzata principalmente per individuare i tumori dei seni paranasali e delle cavità nasali e per pianificare gli interventi chirurgici;
- la radiografia dentale panoramica: cattura l'intera bocca in un'unica immagine, compresi i denti, le arcate superiori e inferiori, le strutture e i tessuti circostanti; può contribuire a rivelare la presenza di tumori del cavo orale;
- la TAC dentale a fascio conico genera immagini tridimensionali delle strutture dentali, dei tessuti molli, dei percorsi nervosi e delle ossa della regione cranio-facciale in un'unica scansione; viene generalmente utilizzata post-diagnosi per confermare che i trattamenti di radioterapia sono correttamente mirati;
- la PET/TAC combina la tomografia a emissione di positroni (PET) e la TAC per creare immagini che individuano la posizione anatomica di un'attività metabolica anomala; può rilevare la presenza della neoplasia e determinarne la diffusione, valutare l'efficacia di un piano terapeutico e determinare la presenza di recidive (40).

### La genetica

Negli ultimi anni, la crescente necessità di identificare marcatori per effettuare diagnosi precoci, di predire l'outcome dei pazienti e identificare obiettivi terapeutici personalizzati, ha spinto i ricercatori verso nuove frontiere, tra cui lo studio delle modificazioni del DNA [metilazione e conseguente formazione ad esempio di 5-metilcitosina (5mC), 5-idrossimetilcitosina (5hmC) e N6-metiladenosina (m6A), tutti processi noti come epigenetica], del microbioma di alcuni organi dell'organismo per identificare possibili disbiosi patologiche, oltre l'analisi genomica per ricercare varianti di varia tipologia in geni coinvolti nell'insorgenza dei tumori testa-collo discussa più sopra nel paragrafo dedicato.

L'epigenetica riguarda, infine, i cambiamenti nell'espressione genica che si verificano senza alterazione della sequenza del DNA, e nella sua definizione più estesa, riguarda una serie di processi molecolari come il metiloma, e altre modificazioni di proteine istoniche, nonché la stessa presenza di

marcatori di varia natura (ad esempio tRNA,). Questi meccanismi sono fondamentali per il normale sviluppo e la crescita delle cellule; anomalie epigenetiche sono state individuate in numerose patologie non solo di natura oncologica. Il silenziamento dei geni attraverso l'ipermetilazione o viceversa l'attivazione genica con l'ipometilazione del promotore, sono frequenti nei tumori testa-collo e, negli ultimi anni, anche oggetto di studio soprattutto in quanto potrebbero fornire nuovi e diversi obiettivi terapeutici (41).

Dalla letteratura è noto che i tumori testa-collo HPV-positivi (HPV+) hanno generalmente livelli di metilazione più elevati rispetto ai tumori HPV-negativi (HPV-). Questi geni ipermetilati sono coinvolti in diversi meccanismi tra cui la regolazione del ciclo cellulare, l'apoptosi, l'adesione cellulare, la migrazione cellulare, la differenziazione e la segnalazione di recettori accoppiati a proteine G (41). Uno studio di Hinic et al. (42), riguardante i tumori testa collo, ha identificato 1854 geni differenzialmente espressi, tra HPV+ e HPV-, tra cui *SYCP2* e *TAF7L*.

Demokan et al. (43) hanno dimostrato che l'ipermetilazione del promotore del gene *EDNRB* era presente nel 67,6% dei risciacqui salivari di pazienti affetti da HNSCC ed è stato suggerito come potenziale biomarcatore per la sua diagnosi. Qualche anno più tardi, uno studio prospettico di Schussel et al. (44) ha valutato lo stato di ipermetilazione di 9 geni tra cui anche *EDNRB* in 191 pazienti affetti. Tra questi geni, l'ipermetilazione di *EDNRB* e *DCC* ha identificato con una sensibilità del 46% e una specificità del 72% le lesioni displastiche rispetto a quelle francamente tumorali. Sebbene la biopsia sia il metodo di riferimento per la diagnosi della malattia, un approccio poco invasivo come il risciacquo salivare può essere utile poiché ottenuto facilmente. Infine, Hu et al. più recentemente, (45) hanno mostrato che l'ipermetilazione di *PROM1* era significativamente più elevata nei campioni di HNSCC rispetto ai tessuti normali. Inoltre, nello studio, i livelli di metilazione del promotore di *PROM1* erano associati in modo significativo ad altri fattori tra cui l'età, il fumo e lo stadio tumorale, suggerendo un ruolo potenziale del gene nell'invasione/progressione della malattia e rendendolo un promettente marcatore sia diagnostico che prognostico.

Oggetto di studio recente è il microbioma, cioè l'insieme dei microrganismi che di solito si trovano a convivere in un determinato habitat. La disbiosi del microbioma può portare a una disregolazione delle normali funzioni corporee e a malattie come quelle cardiovascolari, i tumori, le malattie respiratorie, promuovendo l'infiammazione e il processo di tumorigenesi. Nei tumori testa-collo, l'interazione del microbioma è in sintonia alla presenza di alcol; i batteri metabolizzano l'etanolo, mediando la formazione di acetaldeide, composto altamente tossico. L'acetaldeide interferisce con la sintesi e la riparazione del DNA, aumentando il rischio di HNC (46,47). Nel cavo orale sono presenti più di 770 specie di microrganismi (47). La loro composizione è influenzata dall'igiene, dal fumo, dalla dieta e dal consumo di alcol. Mukherjee et al. (48), Yost et al. (49) e Yang et al. (50) hanno osservato che nei pazienti con cancro del cavo orale la disbiosi aumenta

la crescita del tumore e nei pazienti con aumento di *Porphyromonas gingivalis* nel cavo orale, si osserva una mortalità più elevata. È noto che questo batterio può inibire l'attività dei linfociti T citotossici, un componente chiave dell'immunità antitumorale, indurre la sovraespressione della metalloproteinasi-9 e ridurre l'espressione dell'oncosoppressore TP53, promuovendo così la proliferazione cellulare, e contribuendo potenzialmente allo sviluppo del tumore (51,52). Il microbioma nei tumori testa-collo ha un potenziale ruolo prognostico, con una maggiore abbondanza di organismi commensali e in particolare di *Fusobacterium nucleatum* associati sia alla diagnosi che al monitoraggio dopo l'intervento chirurgico.

## CONCLUSIONI

I primi sintomi potenzialmente indicativi di una neoplasia allo stadio iniziale, molto spesso, vengono scambiati per le classiche manifestazioni legate all'influenza stagionale come il raffreddore, il mal di gola o la raucedine, ma se questi persistono oltre le tre settimane non devono essere sottovalutati e devono essere posti subito all'attenzione del medico curante. Quando si parla di tumori testa-collo, infatti, la diagnosi precoce è un fattore fondamentale per la sopravvivenza dei pazienti: quando vengono diagnosticati in tempo, il tasso di remissione con le terapie, è tra l'80 e il 90%: percentuale particolarmente alta che tuttavia ha un drammatico calo quando la diagnosi avviene in fase avanzata, in questi casi il tasso di mortalità si stima essere del 60%. Le diagnosi vengono effettuate mediante indagini strumentali e tecniche di imaging e ove necessario si procede, quasi sempre, con la biopsia. Numerose ricerche, in ambito di biologia molecolare, si sono rivolte all'identificazione di nuovi biomarcatori in grado di identificare questi tipi di tumore quanto più precocemente possibile, ivi incluso mutazioni predisponenti di geni-malattia (53-55) in modo da ridurre la mortalità e aumentare la sopravvivenza dei pazienti. Pertanto, l'approccio diagnostico più precoce possibile è lo studio della predisposizione genetica anche in più geni associati, o ancora meglio il Whole Genome Sequencing (WGS) che così rappresenterebbe uno degli strumenti più precoci e completi da valutare per ciascun individuo. La Medicina di Laboratorio e in particolare la Biologia molecolare clinica svolge in questo ambito un ruolo sempre più importante.

## CONFLITTO DI INTERESSE

Nessuno

## BIBLIOGRAFIA

- Mody MD, Rocco JW, Yom SS, Haddad RI, Saba NF. Head and neck cancer. *The Lancet*. 2021;398:2289-99.
- Barsouk A, Aluru JS, Rawla P, Saginala K, Barsouk A. Epidemiology, risk factors, and prevention of head and neck squamous cell carcinoma. *Med Sci Basel Switz* 2023;11:42.
- De Boer MF, McCormick LK, Pruyon JFA, Ryckman RM, Van Den Borne BW. Physical and psychosocial correlates of head and neck cancer: a review of the literature. *Otolaryngol Neck Surg* 1999;120:427-36.
- Globocan. <https://gco.iarc.fr/> (ultimo accesso aprile 2024).
- Aupérin A. Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Curr Opin Oncol* 2020;32:178-86.
- Hellquist H, Agaimy A, Stenman G, Franchi A, Nadal A, Skalova A, et al. Development of head and neck pathology in Europe. *Virchows Arch* 2022;480:951-65.
- Roman BR, Aragones A. Epidemiology and incidence of HPV-related cancers of the head and neck. *J Surg Oncol* 2021;124:920-2.
- Chauhan R, Trivedi V, Rani R, Singh U. A Study of head and neck cancer patients with reference to tobacco use, gender, and subsite distribution. *South Asian J Cancer* 2022;11:46-51.
- Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI. Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *Br Dent J*. 2022;233:780-6.
- Bhat GhR, Hyole RG, Li J. Head and neck cancer: Current challenges and future perspectives. In: *Advances in cancer research*. 2021;152:67-102.
- Iftikhar A, Islam M, Shepherd S, Jones S, Ellis I. What is behind the lifestyle risk factors for head and neck cancer? *Front Psychol*. 2022;13:960638.
- Entezami P, Thomas B, Mansour J, Asarkar A, Nathan C, Pang J. Targets for improving disparate head and neck cancer outcomes in the low-income population. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021;6:1481-8.
- Associazione Italiana Registro Tumori. I numeri del cancro in Italia 2020. <https://www.registri-tumori.it/cms/publicazioni/i-numeri-del-cancro-italia-2020> (ultimo accesso: aprile 2024).
- Koo HY, Han K, Shin DW, Yoo JE, Cho MH, Jeon KH, et al. Alcohol drinking pattern and risk of head and neck cancer: a nationwide cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:11204.
- Istituto Superiore di Sanità. Istituto Superiore di Sanità <https://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2010/R2010IndicatoriAlcol#1>(ultimo accesso: aprile 2024).
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2007;99:777-9.
- Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, Luce D, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer* 2020;123:1456-63.
- Jethwa AR, Khariwala SS. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2017;36:411-23.
- Lee YA, Li S, Chen Y, Li Q, Chen C, Hsu W, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, betel quid chewing, and the risk of head and neck cancer in an East Asian population. *Head Neck* 2019;41:92-102.
- Chuang HC, Tsai MH, Lin YT, Chou MH, Yang KL, Chien CY. Systemic and local effects among patients with betel quid-related oral cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2022;21:153303382211468.
- Singh A, Dikshit R, Chaturvedi P. Betel nut use: the south asian story. *Subst Use Misuse* 2020;55:1545-51.
- Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health* 2023;16:626-31.
- Scott-Wittenborn N, Fakhry C. Epidemiology of HPV Related Malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2021;31:286-

- 96.
24. Rampias T, Sasaki C, Psyri A. Molecular mechanisms of HPV induced carcinogenesis in head and neck. *Oral Oncol* 2014;50:356-63.
  25. Toporcov TN, Znaor A, Zhang ZF, Yu GP, Winn DM, Wei Q, et al. Risk factors for head and neck cancer in young adults: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Int J Epidemiol* 2015;44:169-85.
  26. Nunziato M, Scaglione GL, Di Maggio F, Nardelli C, Capoluongo E, Salvatore F. The performance of multi-gene panels for breast/ovarian cancer predisposition. *Clin Chim Acta* 2023;539:151-61.
  27. Nunziato M, Di Maggio F, Pensabene M, Esposito MV, Starnone F, De Angelis C, et al. Multi-gene panel testing increases germline predisposing mutations' detection in a cohort of breast/ovarian cancer patients from Southern Italy. *Front Med* 2022;9:894358.
  28. Nunziato M, Esposito MV, Starnone F, Diroma MA, Calabrese A, Del Monaco V, et al. A multi-gene panel beyond BRCA1/BRCA2 to identify new breast cancer-predisposing mutations by a picodroplet PCR followed by a next-generation sequencing strategy: a pilot study. *Anal Chim Acta* 2019;1046:154-62.
  29. Cury SS, Miranda PMD, Marchi FA, Canto LMD, Chulam TC, Petersen AH, et al. Germline variants in DNA repair genes are associated with young-onset head and neck cancer. *Oral Oncol* 2021;122:105545.
  30. Burcher KM, Fauchoux AT, Lantz JW, Wilson HL, Abreu A, Salafian K, et al. Prevalence of DNA Repair gene mutations in blood and tumor tissue and impact on prognosis and treatment in HNSCC. *Cancers* 2021;13:3118.
  31. Brake DA, Idler BM, Kunze KL, Golafshar MA, Heald B, Young S, et al. Germline Genetic Testing in Unselected Squamous and Non-Squamous Head and Neck Cancers. *Laryngoscope* 2023;133:3378-88.
  32. Moutafi M, Economopoulou P, Rimm D, Psyri A. PARP inhibitors in head and neck cancer: Molecular mechanisms, preclinical and clinical data. *Oral Oncol* 2021;117:105292.
  33. Lipworth L, La Vecchia C, Bosetti C, McLaughlin JK. Occupational exposure to rock wool and glass wool and risk of cancers of the lung and the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med* 2009;51:1075-87.
  34. Rodríguez-Molinero J, Migueláñez-Medrán BDC, Puente-Gutiérrez C, Delgado-Somolinos E, Martín Carreras-Presas C, Fernández-Farhall J, et al. Association between oral cancer and diet: an update. *Nutrients* 2021;13:1299.
  35. Starska-Kowarska K. Dietary Carotenoids in Head and Neck cancer-molecular and clinical implications. *Nutrients* 2022;14:531.
  36. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2017;9:1063.
  37. Bhatia A, Burtneess B. Treating Head and neck cancer in the age of immunotherapy: A 2023 Update. *Drugs* 2023;83:217-48.
  38. Fasano M, Corte CMD, Liello RD, Viscardi G, Sparano F, Iacovino ML, et al. Immunotherapy for head and neck cancer: Present and future. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;174:103679.
  39. Priya SR, Dandekar M, Paul P, Dravid CS, Anand A, Keshri S. Imaging for laryngeal malignancies: guidelines for clinicians. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;75:3386-95.
  40. Eberly HW, Sciscent BY, Lorenz FJ, Rettig EM, Goyal N. Current and emerging diagnostic, prognostic, and predictive biomarkers in head and neck cancer. *Biomedicines* 2024;12:415.
  41. Burkitt K. Role of DNA Methylation profiles as potential biomarkers and novel therapeutic targets in head and neck cancer. *Cancers* 2023;15:4685.
  42. Hinić S, Rich A, Anayannis NV, Cabarcas-Petroski S, Schramm L, Meneses PI. Gene Expression and DNA Methylation in Human Papillomavirus Positive and Negative Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Int J Mol Sci* 2022;23:10967.
  43. Demokan S, Chang X, Chuang A, Mydlarz WK, Kaur J, Huang P, et al. KIF1A and EDNRB are differentially methylated in primary HNSCC and salivary rinses. *Int J Cancer* 2010;127:2351-9.
  44. Schussel J, Zhou XC, Zhang Z, Pattani K, Bermudez F, Jean-Charles G, et al. EDNRB and DCC Salivary rinse hypermethylation has a similar performance as expert clinical examination in discrimination of oral cancer/dysplasia versus benign lesions. *Clin Cancer Res* 2013;19:3268-75.
  45. Hu Z, Liu H, Zhang X, Hong B, Wu Z, Li Q, et al. Promoter hypermethylation of CD133/PROM1 is an independent poor prognosis factor for head and neck squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2020;99:e19491.
  46. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nat Rev Cancer* 2013;13:800-12.
  47. Dorobisz K, Dorobisz T, Zatoński T. The Microbiome's Influence on Head and Neck Cancers. *Curr Oncol Rep* 2023;25:163-71.
  48. Mukherjee PK, Wang H, Retuerto M, Zhang H, Burkey B, Ghannoum MA, et al. Bacteriome and mycobiome associations in oral tongue cancer. *Oncotarget* 2017;8:97273-89.
  49. Yost S, Stashenko P, Choi Y, Kukuruzinska M, Genco CA, Salama A, et al. Increased virulence of the oral microbiome in oral squamous cell carcinoma revealed by metatranscriptome analyses. *Int J Oral Sci* 2018;10:32.
  50. Yang CY, Yeh YM, Yu HY, Chin CY, Hsu CW, Liu H, et al. Oral microbiota community dynamics associated with oral squamous cell carcinoma staging. *Front Microbiol* 2018;9:862.
  51. Chattopadhyay I, Verma M, Panda M. Role of Oral Microbiome Signatures in Diagnosis and Prognosis of Oral Cancer. *Technol Cancer Res Treat* 2019;18:153303381986735.
  52. Constantin M, Chifiriuc MC, Mihaescu G, Vrancianu CO, Dobre EG, Cristian RE, et al. Implications of oral dysbiosis and HPV infection in head and neck cancer: from molecular and cellular mechanisms to early diagnosis and therapy. *Front Oncol* 2023;13:1273516.
  53. Di Maggio F, Damaggio G, Nunziato M, Buonaiuto S, Crocetto F, Calabrese A, et al. Predictive medicine in a testis trio-family through a combined multiomics approach. *Clin Transl Med* 2024;14:e1643.
  54. Di Maggio F, Boccia G, Nunziato M, Filotico M, Montesarchio V, D'Armiento M, et al. A Novel DNA Variant in SMARCA4 Gene Found in a patient affected by early onset colon cancer. *Int J Mol Sci* 2024;25:2716.
  55. Salvatore F. The shift of the paradigm between ageing and diseases. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1635-44.