



# Disordini orali potenzialmente maligni: consigli nella gestione delle cure primarie

Katherine Eccles<sup>1</sup>, Barbara Carey<sup>1</sup>, Richard Cook<sup>2</sup>, Michael Escudier<sup>2</sup>, Marcio Diniz-Freitas<sup>3</sup> , Jacobo Limeres-Posse<sup>3</sup>, Luis Monteiro<sup>4</sup>, Luis Silva<sup>4</sup>, Jean-Cristophe Fricain<sup>5</sup>, Sylvain Catros<sup>5</sup>, Giovanni Lodi<sup>6</sup>, Niccolò Lombardi<sup>6</sup>, Vlaho Brailo<sup>7</sup>, Bozana Loncar Brzak<sup>7</sup>, Raj Ariyaratnam<sup>8</sup>, Rui Albuquerque<sup>1,2,\*</sup> 

<sup>1</sup> Oral Medicine, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, United Kingdom

<sup>2</sup> Faculty of Dentistry, Oral & Craniofacial Sciences, King's College London, United Kingdom

<sup>3</sup> School of Medicine and Dentistry, University Santiago de Compostela, Spain

<sup>4</sup> Oral Pathology and Rehabilitation Research Unit UNIPRO, University Institute of Health (IUCS), CESPU, Gandra, Portugal

<sup>5</sup> University of Bordeaux, France

<sup>6</sup> Università degli Studi di Milano, Italy

<sup>7</sup> Oral Medicine, School of Dental Medicine, University of Zagreb, Croatia

<sup>8</sup> University of Manchester, United Kingdom

(Ricevuto: 17 Maggio 2022, Accettato: 25 Maggio 2022)

**Abstract -- Introduzione:** La diagnosi e i rischi associati ai disturbi orali potenzialmente maligni (OPMD) sono stati ampiamente riportati, ma poco è stato pubblicato sulla gestione degli OPMD in un ambiente di cure dentistiche primarie. I servizi ospedalieri devono far fronte a continue pressioni a causa del follow-up a lungo termine, con la necessità che la sorveglianza sia intrapresa insieme agli odontoiatri curanti. In un contesto di cure primarie, l'identificazione e la sorveglianza degli OPMD possono essere difficili in quanto non esiste una guida universale sugli intervalli di richiamo raccomandati. **Corpus:** In questo articolo viene fornito un aggiornamento sugli OPMD sulla base delle pratiche di sei unità di Medicina Orale in Europa (Londra (Regno Unito), Milano (Italia), Bordeaux (Francia), Porto (Portogallo), Zagabria (Croazia) e Santiago de Compostela (Spagna)), con l'obiettivo di fornire orientamenti sul monitoraggio in una struttura di assistenza primaria in Europa. **Conclusione:** gli odontoiatri di medicina orale possono fornire una guida agli odontoiatri generici (general dental practitioner, GDP) sugli intervalli di richiamo raccomandati. È importante che questi ultimi si sentano sicuri nel monitorare queste condizioni e, se interessati, riferire il paziente ad un ospedale o a uno specialista appropriato. Gli odontoiatri generici dovrebbero documentare l'aspetto delle lesioni e, se possibile, scattare fotografie cliniche. I pazienti devono essere informati sui fattori modificabili dello stile di vita e indirizzati ai siti Web della società di medicina orale per accedere a opuscoli informativi per i pazienti.

**Keywords:** Oral potentially malignant disorders / OPMD / premalignant disorders

## Obiettivi di apprendimento

- Rivedere la nomenclatura e la classificazione dei disturbi potenzialmente maligni orali (OPMD).
- Fornire consulenza ai medici di medicina generale sulla gestione degli OPMD, con una panoramica sulla gestione e il follow-up in un ambiente di cure dentistiche primarie.

## Introduzione

Il workshop del Centro di collaborazione dell'OMS per il cancro orale nel 2020 ha definito i disturbi orali potenzialmente maligni (OPMD) come "qualsiasi anomalia della mucosa orale associata a un rischio statisticamente aumentato di sviluppare il cancro orale" [1], una leggera modifica alla definizione originale dello stesso gruppo nel 2007 [2]. Nel marzo 2020, il workshop ha esaminato la terminologia e ha convenuto che, sebbene vi fossero alcune discrepanze nella letteratura, gli OPMD siano rimasti un termine ben riconosciuto e compreso, utilizzato in centinaia di pubblicazioni [1,3]. Inoltre, l'epidermolisi bollosa orale

\* Correspondence: [rui.albuquerque@gstt.nhs.uk](mailto:rui.albuquerque@gstt.nhs.uk)

(OEB), la candidosi iperplastica cronica (CHC) e iperplasia verrucosa esofitica sono state rimosse dalla classificazione degli OPMD [1]. Per quanto riguarda la terminologia, il gruppo ha ritenuto che l'uso dei termini "pre maligno" o "precanceroso" indicasse una trasformazione definita in malignità [1].

La prevalenza degli OPMD varia significativamente in letteratura ed è stata stimata al 4,47%, che va dallo 0,11% nelle popolazioni nordamericane al 10,54% nelle popolazioni asiatiche [4].

Con l'emergere della pandemia di COVID, l'attività clinica all'interno delle strutture ospedaliere in tutta Europa è stata ridotta con la redistribuzione del personale ad altri servizi. Nell'ambito dell'assistenza primaria, vi era più pressione per identificare e referenziare con precisione gli OPMD [5]. Il Royal College of Surgeons of England ha prodotto raccomandazioni per gli odontoiatri generici (GDP) per il triaging e la gestione dei pazienti durante la pandemia di COVID-19 [6].

Per i GDP nelle cure odontoiatriche primarie, è disponibile letteratura sul riconoscimento e il rinvio iniziale di sospette OPMD o sospette lesioni maligne. Tuttavia, esistono meno indicazioni su come rivedere i pazienti dopo che è stata attuata una diagnosi di OPMD e quelli che sono stati dimessi dalla medicina orale o dalle unità orali e maxillo-facciali per la sorveglianza di routine. Data l'elevata morbilità associata al trattamento orale del carcinoma a cellule squamose (OSCC), la sorveglianza regolare da parte dei PIL per stabilire una diagnosi precoce e consentire un trattamento tempestivo è vitale [7]. Inoltre, l'ambito di applicazione della pratica per i PIL in Europa varia da paese a paese. In paesi come il Portogallo, la Spagna e l'Italia, è di routine per i PIL intraprendere procedure di biopsia dei tessuti molli. Nel Regno Unito e in Croazia, questo tende ad essere intrapreso in un ambiente di assistenza specialistica o secondaria.

L'obiettivo di questo documento era quello di fornire consulenza sulla gestione dei GDP sul tema degli OPMD con una panoramica della gestione nelle cure odontoiatriche primarie, quando richiedere una revisione urgente o di routine. Le informazioni fornite rappresentano un consenso generale tra i medici di medicina orale in diverse unità in Europa, tra cui Guy's and St Thomas's NHS Foundation Trust / King's College London (Inghilterra), CESPU University (Portogallo), Università di Zagabria (Croazia), Università di Bordeaux (Francia), Università di Milano (Italia) e Università di Santiago de Compostela (Spagna). Questo articolo fornirà una panoramica degli OPMD e fornirà raccomandazioni sul monitoraggio degli OPMD nelle cure dentali primarie. Seguendo una metodologia di mappatura del consenso, la gestione complessiva degli OPMD nell'assistenza primaria è stata proposta dall'istituzione di Guy e St Thomas e poi diffusa dall'autore principale a tutti gli altri autori. I principi e le idee sono stati ristretti, raggiungendo un consenso generale sulla gestione.

## Leucoplachia

Definita nel 2007 dal Centro di collaborazione dell'OMS, la leucoplachia è "una placca prevalentemente bianca di rischio discutibile che ha escluso (altre) malattie o disturbi noti che non comportano un aumentato rischio di cancro" [1]. Il Centro di collaborazione dell'OMS ha stabilito criteri per stabilire una



Fig. 1. Leucoplachia omogenea che coinvolge la lingua dorsale/laterale sinistra (immagine fornita da Guy's e St Thomas').



Fig. 2. Leucoplachia nodulare che coinvolge le gengive buccali LL6/7 (displasia moderata rilevata in istopatologia) (immagine fornita da Guy's e St Thomas').

diagnosi di leucoplachia tra cui: omogeneità, mancanza di irritazione cronica, persistenza se i fattori irritanti vengono rimossi e non possono essere eliminati [1]. La leucoplachia può essere descritta come macchie bianche o placche, l'uso di "cheratosi" dovrebbe rimanere una descrizione istopatologica, a meno che non venga utilizzata per terminologia clinicamente accettata, come la cheratosi per attrito [1].

Le leucoplachie omogenee sono uniformemente bianche, piatte e lisce (Fig. 1) [1]. La leucoplachia non omogenea comprende tre sottotipi: nodulare (lesioni esofitiche arrotondate) (Fig. 2), verrucosa (superficie esofitica rugosa o verrucosa) (Fig. 3) ed eritroleucoplachia (lesioni miste maculate rosse e bianche) [1]. Il tasso di trasformazione maligna (MTR) è stato riportato al 3% per le lesioni omogenee e al 14,5% per le lesioni non omogenee [8].

La biopsia può confermare o modificare una diagnosi clinica di leucoplachia [1], con specifico riferimento alla presenza e al grado di displasia. Il tasso di trasformazione maligna (MTR) delle lesioni displastiche è variabile. Gli studi hanno riportato un MTR complessivo del 2,6-12,1% [9,10]. Altri hanno riportato 1,7-15,0% per lieve, 0,0-32,1% per moderata e 0-50,0% per displasia grave [8-11]. Poiché le lesioni displastiche moderate e gravi vengono spesso asportate, i veri tassi di trasformazione sono più difficili da stimare. Anche il tempo di trasformazione è variabile [12,13]. Un sistema alternativo a due livelli di rischio "basso" per lesioni a rischio non / discutibile o rischio "alto" per moderato / grave



Fig. 3. Estesa leucoplachia verrucosa che coinvolge il palato destro e deboli aree di leucoplachia che coinvolgono il palato sinistro (immagine fornita da Guy's e St Thomas').

sono state proposte lesioni a rischio, con la necessità di ulteriori studi longitudinali [14]. I pazienti devono essere informati del rischio di trasformazione e dell'importanza della modifica del fattore di rischio.

L'aneuploidia è un cambiamento rispetto al normale DNA o complemento cromosomico in una cellula e viene valutata rilevando specifiche amplificazioni o delezioni cromosomiche o non specificamente misurando il contenuto totale di DNA cellulare [15]. Una meta-analisi del valore predittivo dell'aneuploidia del DNA nella trasformazione maligna degli OPMD, ha rilevato che l'aneuploidia era associata a un rischio aumentato di 3,12 volte di trasformazione maligna [16]. È stato dimostrato che lo stato diploide e tetraploide del DNA ha valori predittivi negativi [15]. La classificazione della displasia, combinata con l'analisi della ploidia, fornisce valori predittivi più elevati per la trasformazione maligna rispetto alla sola classificazione della displasia [15].

Oltre al grado di displasia e all'analisi della ploidia, fattori di rischio come il fumo e il consumo di alcol, l'aspetto non omogeneo, le dimensioni, la localizzazione in siti ad alto rischio influenzeranno la frequenza degli appuntamenti di richiamo per la sorveglianza delle lesioni [17].

Quando si monitorano le lesioni nello studio dentistico generale, i GDP devono seguire i consigli delle cure secondarie per quanto riguarda la frequenza della revisione, con particolare attenzione al dolore in una lesione precedentemente asintomatica, un cambiamento di spessore o dimensione della lesione, cambiamenti di colore, ulcerazione o indurimento [17]. Anche il grado di displasia e i risultati dell'analisi della ploidia sono importanti quando si valutano le lesioni e si decide il follow-up a lungo termine [15]. Nelle lesioni non displastiche, è stato proposto un follow-up che varia tra 3 e 6 mesi [18]. I GDP dovrebbero anche indirizzare i pazienti verso servizi appropriati per smettere di fumare e fornire consigli sulla moderazione del consumo di alcol.

### Leucoplachia verrucosa proliferativa

La leucoplachia verrucosa proliferativa (PVL) è definita come una forma distinta di leucoplachia orale multifocale caratterizzata da un decorso clinico progressivo, cambiamento clinico, e



Fig. 4. Leucoplachia verrucosa proliferativa che coinvolge il gengivale marginale della gengiva labiale anteriore inferiore e del solco linguale inferiore (immagine fornita da Guy's e St Thomas').

caratteristiche istopatologiche ed è associato a una delle più alte percentuali di sviluppo del cancro del cavo orale rispetto ad altri OPMD. L'MTR è riportato come 49,5% [1,10].

L'eziologia rimane sconosciuta, sebbene una morfologia lichenoidale sia stata associata alla presentazione iniziale di PVL [19,20]. L'alto tasso di recidiva dopo l'escissione e l'alto MTR richiedono un rigoroso follow-up di queste lesioni.

A causa dell'elevato rischio di trasformazione maligna, queste lesioni devono essere attentamente monitorate in un contesto di assistenza secondaria. Tra un appuntamento e l'altro, il PIL dovrebbe documentare eventuali cambiamenti strutturali (da una lesione liscia a una consistenza verrucosa o verrucosa), l'estensione della lesione e il cambiamento di colore (Fig. 3 e 4). Le fotografie sono importanti per il confronto quando si cercano sottili cambiamenti in PVL.

### Eritroplachia

L'eritroplachia è "una macchia prevalentemente rosso fuoco che non può essere caratterizzata clinicamente o patologicamente come qualsiasi altra malattia definibile" [1]. La sua natura solitaria può aiutare a discernerla dalle altre condizioni [21]. C'è variabilità sia nel contorno (regolare/irregolare) che nella texture (vellutata, granulata) (Fig. 5) [17]. I siti più frequentemente colpiti includono il palato molle, il pavimento della bocca, la lingua ventrale e le fauci tonsillari [22].

La prevalenza media globale riportata di eritroplachia orale è stata riportata come 0,11% (compresa tra 0,01 e 0,21%) [22]. I tassi di trasformazione maligna dell'eritroplachia sono elevati, che vanno dal 14% all'85% [23]. Si raccomanda la diagnosi precoce e l'escissione chirurgica. Le caratteristiche istopatologiche dell'eritroplachia mostrano almeno un certo grado di displasia o addirittura carcinoma in situ o carcinoma invasivo [22]. Queste lesioni sono raramente monitorate in un ambiente di assistenza primaria.

### Lichen planus orale

Il lichen planus orale (OLP) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune di eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla presenza di lesioni reticolari bianche e/o lesioni erosive e/o atrofiche [23]. Clinicamente sono stati identificati sei tipi: reticolare, simile alla placca, papulare, atrofico/erosivo, ulcerativo e bollosa (Fig. 6) [24]. Il trattamento dermatologico comunemente



Fig. 5. Eritroplachia della mucosa geniena destra (immagine fornita da Università di Bordeaux).



Fig. 6. Striature lichenoidi bianche con eritema di fondo che coinvolge la mucosa buccale sinistra coerente con il lichen planus orale (lieve displasia su istologia) (immagine fornita da Guy's e St Thomas').

può avere manifestazioni extra-orali, con quasi il 15% dei pazienti con OLP che sviluppano lesioni cutanee e il 20% che sviluppa lesioni genitali [24,25].

Il tasso di trasformazione maligna è stato riportato come 1,14% per OLP [25]. Il rischio di trasformazione maligna è più elevato nelle lesioni atrofiche e/o erosive, con la lingua che presenta il rischio più elevato [25].

La gestione del lichen planus orale ha lo scopo di ridurre i sintomi, guarire le aree ulcerate e prolungare i periodi senza sintomi [26]. Nel Regno Unito, i dentisti nelle cure primarie sono limitati nella prescrizione di terapie topiche per la gestione dell'OLP. I PIL in Europa hanno accesso a una gamma più ampia di trattamenti topiche. Gli anestetici topiche, come la benzidamina cloruro (0,15%) o il gel di lidocaina, possono essere prescritti per il sollievo sintomatico nelle cure primarie. I consigli sullo stile di vita sono importanti e includono consigli dietetici per evitare spezie / cibi acidi che possono esacerbare i sintomi e l'uso di dentifrici senza SLS e il mantenimento di una buona igiene orale. Il paziente deve essere incoraggiato a cessare le abitudini al tabacco e a moderare il consumo di alcol.

Il trattamento per il lichen planus sintomatico ed erosivo è variabile. I corticosteroidi topiche sono usati come prima linea terapeutica come collutorio una volta miscelato con acqua, includono betametazone 500 mcg compresse solubili, prednisolone 5 mg compresse solubili e fluticasone 400 mcg nasale [26,27]. Clobetasol propionato unguento (0,05%) con pasta Orabase, o fluticasone propionato inalatore sono anche comunemente prescritti [26]. Il triamcinolone acetone può essere iniettato in lesioni erosive localizzate persistenti [26]. Nei pazienti con una diagnosi aggiuntiva di displasia su uno sfondo di lichen planus, le lesioni displastiche moderate e gravi tendono ad essere asportate nelle cure secondarie.

I trattamenti sistemici includono corticosteroidi orali, idrossiclorochina, azatioprina, micofenolato mofetile, ciclosporina, metotrexato e retinoidi [24,28]. I pazienti dimessi al contesto di assistenza primaria per il follow-up di routine devono essere consapevoli del potenziale di sviluppo di manifestazioni extraorali di lichen planus e consigliato di contattare il proprio medico di medicina generale in prima istanza. L'aumento del rischio di trasformazione maligna dovrebbe essere discusso. Possono essere forniti foglietti illustrativi per il paziente (ad esempio, <https://bisom.org.uk/clinical-care/patient-information/>). I pazienti devono essere istruiti su come auto-monitorare la cavità orale. Raccomandiamo che il lichen planus orale reticolare, senza eritema o ulcerazione, possa essere monitorato ogni 6 mesi [29]. Segni tra cui ulcerazione non cicatrizzante, cambiamenti di consistenza superficiale, indurimento richiedono un rinvio urgente al secondario care.

### Lesioni lichenoidi

Le lesioni lichenoidi orali (OLL) hanno caratteristiche compatibili, ma non tipiche dell'OLP [1]. Potrebbero non essere simmetriche e unilaterali. Spesso hanno un agente causale sottostante; restauro dentale [30,31], farmaci (ad es. agenti ipoglicemici orali, antipertensivi), a seguito dell'assunzione di sostanze alimentari o in associazione con malattia cronica del trapianto contro l'ospite (GvHD) [31]. Viene anche usato il termine reazione lichenoidale orale (OLR) e in letteratura si riferisce a lesioni causate dal contatto diretto con un restauro dentale o farmaci. Le lesioni secondarie ai restauri dentali sono localizzate nella zona a contatto con il materiale (Fig. 7) [32].

È possibile eseguire patch test cutanei, che possono aiutare a formulare un piano di trattamento per quanto riguarda la raccomandazione di sostituzione del ripristino. Tassi positivi di patch test del 24% [33] e del 67,8% [32] sono stati riportati in quelli con una diagnosi confermata di OLR [32]. Tuttavia, il patch test positivo non è stato in grado di prevedere la risoluzione di un OLR quando un ripristino è stato sostituito. È stata riportata una risoluzione parziale o un miglioramento considerevole, in particolare per i pazienti con un restauro in amalgama adiacente a OLR [32]. I pazienti devono essere consapevoli che le lesioni potrebbero non risolversi completamente quando si discute della sostituzione dei restauri. Il ripristino della scelta è a discrezione del PIL.

Le presentazioni delle reazioni ai farmaci variano, con una predilezione per essere erosive e unilaterali [32]. MTR è stato riportato come 1,71% per gli OMR, che possono essere sottostimati [26].



Fig. 7. Reazione lichenoidale orale: striature lichenoidi bianche con eritema di fondo sulla lingua laterale destra che si oppongono a un restauro in amalgama (immagine fornita dall'Università di Bordeaux).



Fig. 8. Fibrosi sottomucosa orale: sbiancamento con aree di lieve eritema di fondo e pigmentazione che coinvolgono la mucosa buccale destra (immagine fornita da Guy's e St Thomas').

### Fibrosi sottomucosa orale

La fibrosi sottomucosa orale (OSMF) è una malattia cronica e insidiosa che colpisce la mucosa orale con conseguente perdita di fibro-elasticità della lamina propria e, in definitiva, fibrosi della lamina propria e della sottomucosa con atrofia epiteliale [1]. Colpisce frequentemente, ma non esclusivamente, la mucosa buccale nelle popolazioni dell'Asia meridionale e sud-orientale [34,35]. La noce di areca (areca catechu) e la masticazione del quid di betel svolgono un ruolo ben consolidato nel suo sviluppo [36]. Vi è una crescente evidenza di suscettibilità genetica alla condizione [36]. L'MTR è stato segnalato come 4,2% [37]. Casi avanzati possono presentarsi con pallore e marmorizzazione della mucosa, ipomobilità della lingua e del palato molle, xerostomia, perdita dell'ugola e leucoplachia (Fig. 8) [35]. Il paziente spesso riferisce una sensazione di bruciore. Nelle cure odontoiatriche primarie, il trattamento dentale di routine in pazienti con OSMF e con apertura della bocca limitata, può rivelarsi difficile a causa dell'accesso limitato. La sorveglianza è di solito sottovalutata nelle cure secondarie. Quando i PIL monitorano questi casi, si applicano gli stessi principi per quanto riguarda il rilevamento precoce di caratteristiche preoccupanti.

### Lupus eritematoso orale

Il lupus eritematoso è una condizione autoimmune cronica con forme sistemiche, discoidi e indotte da farmaci [1]. Circa il 20% dei pazienti con lupus sistemico avrà manifestazioni orali [1]. Le lesioni per via orale possono presentarsi come ulcerazione e/o come aree con atrofia centrale e striature bianche circostanti simili a quelle osservate nel lichen planus orale [38]. Le lesioni colpiscono il palato più frequentemente che nel lichen planus orale. I rapporti di trasformazione maligna per via intraorale sono rari, con la maggior parte dei casi che si verificano sul labbro [1,39].

I PIL dovrebbero seguire gli stessi principi sopra descritti per quanto riguarda l'identificazione precoce di caratteristiche preoccupanti. Ci può essere una sovrapposizione con la sindrome di Sjogren in pazienti con lupus eritematoso sistemico [40].

### Cheilite attinica

Si tratta di un'inflammazione cronica, derivante dall'esposizione cronica alle radiazioni UV (solari o artificiali) che colpiscono le labbra, più frequentemente il labbro inferiore. La prevalenza varia dallo 0,45% al 2,4% [41]. Le aree acute possono essere eritematose o ulcerate. L'aspetto più comune nei casi cronici è la desquamazione e la secchezza associate allo scolorimento biancastro. L'MTR al carcinoma a cellule squamose è risultato essere del 3,07% [41].

Ai pazienti devono essere forniti consigli sulla sicurezza solare, compreso l'uso quotidiano di creme solari ad alto fattore, evitando l'esposizione diretta al sole durante le ore di punta e di indossare cappelli a tesa larga.

### Lesioni palatali nei fumatori inversi

Il fumo inverso è quando l'estremità accesa di una sigaretta viene posta all'interno della bocca e inalata. È un'abitudine rara nel mondo occidentale ed è vista principalmente nelle popolazioni indiane, nelle isole dei Caraibi, in America Latina e in alcune isole del Pacifico [1]. Le lesioni sono tipicamente viste a livello del palato ed appaiono come bianche, rosse o miste bianche e rosse [1].

I PIL dovrebbero incoraggiare la cessazione dell'abitudine e fare riferimento, o indirizzare i pazienti, a servizi per smettere di fumare.

### Discheratosi congenita

Questo è una rara sindrome ereditaria di insufficienza midollare [42]. La leucoplachia è la presentazione più comune di questa condizione, che spesso coinvolge la lingua o la mucosa buccale [43]. Le macchie bianche per via orale durante l'infanzia sono rare. Una volta che l'infezione da candida o il trauma sono stati esclusi, queste lesioni devono essere trattate con sospetto e riferite [42].

### GVHD orale

La malattia orale del trapianto contro l'ospite (GVHD) può verificarsi in seguito al trapianto allogenico di cellule staminali per malattie ematologiche [44]. Le lesioni orali di solito hanno un aspetto lichenoidale

con aree di ulcerazione, eritema e/o aree atrofiche, simili al lichen planus orale [1]. Mucocele può svilupparsi sul palato. Le ghiandole salivari possono anche essere coinvolte con conseguente xerostomia. La GVHD cronica multisistemica è stata segnalata come fattore di rischio per lo sviluppo di SCC orale [17]. Un aumento di cinque volte dell'incidenza nel cancro del cavo orale è stato riportato nelle popolazioni immunodepresse [45]. L'immunosoppressione è anche associata a esiti più scarsi per quanto riguarda la recidiva e la mortalità, evidenziando la necessità di un attento monitoraggio e di un intervento precoce in questi pazienti [46, 47]. I pazienti con GVHD orale attiva che presentano un aspetto lichenoidale sono di solito esaminati in cure secondarie. Alcuni pazienti presentano un aspetto di strie bianche reticolari e nessuna caratteristica attiva o preoccupante come evidenziato in precedenza, essendo stati dimessi dal reparto di ematologia per quanto riguarda la condizione maligna complessiva, possono potenzialmente essere seguiti nelle cure primarie con un intervallo di 6 mesi.

## Raccomandazioni generali

I pazienti con diagnosi di OPMD hanno una maggiore suscettibilità di sviluppare il cancro del cavo orale durante la loro vita [1]. Il ruolo della candida nelle OPMD rimane controverso [1,48].

Prevedere la trasformazione maligna è una sfida. Molti fattori influenzano la trasformazione maligna; demografia del paziente e fattori di stile di vita, tipo di OPMD, aspetto, dimensioni, posizione anatomica e presenza/grado di displasia su istopatologia [49]. Il grado di displasia, quando presente, e l'analisi della ploidia [16] forniscono informazioni preziose al momento di decidere l'intervento o il monitoraggio. Non esistono protocolli di follow-up universali per il monitoraggio di queste lesioni. La frequenza di trattamento e sorveglianza è determinata caso per caso. I medici di medicina orale possono fornire indicazioni ai medici di famiglia sugli intervalli di richiamo raccomandati.

I pazienti devono essere incoraggiati a monitorare le lesioni e a segnalare eventuali cambiamenti nell'aspetto delle lesioni o cambiamenti nei sintomi.

Il ruolo dell'autoesame della bocca (MSE) è inconcludente [50]. Una revisione Cochrane del 2013 ha concluso che non vi erano prove sufficienti per determinare l'accuratezza dei test diagnostici di MSE nell'ambito di un programma di screening organizzato [50].

Il PIL dovrebbe tenersi aggiornato con le linee guida sugli OPMD. I pazienti devono essere consigliati sui fattori dello stile di vita e indirizzati ai siti web della società di medicina orale per accedere ai foglietti illustrativi per i pazienti. I PIL dovrebbero documentare le descrizioni di eventuali lesioni con attenzione e contemporaneamente. Si consigliano fotografie cliniche. I pazienti devono essere rassicurati quando le lesioni sono invariate nell'aspetto.

La candidosi può alterare l'aspetto delle lesioni e può causare sintomi. Se si sospetta candidosi orale, deve essere prescritto un trattamento antifungino e le lesioni riviste 2 settimane dopo. Il rinvio deve essere considerato per la biopsia per escludere displasia o malignità.

Il rinvio alle cure secondarie per i pazienti che sono stati dimessi deve essere effettuato quando ci sono nuove lesioni o se c'è un cambiamento nell'aspetto delle lesioni attuali. Le

critici per i rinvii urgenti sono ampiamente riportati in letteratura [17]. Per i pazienti sottoposti a cure congiunte di strutture di assistenza primaria e secondaria, le valutazioni di follow-up dovrebbero idealmente essere distanziate in modo da garantire una sorveglianza regolare da parte di un operatore sanitario.

## Conclusione

Le informazioni stanno diventando sempre più ampiamente disponibili per la gestione degli OPMD. Ciò continuerà a influenzare il processo decisionale clinico nel determinare gli intervalli di richiamo e la sorveglianza dei pazienti in un contesto di assistenza primaria. È importante che i dentisti generici si sentano sicuri nel monitorare queste condizioni e quando sono preoccupati di organizzare il rinvio a un ospedale o a uno specialista appropriato. Infine, i PIL sono in una posizione chiave per consigliare i pazienti in merito alle abitudini ad alto rischio che possono aumentare il rischio di malignità. I pazienti devono essere educati ad auto-monitorare le lesioni e ad avvisare il proprio medico se vengono rilevati cambiamenti.

## Contributi dell'autore

Katherine Eccles: writing original draft, writing review & editing, Barbara Carey: writing original draft, writing review & editing, Richard Cook: writing review & editing, Michael Escudier: writing review & editing, Marcio Freitas: writing review & editing, Jacobo Limeres: writing review & editing, Luis Monteiro: writing review & editing, Luis Silva: writing review & editing, Jean-Cristophe Fricain: writing review & editing, Giovanni Lodi: writing review & editing, Niccolò Lombardi: writing review & editing, Vlaho Brailo: writing review & editing, Bozana Loncar Brzak: writing review & editing, Raj Ariyaratnam: writing review & editing, Rui Albuquerque: conceptualization, writing original draft, writing review & editing.

## Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse in relazione a questo articolo.

## Consenso informato

Gli autori dichiarano che il consenso informato non è richiesto.

## Approvazione del comitato etico

Gli autori dichiarano che l'approvazione etica non è richiesta.

## Finanziamento



Co-funded by the  
Erasmus+ Programme  
of the European Union

Questo progetto è co-finanziato dal programma Erasmus+ dell'Unione Europea "Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals", numero di sovvenzione 2020-1-UK01-KA202-078917. La Commissione europea sostiene la produzione di questa pubblicazione, non costituisce un'approvazione dei contenuti che riflette solo le opinioni degli autori e la Commissione non può essere ritenuta responsabile per qualsiasi uso che possa essere fatto delle informazioni in essa contenute.

## References

1. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis* 2020 (in press)
2. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa: potentially malignant disorders. *J Oral Pathol Med* 2007;36:575–580.
3. Liu W, Wu L, Zhang Y, Shi L, Yang X. Bibliometric analysis of research trends and characteristics of oral potentially malignant disorders. *Clin Oral Investig* 2020;24:447–454.
4. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Oral Pathol Med* 2018;47:633–640.
5. Dziedzic A, Varoni EM. Challenges of oral medicine specialists at the time of COVID-19 pandemic. *Oral Dis* 2022;28:904–907.
6. Royal College of Surgeons of England. COVID-19. Online information available at: <https://www.rcseng.ac.uk/dental-faculties/fds/coronavirus/> (accessed September 2021).
7. Mehanna HM, Rattay T, Smith J, McConkey CC. Treatment and follow-up of oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis: Treatment and Follow-Up of Oral Dysplasia. *Head Neck* 2009;31:1600–1609.
8. Warnakulasuriya S, Ariyawardana A. Malignant transformation of oral leukoplakia: a systematic review of observational studies. *J Oral Pathol Med* 2016;45:155–166.
9. Warnakulasuriya S, Kovacevic T, Madden P, Coupland VH, Sperandio M, Odell E, et al. Factors predicting malignant transformation in oral potentially malignant disorders among patients accrued over a 10-year period in South East England: Malignant transformation in OPMD. *J Oral Pathol Med* 2011;40:677–683.
10. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: a systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck* 2020;42:539–555.
11. Reibel J, Gale N, Hille J, et al. Oral potentially malignant disorders and oral epithelial dysplasia. In: el-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, et al., editors. *WHO classification of tumours of the head and neck*. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.
12. Ho MW, Field EA, Field JK, et al. Outcomes of oral squamous cell carcinoma arising from oral epithelial dysplasia: rationale for monitoring premalignant oral lesions in a multidisciplinary clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:594–599.
13. Hankinson PM, Mohammed-Ali RI, Smith AT, Khurram SA. Malignant transformation in a cohort of patients with oral epithelial dysplasia. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2021;59: 1099–1101. doi: [10.1016/j.bjoms](https://doi.org/10.1016/j.bjoms)
14. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement: Oral epithelial dysplasia classification systems. *J Oral Pathol Med* 2008;37: 127–133.
15. Odell EW. Aneuploidy and loss of heterozygosity as risk markers for malignant transformation in oral mucosa. *Oral Dis*. 2021;27: 1993–2007.
16. Alaizari NA, Sperandio M, Odell EW, Peruzzo D, Al-Maweri SA. Meta-analysis of the predictive value of DNA aneuploidy in malignant transformation of oral potentially malignant disorders. *J Oral Pathol Med* 2017;47:97–103.
17. Diniz Freitas M, Albuquerque R, Monteiro L, Fricain JC (eds). *Oral Cancer Prevention*. Birmingham: Clinical Photography & Design, Birmingham Dental Hospital; 2019.
18. Brouns E, Baart J, Karagozoglu K, Aartman I, Bloemena E, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia in a well-defined cohort of 144 patients. *Oral Disease*. 2013;20:e19–e24.
19. Capella DL, Gonçalves JM, Abrantes AAA, Grando LJ, Daniel FI. Proliferative verrucous leukoplakia: diagnosis, management and current advances. *Braz J Otorhinolaryngol* 2017;83:585–593.
20. Torrejon-Moya A, Jané-Salas E, López-López J. Clinical manifestations of oral proliferative verrucous leukoplakia: a systematic review. *J Oral Pathol Med* 2020;49:404–408.
21. Van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. *Oral Oncol* 2010;46:423–425.
22. Villa A, Villa C, Abati S. Oral cancer and oral erythroplakia: an update and implication for clinicians: Oral cancer and oral erythroplakia. *Aust Dent J* 2011;56:253–256.
23. Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 6: Potentially malignant disorders. *Dent Update* 2015;42:866–888, 871–874, 877.
24. Eisen D. The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: A study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:207–214.
25. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol* 2019;96:121–130.
26. Rotaru D, Chisnoiu R, Picos AM, Picos A, Chisnoiu A. Treatment trends in oral lichen planus and oral lichenoid lesions (Review). *Exp Ther Med* 2020;20:198.
27. Lucchese A, Dolci A, Minervini G, et al. Vulvovaginal gingival lichen planus: report of two cases and review of literature. *Oral Implantol (Rome)* 2016;9:54–60.
28. Lodi G, Manfredi M, Mercadante V, Murphy R, Carrozzo M. Interventions for treating oral lichen planus: corticosteroid therapies. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;2:CD001168.
29. Kaplan I, Ventura-Sharabi Y, Gal G, Calderon S, Anavi Y. The Dynamics of Oral Lichen Planus: A Retrospective Clinicopathological Study. *Head and Neck Pathology* 2011;6:178–183.
30. McParland H, Warnakulasuriya S. Oral lichenoid contact lesions to mercury and dental amalgam a review. *J Biomed Biotechnol* 2012;2012:589569.
31. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:582–590.
32. Suter VGA, Warnakulasuriya S. The role of patch testing in the management of oral lichenoid reactions. *J Oral Pathol Med* 2016;45:48–57.
33. Montebugnoli L, Venturi M, Gissi DB, Cervellati F. Clinical and histologic healing of lichenoid oral lesions following amalgam removal: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:766–772.
34. Kerr AR, Warnakulasuriya S, Mighell AJ, et al. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities: Oral submucous fibrosis, medical management. *Oral Dis* 2011;17:42–57.
35. Kujan O, Mello FW, Warnakulasuriya S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Oral Dis* 2021;27:1936–1946.
36. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: a global challenge. Rising incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontology* 2000-2019;80:200–212.

37. Chourasia N, Borle R, Vastani A. Concomitant association of oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma and incidence of malignant transformation of oral submucous fibrosis in a population of central India: a retrospective study. *J Maxillofac Oral Surg* 2015;14:902–906.
38. Odell EW. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine*. 9th ed. Elsevier; 2017.
39. Arvanitidou I-E, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:e22–e30.
40. Fava A, Petri M. Systemic lupus erythematosus: diagnosis and clinical management. *J Autoimmun* 2019;96:1–13.
41. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent* 2018;9: e12343.
42. Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124: e239–e242.
43. Elad S, Zadik Y, Caton JG, Epstein JB. Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. *Periodontol* 2000-2019;80:28–48.
44. Atsuta Y, Suzuki R, Yamashita T, Fukuda T, Miyamura K, Taniguchi S, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. *Ann Oncol* 2014;25:435–441.
45. Chang J, Sunwoo JB, Shah JL, Hara W, Hong J, Colevas AD, et al. Association between immunosuppression and outcomes in oral cavity squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:1044–1051.
46. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF Jr, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011;306:1891–1901.
47. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: a comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol* 2020;102:104550.
48. Sankari SL, Gayathri K, Balachander N, Malathi L. Candida in potentially malignant oral disorders. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7:s162–s164.
49. Vail M, Robinson S, Condon H. Recognition of oral potentially malignant disorders and transformation to oral cancer. *JAAPA* 2020;33:14–18.
50. Walsh T, Liu JLY, Brocklehurst P, Glenny A-M., Lingen M, Kerr AR, et al. Clinical assessment to screen for the detection of oral cavity cancer and potentially malignant disorders in apparently healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD010173.