

# ***Tasso di trasformazione maligna della fibrosi sottomucosa orale: Una revisione sistematica e una meta-analisi***

## **RIASSUNTO:**

La fibrosi sottomucosa orale (OSF) è una condizione cronica progressiva che colpisce la cavità orale, l'orofaringe e il terzo superiore dell'esofago. È un disordine orale potenzialmente maligno. Gli autori hanno raccolto e analizzato la letteratura esistente per stabilire il tasso complessivo di trasformazione maligna (MTR). È stata condotta un'analisi retrospettiva della letteratura scientifica medica e odontoiatrica utilizzando database indicizzati online per il periodo dal 1956 al 2021. La qualità degli studi arruolati è stata valutata dalla scala Newcastle-Ottawa (NOS). È stata eseguita una meta-analisi utilizzando un modello *random effects* insieme a test statistici per l'eterogeneità. La proporzione complessiva di malignità in tutti gli studi era 0,06 (IC 95%, 0,02–0,10), indicando un rischio complessivo del 6% di trasformazione maligna in tutti gli studi e le coorti. Le analisi dei sottogruppi hanno rivelato forti differenze nella proporzione di malignità in base all'etnia/alla coorte; Cinese = 0,02 (IC 95% 0,01–0,02), Taiwanese = 0,06 (IC 95% 0,03–0,10), Indiano = 0,08 (IC 95% 0,03–0,14) e Pakistano = 0,27 (IC 95% 0,25–0,29). Complessivamente, l'MTR era del 6%; tuttavia, è stata notata un'ampia eterogeneità degli studi inclusi. Sono state notate variazioni geografiche della MTR, ma non statisticamente significative. Sono necessari ulteriori studi per analizzare la differenza tra i gruppi di coorte.

## **PAROLE CHIAVE:**

fibrosi sottomucosa orale; tasso di trasformazione maligna; disordini orali potenzialmente maligni; cancro orale; carcinoma a cellule squamose orale; Noce di Areca; noce di betel

## **1. INTRODUZIONE**

La fibrosi sottomucosa orale (OSF) è una condizione cronica progressiva che colpisce la cavità orale, l'orofaringe e il terzo superiore dell'esofago. È un disordine orale potenzialmente maligno, il cui potenziale maligno è stato descritto per la prima volta da Paymaster [1]. È caratterizzato da atrofia epiteliale della mucosa orale, infiammazione iuxta-epiteliale e fibrosi cronica della lamina propria, con conseguenti sintomi caratteristici di trisma progressivo, disfagia, sensazione di bruciore e intolleranza ai cibi piccanti [2-4].

OSF sembra avere una distribuzione geografica definita, che colpisce prevalentemente le popolazioni di paesi del sud-est asiatico tra cui India, Taiwan, Cina, Bangladesh, Malesia, Singapore, Thailandia e Sri Lanka, ma è stata segnalata anche in altri paesi come il Sud Africa e l'Arabia Saudita [2-4]. La prevalenza di OSF nei paesi europei è bassa, con casi prevalentemente associati a gruppi etnici di origine asiatica [2-4]. Nel 1996, è stato stimato che circa 2,5 milioni di persone erano affette da OSF e questa cifra è raddoppiata a circa 5 milioni a livello globale [2,3]. La OSF è considerata un problema di salute pubblica in molti paesi del sud-est asiatico [5]. L'eziologia della OSF è di natura multifattoriale e coinvolge fattori ambientali (capsaicina nei peperoncini, tabacco e carenze di micronutrienti), fattori genetici e immunologici. È stato ampiamente stabilito che il principale fattore eziologico nello sviluppo della OSF sia il consumo della noce di areca.

La noce di areca è il frutto intero non sbucciato dell'albero della noce di areca. Se la buccia viene rimossa si ottiene il seme interno/nocciolo, noto come noce di betel. L'Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro ha classificato la noce di areca come sostanza cancerogena di gruppo I [2,6]. La noce di areca contiene una serie di sostanze come rame, alcaloidi e composti flavonoidi che svolgono un ruolo nella produzione dei cambiamenti istologici osservati nella OSF. Gli alcaloidi presenti nella noce di areca sono arecolina (costituente principale), arecaidina, guvacina e guvacolina. L'arecaidina è più potente dell'arecolina e la sua disponibilità

nell'ambiente orale è aumentata dalla presenza di calce spenta [Ca(OH)<sub>2</sub>], che idrolizza l'arecolina in arecaidina [2,4]. I flavanoidi comprendono tannini e catechine che hanno un effetto sinergico con gli alcaloidi.

La natura premaligna dell'OSF è stata descritta per la prima volta nel 1956 da Paymaster [1], che ha osservato carcinomi a cellule squamose orali in un terzo di una coorte di soggetti affetti da questa condizione. Pindborg et al. [7] hanno riportato un tasso di trasformazione maligna (MTR) del 2,8%, mentre un altro studio nel 1984 ha riportato un MTR più alto del 4,5% su un periodo di follow-up mediano di 8 anni [8]. Murti et al. nel 1985 ha riportato un MTR del 7,6% in un periodo di 15 anni [1,7–9].

Il rischio esatto di alterazione maligna della fibrosi sottomucosa orale (OSF) è sconosciuto e può essere aggravato da fattori variabili riportati in letteratura, che possono avere un impatto sulla gestione del paziente e sulla prognosi.

Mentre una recente revisione sistematica e una meta-analisi hanno calcolato l'MTR al 4%, gli autori hanno rilevato una disponibilità limitata di studi [10]. “Lo scopo di questa revisione sistematica era quello di raccogliere e analizzare la letteratura esistente riguardante la fibrosi sottomucosa orale (OSF) e stabilire il tasso complessivo di trasformazione maligna (MTR). Ciò è stato ottenuto valutando articoli in inglese e non in inglese nella fase di ricerca e adottando la scala Newcastle-Ottawa (NOS) per valutare la qualità dello studio”.

## 2. MATERIALI E METODI

La revisione sistematica ha seguito le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [11]. Gli aspetti chiave del protocollo sono riassunti di seguito.

### 2.1. Registrazione del protocollo

Questa revisione sistematica è registrata nell'International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), Center for Review and Disseminations dell'Università di York con il numero di identificazione CRD42021216333. Il protocollo registrato è accessibile all'indirizzo: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=216333](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=216333) (accesso il 23 gennaio 2022).

### 2.2. Selezione delle parole chiave

È stata eseguita una ricerca sistematica della letteratura scientifica per gli articoli pubblicati dal 1956 al 2021. La ricerca della letteratura è stata condotta in PubMed, Web of Science, PsycINFO, Google Scholar e Cochrane Database/Cochrane Central utilizzando parole chiave selezionate in base agli obiettivi dello studio. È stata inoltre intrapresa una ricerca manuale della letteratura che consisteva in un elenco di riferimento degli articoli selezionati e un elenco di riferimento da recenti revisioni sistematiche su questo argomento. Dopo la rimozione degli articoli duplicati, 90 record in totale sono stati conservati per lo screening. La strategia di ricerca dettagliata è disponibile online: [https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?ID=CRD42021216333](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021216333) (accesso il 23 gennaio 2022) [Mylonas P, Albuquerque R, Murthy V, Yogarajah S, Carey B, Diniz-Freitas M, Monteiro L, Lodi G, Fricain JC. Fibrosi sottomucosa orale: una revisione e un'analisi sistematiche dei tassi di trasformazione maligna riportati. PROSPERO 2021 CRD42021216333].

Termini di ricerca: “oral submucous fibrosis”, più: “malignant transformation”, “malignancy”, “pre-malignant”, “pre-cancerous”, and “cancer”. Espressioni logiche composte con operatori booleani sono state inoltre eseguite sugli stessi campi del Web of Science: (oral AND submucous AND fibrosis AND transformation AND rate AND (cancer OR malignant OR premalignant OR precancerous)).

Dopo l'ampia ricerca bibliografica, questa revisione sistematica ha utilizzato studi di coorte sia prospettici che retrospettivi. Non erano disponibili studi clinici randomizzati controllati (RCT) per l'utilizzo nella revisione

sistematica. I documenti sono stati selezionati in base al fatto che gli abstract includessero informazioni riguardanti episodi di trasformazione maligna o associazione con tumori maligni del cavo orale.

### 2.3 Processo di selezione degli studi e di estrazione dei dati

Una ricerca aggiornata nel database è stata condotta da PM e VM. I processi di filtraggio e screening sono stati condotti indipendentemente da due investigatori (SY e GL) e sono stati supervisionati dal capogruppo (RA) che ha giudicato e risolto eventuali discrepanze o disaccordi.

Due revisori (VM e PM) hanno estratto i dati in modo indipendente, utilizzando un processo standard di estrazione dei dati, e altri due autori (RA e GL) hanno eseguito un controllo incrociato della voce del database risultante rispetto al manoscritto completo. La calibrazione è stata eseguita prima dell'estrazione dei dati chiedendo ai revisori di estrarre i dati da articoli specifici e confrontando il contenuto delle informazioni estratte. Il processo di calibrazione ha comportato una iniziale formazione per i revisori riguardo la selezione degli studi sulla base dei criteri stabiliti e l'estrazione dei dati degli studi. Ai revisori è stato chiesto di giudicare se uno studio fosse ammissibile o meno sulla base di un campione del 20% degli studi. Una volta raggiunto un livello di concordanza appropriato (accordo inter-esaminatore di Kappa 0,81), i revisori hanno eseguito in modo indipendente i processi di screening. È stato intrapreso un processo simile per l'estrazione dei dati, con i revisori che si sono calibrati per l'estrazione dei dati su un campione del 20%. Una volta raggiunto Kappa 0.81, è stata effettuata la selezione dei dati rilevanti come evidenziato su PROSPERO.

I criteri di inclusione per la selezione dell'articolo includevano tutti gli studi di coorte prospettici e retrospettivi in qualsiasi lingua, con dettagli chiari che confermavano il numero di pazienti con successiva diagnosi di cancro orale. Ciò includeva case series, meeting abstracts e studi osservazionali clinici. Ulteriori criteri di inclusione includevano il numero di pazienti reclutati e l'etnia del paziente. I singoli casi clinici sono stati esclusi dalla revisione sistematica finale poiché non è possibile calcolare il rischio relativo di sviluppare OSF da tali pubblicazioni.

### 2.4. Valutazione del rischio di bias

Due revisori (PM e VM) hanno valutato in modo indipendente e quindi confrontato le valutazioni del rischio di bias per ciascuno studio incluso ( $n = 16$ ). Il NOS è stato utilizzato per valutare la qualità degli studi arruolati. Questo è stato definito da tre parametri di qualità con un totale di 9 punti [12]. Gli studi con un punteggio NOS maggiore di 6 sono stati considerati di alta qualità [13]. Due revisori (VM e RA) hanno eseguito le valutazioni della qualità separatamente e, in caso di disaccordo, la decisione finale è stata risolta per consenso, prima tra loro e in caso di dubbio con il resto degli autori.

### 2.5. Riepilogo misure e metodi di analisi

Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando il software LibreOffice Calc v3.6. Il software è stato utilizzato per calcolare misure descrittive compresi i valori medi per variabili continue. I casi di OSF sono stati classificati a scopo di confronto in base all'etnia degli individui all'interno della coorte. Per i set di dati grezzi sono stati eseguiti test significativi come il test t di Student non accoppiato per confrontare le medie; un valore di  $p < 0,05$  è stato considerato statisticamente significativo.

Una meta-analisi che utilizza un modello *random effects* è stata eseguita dopo aver verificato l'eterogeneità degli studi inclusi. I risultati aggregati della meta-analisi sono stati eseguiti per ciascun sottogruppo (basato sull'etnia della coorte) e per gli studi in generale. L'MTR si basava sull'analisi dei sottogruppi e del gruppo complessivo. Gli intervalli di confidenza sono stati fissati al 95% e la ponderazione di ogni studio è stata calcolata come percentuale di tutti gli studi inclusi nella meta-analisi. Un Funnel Plot è stato utilizzato insieme al test di Egger per determinare il bias e l'eterogeneità dello studio. Inoltre, il metodo Trim and Fill è stato eseguito per rimuovere eventuali studi anomali e correggere eventuali errori di pubblicazione o di dati mancanti e per determinare la sensibilità dei risultati della meta-analisi a bias di pubblicazione.

### 3. RISULTATI

Dei 741 documenti iniziali identificati, inclusi 47 studi non in lingua inglese, sono stati selezionati un totale di 45 articoli per la revisione del testo completo (Figura 1). Di questi, 29 sono stati successivamente esclusi dall'analisi sistematica finale. Il motivo principale per cui gli studi sono stati esclusi era legato al fatto che si trattasse di case report che discutevano di tassi di trasformazione isolati.

Sedici studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione e sono stati inclusi nell'analisi [7–9,14–26]. Quattordici dei 16 studi inclusi erano articoli in inglese (Tabella 1). Quarantacinque articoli non in lingua inglese sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione. La stragrande maggioranza di questi 45 studi non ha specificato uno dei seguenti parametri: età media, rapporto tra i sessi, criteri per la diagnosi e disegno dello studio. Gli studi hanno incluso 16 diverse coorti di pazienti. Lo studio più antico utilizzato è stato pubblicato nel 1964. Sette studi erano retrospettivi e nove prospettici. In totale, sono stati valutati 8516 pazienti con OSF con 780 neoplasie associate osservate in un periodo di tempo variabile. Il rapporto tra i sessi ha mostrato una predominanza maschile per OSF. Sei studi provenivano dall'India, cinque dalla Cina, cinque da Taiwan e uno dal Pakistan. La valutazione della qualità degli studi di coorte inclusi basati sulla NOS è dimostrata nella Tabella 2.

Utilizzando il NOS, la maggior parte degli studi ha ottenuto un punteggio inferiore a 5 ( $n = 13$ ), i punteggi più bassi sono stati 3 ( $n = 2$ ) e tre studi hanno ottenuto un punteggio  $>6$ . Il motivo dei punteggi bassi è stato attribuito a periodi di follow-up non specificati e alla mancanza di un'analisi di coorte comparativa. La maggior parte degli studi trasversali non aveva un controllo solido per le differenze nella loro coorte, principalmente relative ai dati demografici dei pazienti. Molti degli studi non hanno riportato il rapporto tra maschi e femmine o l'età media per consentire il confronto (Tabella 1).

Nei singoli studi, la trasformazione variava da 0 a 26,6% con una media del 7,3% come mostrato nella Tabella 1. La media è stata calcolata prendendo la somma dei tassi di trasformazione stimati calcolati per ciascuno studio; il numero di pazienti con diagnosi di cancro è stato diviso per le rispettive dimensioni della coorte per fornire un tasso di trasformazione calcolato/stimato.

Il confronto del ridimensionamento dei tassi riportati in base alle dimensioni delle coorti ha mostrato che gli studi condotti sulle coorti indiane tendevano a indicare un tasso di trasformazione più elevato rispetto alle coorti cinesi.

Al fine di determinare le differenze di MTR tra le diverse coorti etniche, per ciascuna etnia abbiamo calcolato la somma del numero di pazienti con diagnosi di cancro e l'abbiamo divisa per il numero totale delle coorti. Ciò ha consentito la determinazione del tasso grezzo di trasformazione dell'OSF per ciascuna etnia osservata. I casi di OSF indiani hanno mostrato un MTR calcolato del 5,4% mentre in Cina i casi di OSF hanno mostrato un MTR calcolato dell'1,6% e per i casi taiwanesi l'MTR calcolato era del 5,6%. Un confronto del diverso MTR tra le coorti indiana e cinese/taiwanese non è risultato statisticamente significativo (test t di Student,  $p = 0,232$ ).

L'MTR cumulativo grezzo di OSF per tutti i set di dati combinati, pari a 8516 casi con 780 diagnosi di malignità segnalate, è stato calcolato al 9,2%. Il numero totale di casi di cancro confermati è stato diviso per il numero totale di pazienti osservati in tutti gli studi inclusi, per produrre un MTR cumulativo grezzo di OSF utilizzando tutti i set di dati combinati.

I dati considerati nella revisione sistematica provenivano da studi che utilizzavano diverse dimensioni di coorte. È possibile che dimensioni di coorte più grandi con periodi di follow-up più lunghi possano portare a una maggiore fiducia nel successivo tasso di trasformazione registrato.

Un confronto dell'effetto della dimensione del campione sull'MTR riportato di OSF per gruppo razziale, come mostrato nella Figura 2, è stato condotto eseguendo un'analisi di regressione sia lineare che logaritmica del

rispettivo numero di casi e della successiva proporzione di neoplasie diagnosticate in base all'etnia. I dati dei casi indiani sono stati considerati utilizzando la regressione logaritmica mentre i dati combinati cinesi e taiwanesi sono stati analizzati con la regressione lineare. Per i dati dello studio indiano sull'OSF, c'era una forte correlazione positiva tra la dimensione del campione e la percentuale di neoplasie riportate. La Figura 3 mostra gli effetti della dimensione del campione sull'MTR riportato; è stata condotta un'analisi di regressione lineare utilizzando tutti i set di dati che hanno mostrato solo un debole trend di potenza negativa ( $R^2 = 0,0357$ ).

È stata condotta una meta-analisi con un modello *random effects*, a causa dell'alto livello di eterogeneità negli studi inclusi ( $I^2 = 83\%$ ), per determinare la proporzione di pazienti che si sono ammalati di cancro all'interno della coorte di casi di OSF. I risultati hanno indicato che la percentuale complessiva di malignità in tutti gli studi era 0,06 (IC 95%, 0,02–0,10), indicando una probabilità complessiva del 6% di trasformazione maligna in tutti gli studi e le coorti (Figura 4). L'analisi dei sottogruppi ha rivelato forti differenze nella proporzione di malignità in base all'etnia/alla coorte, cinese = 0,02 (IC 95% 0,01–0,02), taiwanese = 0,06 (IC 95%, 0,03–0,10), indiano = 0,08 (IC 95%, 0,03–0,14) e pachistano = 0,27 (IC 95% 0,25–0,29). Il funnel plot (Figura 5) era simmetrico e non indicava la presenza di alti livelli di bias di pubblicazione, sebbene vi fosse un grado di eterogeneità dello studio. Inoltre, il test di Egger ( $p > 0,05$ ) non ha suggerito la presenza di bias di pubblicazione. L'analisi del metodo Trim and Fill (Trim and Fill: proporzione = 0,09; IC 95% = [0,05; 0,15]) ha indicato che i dati complessivi della meta-analisi non sono cambiati in modo significativo e che vi è poco o nessun effetto causato dal bias di pubblicazione.

#### 4. DISCUSSIONE

I risultati confermano la OSF come un disordine potenzialmente maligno; tuttavia, non è stato possibile calcolare con precisione il tasso esatto di MTR.

C'era una predominanza maschile per OSF in tutti gli studi, con l'eccezione di un rapporto di Pindborg che mostrava una predominanza femminile [7]. Lo squilibrio di genere è da ascrivere, in parte, al maggior consumo/masticazione di prodotti a base di noce di areca da parte dei maschi.

Hazarey et al. nel 2007 [20] ha condotto uno studio trasversale ospedaliero e ha concluso che c'era una netta predominanza maschile nei casi di OSF, con l'uso concomitante di tabacco e di prodotti a base di noci di areca più alto nei maschi. Questa osservazione è supportata da studi simili [1,3,27,29]. Simile ad altre revisioni sistematiche, c'era una carenza di informazioni su come fosse stata stabilita la diagnosi [10].

La variazione geografica nei tassi riportati di trasformazione maligna può essere attribuibile a differenze nelle abitudini associate all'uso della noce di areca. I tassi di trasformazione maligna erano generalmente più alti per i casi segnalati in India rispetto a quelli segnalati in Cina, il che è in accordo con i risultati di Zhang e Reichart [30]. Ciò potrebbe essere dovuto alle differenze nelle abitudini di consumo della noce di areca tra i due paesi e/o al tipo di prodotti a base di noce di areca disponibili. Gli autori hanno affermato che la prevalenza del cancro orale è inferiore in Cina, rispetto all'India, dove non vengono utilizzati prodotti del tabacco aggiunti nelle formulazioni di noci di areca [30]. I prodotti a base di noci di areca variano nella loro composizione tra Cina e India (Tabella 3). Gli autori spiegano che la noce di areca intera (inclusa la buccia) viene lavorata dimezzando la noce di areca e marinandola in diversi aromi e sostanze, prima di essere confezionata industrialmente e venduta per il consumo generale [30]. La sola noce di areca (sbucciata) non viene mai masticata, invece per la masticazione vengono utilizzate noci lavorate intere (compresa la buccia) e vendute in piccoli sacchetti. In Cina, il tabacco non viene mai aggiunto ai prodotti a base di noci di areca venduti in commercio [30–33].

In India, ci sono molti diversi tipi di prodotti a base di noci di areca liofilizzati disponibili in commercio, oltre a molti fatti in casa, tra cui paan masala, gutkha e mawa. Il paan masala contiene noce di areca, fogli a di betel, idrossido di calcio e catechu senza tabacco. Mawa è una miscela a base di noce di areca, tabacco e lime,

mentre il gutkha è una combinazione di noce di areca essiccata, tabacco e altri aromi chimici [22,29]. I prodotti disponibili in commercio hanno una maggiore concentrazione in peso secco di noce di areca e, quindi, una maggiore concentrazione di noce di areca per ogni masticazione. I prodotti a base di noce di areca fatti in casa tendono ad avere un contenuto di noce di areca inferiore e una concentrazione ridotta di noce di areca per masticare. I prodotti commerciali di noce di areca sono associati allo sviluppo accelerato di OSF rispetto alle varianti fatte in casa, probabilmente a causa del ridotto contenuto di noce di areca nelle preparazioni fatte in casa, insieme all'uso della foglia di betel. La foglia di betel contiene l'antiossidante beta-carotene, che ha la capacità di rimuovere i radicali liberi all'interno della noce di areca ed è considerato dotato di proprietà anti-mutagene [22,29].

Yang et al. [28] hanno esaminato le abitudini di masticazione degli individui a Taiwan che utilizzano la noce di areca e hanno concluso che i prodotti del tabacco non sono generalmente utilizzati insieme ai prodotti a base di noce di areca. Ciò è stato dimostrato anche nello studio di Zhang e Reichart nel 2007 [30] che hanno scoperto che la noce di areca fresca viene masticata senza tabacco ma insieme a calce spenta e infiorescenze di betel, così come un involucro di foglie di betel. L'osservazione che le coorti cinesi e taiwanesi non usano prodotti del tabacco nelle loro preparazioni a base di noce di areca può spiegare l'MTR inferiore per questi gruppi in questo studio. Sebbene siano stati condotti studi sulle abitudini di masticazione di coloro che utilizzano prodotti a base di noce di areca, deve ancora essere intrapreso un confronto dell'effetto dell'uso concomitante di tabacco sull'MTR.

Uno studio condotto da Reddy et al. nel 2011 [29] ha esaminato specificamente le abitudini di masticazione della noce di areca di una coorte di pazienti in India, la maggioranza di sesso maschile. Quasi la metà della coorte valutata (47%, dalla tabella 2, {22 + 152}/390) ha riferito l'uso concomitante di tabacco con prodotti a base di noci di areca mawa e o gutkha. L'uso combinato di tabacco e noce di areca ha portato allo sviluppo di forme più gravi di OSF rispetto all'uso della sola noce di areca [29].

Sia la frequenza che la durata dell'uso della noce di areca sembrano svolgere un ruolo nello sviluppo dell'OSF. Reddy et al. [16] hanno suggerito che la durata del tempo di masticazione senza sputare durante l'uso della noce di areca può anche influenzare l'inizio dello sviluppo di OSF. È stato riscontrato che una maggiore gravità della OSF è associata a quanto segue: maggiore frequenza e maggiore durata dell'uso della noce di areca e maggiore durata della ritenzione di saliva durante la masticazione prima di sputare. Questo risultato è in accordo con altri autori [21]. Al contrario, altri autori hanno proposto che la frequenza d'uso fosse più importante della durata totale dell'uso [30,33,34].

Zhang e Reichart nel 2007 [17] hanno affermato che la prevalenza del cancro orale è inferiore in Cina, rispetto all'India. Questa differenza di MTR tra diversi gruppi etnici è stata confermata anche da Zhang et al. nel 2012 [35] quando hanno esaminato le abitudini di masticazione di diverse province cinesi e hanno scoperto che l'MTR di OSF nella provincia di Hunan era inferiore rispetto alle coorti indiane osservate in altri studi; 1,2–2% contro il 7,6–13%, rispettivamente.

In questa revisione sistematica, è stato riscontrato che i casi indiani e pakistani di OSF hanno mostrato un MTR più elevato rispetto ai casi cinesi e taiwanesi. Inoltre, l'MTR calcolato, che ha esaminato un confronto generale di tutti i casi di OSF raggruppati per etnia, ha indicato che l'MTR era più alto per le coorti indiane rispetto alle coorti cinesi e taiwanesi. Ciò potrebbe essere dovuto alle differenze nelle abitudini di masticazione e alla maggiore concentrazione di prodotti a base di noci di areca disponibili, nonché al frequente uso concomitante di tabacco in India rispetto a Cina e Taiwan. È necessario prestare attenzione quando si interpretano i risultati del Pakistan, dato che nella presente analisi è stato incluso solo 1 studio (di grandi dimensioni di coorte). È necessario un resoconto standardizzato della ricerca sull'OSF, in particolare in regioni come il Pakistan, per consentire un'analisi statistica accurata e solida e la registrazione dei risultati clinici [23].

I prodotti a base di noci di areca sono sempre più utilizzati dai bambini. Gupta et al. nel 2013 [36] hanno riportato due casi pediatrici di OSF in bambini di età compresa tra 5 e 12 anni. È importante condurre ulteriori ricerche per studiare gli effetti dell'uso pediatrico della noce di areca per valutare eventuali differenze nella MTR rispetto agli adulti.

Nel complesso, l'MTR può essere influenzato da una combinazione di diversi fattori, tra cui la composizione del prodotto della noce di areca, la frequenza e la durata del consumo di noce di areca, fattori di rischio concomitanti per la trasformazione maligna come il fumo di tabacco o il consumo di alcol e la variazione genetica tra le diverse etnie. Questo studio ha dimostrato una probabilità complessiva del 6% di trasformazione maligna in tutti gli studi e le coorti.

Questo è significativamente più alto dell'MTR riportato per altri disturbi orali potenzialmente maligni come il lichen planus orale (1,4%) e le lesioni lichenoidi orali (3,8%) [37].

Il limite principale di questa revisione è l'elevata eterogeneità tra gli studi, che si traduce in risultati variabili che hanno avuto un impatto sull'MTR complessivo calcolato. Il periodo di follow-up per i pazienti non è stato riportato dalla maggior parte degli studi inclusi, fornendo così pochi dati osservazionali a lungo termine che potrebbero alterare ulteriormente l'MTR. Il NOS ha evidenziato la qualità da bassa a moderata degli studi all'interno di questa revisione sistematica, introducendo quindi un alto rischio di bias. Infine, questa revisione ha attinto prevalentemente ad articoli scritti in inglese. Questo è un fattore importante quando si interpretano i risultati poiché un totale di 14 su 16 inclusi erano articoli in lingua inglese.

## 5. CONCLUSIONI

Complessivamente, l'MTR è stato calcolato al 6% (proporzione 0,06, IC 95% 0,01–0,10) mentre il tasso grezzo di trasformazione (tasso cumulativo grezzo di trasformazione dell'OSF per tutti i set di dati combinati) è stato calcolato al 9% (SD + 0,1%). L'alto livello di eterogeneità ha influito sull'MTR calcolato e rafforza la necessità di standardizzazione delle pubblicazioni. Sono state notate anche variazioni regionali/etniche nella probabilità di trasformazione maligna della OSF: cinese = 0,02 (IC 95% 0,01–0,02), taiwanese = 0,06 (IC 95%, 0,03–0,10), indiano = 0,08 (IC 95%, 0,03–0,14) e pachistano = 0,27 (IC 95% 0,25–0,29). Sono necessarie ulteriori ricerche per garantire la solidità dell'analisi statistica data l'eterogeneità degli studi e la mancanza di pubblicazioni standardizzati in alcuni paesi.



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

Questo progetto è co-finanziato dal programma dell'Unione Europea Erasmus+ "Oral Potentially Malignant Disorders: Training of Healthcare Professionals", grant number 2020-1-UK01-KA202-078917.

Il supporto della Commissione Europea per 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

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Paymaster, J.C. Cancer of the buccal mucosa; a clinical study of 650 cases in Indian patients. *Cancer* 1956, 9, 431–435. [CrossRef] [PubMed]
2. Gupta, M.K.; Mhaske, S.; Ragavendra, R.I. Oral Submucous Fibrosis—Current Concepts in Etiopathogenesis. *People's J. Sci. Res.* 2008, 1, 39–44.
3. Tilakaratne, W.M.; Klinikowski, M.F.; Takashi, S.; Peters, T.J.; Warnakulasuriya, S. Oral submucous fibrosis: Review on etiology and pathogenesis. *Oral Oncol.* 2006, 42, 561–568. [CrossRef]
4. Auluck, A.; Rosin, M.P.; Zhang, L.; Sumanth, K.N. Oral submucous fibrosis, a clinically benign but potentially malignant disease: Report of 3 cases and review of the literature. *J. Can. Dent. Assoc.* 2008, 74, 735–740. [PubMed]
5. Angadi, P.V.; Rao, S.S. Management of Oral Submucous Fibrosis: An overview. *Oral Maxillofac. Surg.* 2010, 14, 133–142. [CrossRef] [PubMed]
6. Arakeri, G.; Hunasgi, S.; Colbert, S.; Merckx, M.A.; Brennan, P.A. Role of drinking water copper in pathogenesis of oral submucous fibrosis: A prospective case control study. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014, 52, 507–512. [CrossRef] [PubMed]
7. Pindborg, J.J.; Chawla, T.N.; Srivastava, A.N.; Gupta, D.; Mehrotra, M.L. Clinical aspects of oral submucous fibrosis. *Acta Odontol. Scand.* 1964, 22, 679–691. [PubMed]
8. Pindborg, J.J.; Murti, P.R.; Bhonsle, R.B.; Gupta, P.C.; Daftary, D.K.; Mehta, F.S. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Scand. J. Dent. Res.* 1984, 92, 224–229. [CrossRef] [PubMed]
9. Murti, P.R.; Bhonsle, R.B.; Pindborg, J.J.; Daftary, D.K.; Gupta, P.C.; Mehta, F.S. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1985, 13, 340–341. [CrossRef] [PubMed]
10. Kujan, O.; Mello, F.W.; Warnakulasuriya, S. Malignant transformation of oral submucous fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis.* 2021, 27, 1936–1946. [CrossRef]
11. Moher, D.; Liberati, A.; Tetzlaff, J.; Altman, D.G.; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int. J. Surg.* 2010, 8, 336–341; Correction in *Int. J. Surg.* 2010, 8, 658. [CrossRef] [PubMed]
12. Wells, G.A.; Shea, B.; O'Connell, D.A.; Peterson, J.; Welch, V.; Losos, M.; Tugwell, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2013. Available online: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) (accessed on 21 October 2021).
13. Stang, A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 2010, 25, 603–635. [CrossRef]
14. Shiau, Y.Y.; Kwan, H.W. Submucous Fibrosis in Taiwan. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1979, 47, 453–457. [CrossRef]
15. Liu, S.F.; Jian, X.C.; Shen, Z.H. A study of oral submucous fibrosis. *J. Clin. Stomatol.* 1988, 4, 81–83.
16. Jian, X.C.; Liu, S.F.; Shen, Z.H.; Cheng, H.B. A clinical study of oral submucous fibrosis. *Clin. J. Stomatol.* 1989, 24, 299–302.
17. Tang, J.G.; Jian, X.F.; Gao, M.L.; Ling, T.Y.; Zhang, K.H. Epidemiological survey of oral submucous fibrosis in Xiangtan City Hunan Province, China. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1997, 25, 177–180. [CrossRef] [PubMed]
18. Jian, X.C.; Peng, J.Y.; Tang, Z.G.; Shen, Q.; Su, T. Three cases of oral cancer associated with oral submucous fibrosis. *West China J. Stomatol.* 2000, 18, 130–131.
19. Gao, Y.J.; Ling, T.Y.; Yin, X.M.; Yao, Z.G.; Tang, J.Q. A retrospective study of malignant transformation of oral submucous fibrosis. *J. Clin. Stomatol.* 2005, 21, 119–120.
20. Hazarey, V.K.; Erlewad, D.M.; Mundhe, K.A.; Ughade, S.N. Oral Submucous Fibrosis: Study of 1000 cases from central India. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 12–17. [CrossRef]
21. Hsue, S.S.; Wang, W.C.; Chen, C.H.; Lin, C.C.; Chen, Y.K.; Lin, L.M. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: A follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J. Oral Pathol. Med.* 2007, 36, 252–259. [CrossRef]



22. Angadi, P.V.; Rao, S.S. Areca nut in pathogenesis of oral submucous fibrosis: Revisited. *Oral Maxillofac. Surg.* 2011, 15, 1–9. [PubMed]
23. Mohiuddin, S.; Fatima, N.; Hosein, S.; Fatima, N. High risk of malignant transformation of oral submucous fibrosis in Pakistani females: A potential national disaster. *J. Pak. Med. Assoc.* 2016, 66, 1362–1366. [PubMed]
24. Yang, P.Y.; Chen, Y.T.; Wang, Y.H.; Su, N.Y.; Yu, H.C.; Chang, Y.C. Malignant transformation of oral submucous fibrosis in Taiwan: A nationwide population-based retrospective cohort study. *J. Oral Pathol. Med.* 2017, 46, 1040–1045. [CrossRef] [PubMed]
25. Chuang, S.L.; Wang, C.P.; Chen, M.K.; Su, W.W.; Su, C.W.; Chen, S.L.; Chiu, S.Y.; Fann, J.C.; Yen, A.M. Malignant transformation to oral cancer by subtype of oral potentially malignant disorder: A prospective cohort study of Taiwanese nationwide oral cancer screening program. *Oral Oncol.* 2018, 87, 58–63. [CrossRef]
26. Chiang, W.F.; Liu, S.Y.; Lin, J.F.; Chiu, S.F.; Gou, S.B.; Chiou, C.T.; Chang, C.H. Malignant development in patients with oral potentially malignant disorders detected through nationwide screening: Outcomes of 5-year follow-up at a single hospital. *Head Neck* 2020, 42, 67–76. [CrossRef]
27. Angadi, P.V.; Rekha, K.P. Oral Submucous Fibrosis: A clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral Maxillofac. Surg.* 2011, 15, 15–19. [CrossRef]
28. Yang, Y.H.; Lien, Y.C.; Ho, P.S.; Chen, C.H.; Chang, J.S.; Cheng, T.C.; Shieh, T.I. The effects of chewing areca/betel quid with and without cigarette smoking on oral submucous fibrosis and oral mucosal lesions. *Oral Dis.* 2005, 11, 88–94. [CrossRef]
29. Reddy, V.; Wanjari, P.V.; Banda, R.N.; Reddy, P. Oral Submucous Fibrosis: Correlation of Clinical Grading to various habit factors. *Int. J. Dent. Clin.* 2011, 3, 21–34.
30. Zhang, X.; Reichart, P.A. A review of betel quid chewing, oral cancer and precancer in Mainland China. *Oral Oncol.* 2007, 43, 424–430. [CrossRef]
31. Liu, S.F.; Shen, Z.H.; Tang, Z.G.; Su, H.B.; Luo, C.F. On treatment of oral submucous fibrosis with glucosidum tripterygii totorum. *Beijing J. Stomatol.* 1999, 7, 167–169.
32. Wu, M.S.; Tang, L.D. Interference of betel quid chewing with the therapy of duodenal ulcer. *China J. Mod. Med.* 1998, 8, 45–47.
33. Lei, R.C.; Jian, X.C. The habit of chewing betel and oral submucous fibrosis. *Chin. J. Clin. Rehabil.* 2005, 9, 24–95.
34. Shah, N.; Sharma, P.P. Role of chewing and smoking habits in the etiology of oral submucous fibrosis—A case control study. *J. Oral Pathol. Med.* 1988, 8, 475–479. [CrossRef]
35. Zhang, S.S.; Li, W.H.; Gao, Y.J.; Liu, Z.W.; Liu, L.; Tang, J.Q.; Ling, T.Y. Betel-quid and oral submucous fibrosis: A cross-sectional study in Hunan province, China. *J. Oral Pathol. Med.* 2012, 41, 748–754. [CrossRef]
36. Gupta, V.K.; Malhotra, S.; Patil, R.; Tripathi, A. Oral submucous fibrosis at pediatric age, now time to think: Series of two cases. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.* 2013, 34, 107–110. [CrossRef] [PubMed]
37. Iocca, O.; Sollecito, T.P.; Alawi, F.; Weinstein, G.S.; Newman, J.G.; De Virgilio, A.; Di Maio, P.; Spriano, G.; Pardiñas López, S.; Shanti, R.M. 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. [CrossRef] [PubMed]