

LEZIUNILE ORALE CU POTENȚIAL MALIGN: LEUCOPLAZIA, ERITROPLAZIA, FIBROZA ORALĂ SUBMUCOASĂ. REVIEW SISTEMATIC A FACTORILOR DE RISC ASOCIAȚI DEZVOLTĂRII.

Motelica Cristinela, studentă, anul V, USMF „Nicolae Testemițanu”
Motelica Gabriela, dr.șt.med., conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Ciochină Irina, studentă, anul V, USMF „Nicolae Testemițanu”
Argittu Claudio, student, anul V, USMF „Nicolae Testemițanu”
Beliniuc Sergiu, asist.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Chele Nicolae, dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Marcu Diana, dr.șt.med., conf.univ.

Rezumat

Introducere. Leziunile orale cu potențial malign (LOPM) reprezintă un grup heterogen de leziuni ale mucoasei bucale asociate cu un risc sporit de transformare malignă. Literatura de specialitate denotă faptul că consumatul tutunului sub diferite forme cu ar fi fumatul produselor ce conțin tutun, fumatul invers, mestecearea tutunului, consumul de alcool, consumul nucilor de areca (betel), sunt factorii cel mai des incriminați în dezvoltarea leziunilor orale cu potențial malign. **Scopul lucrării.** Analiza sistematică a cercetărilor științifice și studiilor clinice cu privire la factorii de risc incriminați în dezvoltarea leucoplaziei, eritroplaziei și a fibrozei orale submucoase. **Material și metode.** Pentru realizarea review-ului sistematic au fost analizate cercetările științifice și studiile clinice din ultimii 5 ani disponibile pe platformele PubMed, Embase, Scopus și Cochrane Library. Identificarea studiilor ce urmau a fi analizate s-a bazat pe prezența în acestea a termenilor specifici tematicii review-ului sistematic iar analiza datelor a fost realizată de 2 medici – chirurghi dento-alveolari în regim independent. **Rezultate.** Au fost analizate 16 de articole care au întrunit criteriile de includere, cu un total de 3874 de pacienți, 5 articole - factorii de risc ai leucoplaziei, 2 articole - factorii de risc ai eritroplaziei, 4 articole - factorii de risc ai fibrozei orale submucoase iar 5 articole au inclus studii despre factorii de risc a doua sau toate cele trei forme de LOPM examinate. **Concluzii.** Mucoasa cavității bucale este în permanență supusă unor agresiuni externe în cazul pacienților cu obiceiuri nocive cum ar fi consumul de tutun, alcool sau a altor produse cu efect cancerigen care se dovedesc a fi factori de risc crescut în dezvoltarea leziunilor orale cu potențial malign.

ORAL POTENTIALLY MALIGNANT DISORDERS: LEUKOPLAKIA, ERYTHROPLAKIA, ORAL SUBMUCOSAL FIBROSIS. SYSTEMATIC REVIEW OF ASSOCIATED RISK FACTORS.

Motelica Cristinela, student, year V, Nicolae Testemitanu SUMPh;
Motelica Gabriela, PhD. med. sci., associate professor, Nicolae Testemitanu SUMPh;
Ciochină Irina, student, year V, Nicolae Testemitanu SUMPh
Argittu Claudio, student, year V, Nicolae Testemitanu SUMPh
Beliniuc Sergiu, Univ.assist., Nicolae Testemitanu SUMPh;
Chele Nicolae, Dr. habil. med. sci., university professor, Nicolae Testemitanu SUMPh;
Marcu Diana, PhD, associate professor

Abstract

Introduction. Oral potentially malignant disorders (OPMD) represent a heterogeneous group of oral mucosal disorders associated with an increased risk of malignant transformation. The specialty literature indicates that tobacco consumption in various forms, such as smoking products containing tobacco, reverse smoking, chewing tobacco, alcohol consumption, consumption of areca (betel) nuts, are the factors most often involved in the development of OPMD. **The aim of the study.** Systematic review of scientific researches and clinical trials on risk factors involved in the development of leukoplakia, erythroplakia and oral submucosal fibrosis. **Material and methods.** To carry out the systematic review, scientific researches and clinical studies from the last 5 years available on the platforms PubMed, Embase, Scopus and Cochrane Library were analyzed. The identification of the studies was based on the presence in them of the terms specific to the topic of the systematic review and the data analysis was carried out by 2 doctors - dento-alveolar surgeons independently. **Results.** 16 articles that met the inclusion criteria were analyzed, with a total of 3874 patients, 5 articles - risk factors of leukoplasia, 2 articles - risk factors of erythroplasia, 4 articles - risk factors of oral submucosal fibrosis and 5 articles included studies of risk factors for two or all three forms of OPMD examined. **Conclusion.** The mucosa of the oral cavity is constantly subjected to external aggressions in the case of patients with harmful habits such as the consumption of tobacco, alcohol or other products with a carcinogenic effect that prove to be high risk factors in the development of oral lesions with malignant potential.

Introducere

Leziunile orale cu potențial malign (LOPM) reprezintă un grup heterogen de leziuni ale mucoasei bucale asociate cu un risc sporit de transformare malignă în forme invazive de cancer a cavității bucale. Un review sistematic a prevalenței leziunilor orale cu potențial malign realizat de Mello FW și colab. în 2018 [14], relatează că aproximativ 4.5% din populația globului prezintă LOPM, studiu fiind bazat pe prezența la etapa dată a cercetărilor științifice din diferite regiuni geografice examinate. Leucoplazia, eritroplazia și fibroza orală submucoasă reprezintă 3 dintre cele mai des întâlnite tipuri de leziuni orale cu potențial malign [20].

La etapa actuală literatura de specialitate denotă faptul că LOPM sunt polietiologice, rareori fiind incrimat doar un singur factor de risc în dezvoltarea acestora [6]. Consumatul tutunului sub diferite forme cu ar fi fumatul produselor ce conțin tutun, fumatul invers, mestecarea tutunului, consumul de alcool, consumul nucilor de areca (betel), sunt factorii cel mai des incriminați în dezvoltarea leziunilor orale cu potențial malign.

Mestecatul tutunului este un factor de risc major pentru toate cele trei entități anterior relatate, pe când fumatul produselor din tutun crește riscul de dezvoltare preponderent a leucoplaziei, mestecatul nucilor de areca este asociat cu dezvoltarea fibrozei orale submucoase iar combinația dintre consumul de alcool și fumat creează premise pentru dezvoltarea eritroplaziei [5].

Printre alți factori de risc asociați apariției LOPM deosebim transmiterea sexuală a virusului papilomei umane (HPV, cu predilecție tipul 16), inflamațiile cronice ale mucoasei și traumele mucoasei orale cauzate de dinți sau lucrările protetice, prezența diverselor tipuri de metale în cavitatea bucală cu formarea curentilor galvanici, igiena orală precară, deficiențele vitaminice și a fierului, candidoza orală și sifilisul, imunodeficiențele congenitale precum și cele dobândite post-transplant, infecția HIV, iradirea cu raze ultraviolete și nu în ultimul rând predispunerea genetică [12].

Este important de menționat că un pacient clinic diagnosticat cu una din entitățile leziunilor orale cu potențial malign posedă un risc crescut de dezvoltare a cancerului oral iar screeningul pacienților și detectarea precoce a acestor leziuni precum și excluderea factorilor de risc, rămân a fi cele mai efective metode de prevenire a transformărilor maligne.

Scopul acestui studiu a fost analiza sistematică a cercetărilor științifice și studiilor clinice prezente la etapa actuală cu privire la factorii de risc incriminați în dezvoltarea leucoplaziei, eritroplaziei și a fibrozei orale submucoase.

Cuvinte cheie: *leucoplazie, eritroplazie, fibroza orală submucoasă, factori de risc, leziune orală cu potențial malign.*

Introduction

Oral potentially malignant disorders (OPMD) represent a heterogeneous group of oral mucosal lesions associated with an increased risk of malignant transformation into invasive forms of oral cavity cancer. A systematic review of the prevalence of oral potentially malignant disorders by Mello FW et al. in 2018 [14], reports that approximately 4.5% of the world's population presents OPMD, the study being based on the presence at the given stage of scientific researches from different geographical regions. Leukoplakia, erythroplakia and oral submucosal fibrosis represent 3 of the most common types of oral potentially malignant disorders [20].

At the current stage, the specialty literature assert the fact that OPMD are polyetiologial, rarely being involved only on a single risk factor in their development [6]. Tobacco consumption in various forms, such as smoking products containing tobacco, reverse smoking, chewing tobacco, alcohol consumption, consumption of areca (betel) nuts, are the factors most often incriminated in the development of oral potentially malignant disorders

Chewing tobacco is a major risk factor for all three previously mentioned entities, while smoking tobacco products increases the risk of predominantly developing leukoplakia, chewing areca nuts is associated with the development of oral submucosal fibrosis and the combination of alcohol consumption and smoking creates premises for the development of erythroplakia [5].

Among other risk factors associated with the occurrence of OPDM, we distinguish, sexual transmission of the human papillomavirus (HPV, with a predilection for type 16), chronic inflammation of the mucosa and trauma of the oral mucosa caused by teeth or prosthetics, the presence of various types of metals in the oral cavity with the formation of galvanic currents, poor oral hygiene, vitamin and iron deficiencies, oral candidiasis and syphilis, congenital immunodeficiencies as well as those acquired post-transplant, HIV infection, ultraviolet radiation and last but not least, genetic predisposition [12].

It is important to note that a clinical patient diagnosed with one of the entities of oral potentially malignant disorders has an increased risk of developing oral cancer and the screening of patients and the early detection of these lesions, as well as the exclusion of risk factors, remain the most effective methods to prevent malignant transformations.

The aim of this study was to make a systematic review the current scientific researches and clinical studies on the risk factors implicated in the development of leukoplakia, erythroplakia and oral submucosal fibrosis.

Key words: *leukoplakia, erythroplakia, oral submucosal fibrosis, risk factors, oral potentially malignant disorders*

Material și metode

Strategia de selecție a cercetărilor științifice și studiilor clinice

Pentru realizarea review-ului sistematic au fost analizate cercetările științifice și studiile clinice din ultimii 5 ani disponibile pe platformele PubMed, Embase, Scopus și Cochrane Library nefiind impusă nici o restricție lingvistică. Literatura selectată și supusă analizei a fost bazată pe articole științifice ce abordează tematica factorilor de risc incriminați în dezvoltarea leucoplaziei, eritroplaziei și fibrozei orale submucoase. Identificarea studiilor ce urmau a fi analizate s-a bazat pe prezența în acestea a următorilor termeni: leziuni orale cu potențial malign (engl: OPMDs), leucoplazie (engl: leukoplakia), eritroplazie (engl: erythroplakia), fibroza orală submucoasă (engl: oral submucous fibrosis), factori de risc (engl: risk factors). Au fost excluse articolele tip raportare de caz clinic, studii clinice cu mai puțin de 10 pacienți, studii clinice în care nu era abordat subiectul factorilor de risc în apariția leziunilor orale cu potențial malign. Colectarea și analiza datelor a fost realizată de 2 medici – chirurghi dento-alveolari (B.S și M.G) în regim independent. Identificarea și selecția studiilor a fost realizată prin screening – ul titlurilor și a abstractelor cu includerea articolelor *full – text*. Articolele a fost citite și analizate în întregime de către examinatori (autori) iar dezacordurile dintre aceștia au fost eliminate de către alți doi examinatori (C. N și M.D). În cazul detectării studiilor ce se debuiau, acestea au fost eliminate din analiză.

Sinteza datelor și analiza acestora

În baza studiilor detectate a fost realizată o sinteză a informației cu colectarea ulterioară a datelor ce țin de autorul sau colectivul de autori ai studiului, anul publicației, tipul studiului, numărul de pacienți, tipul LOMP descrise și a factorilor de risc descriși.

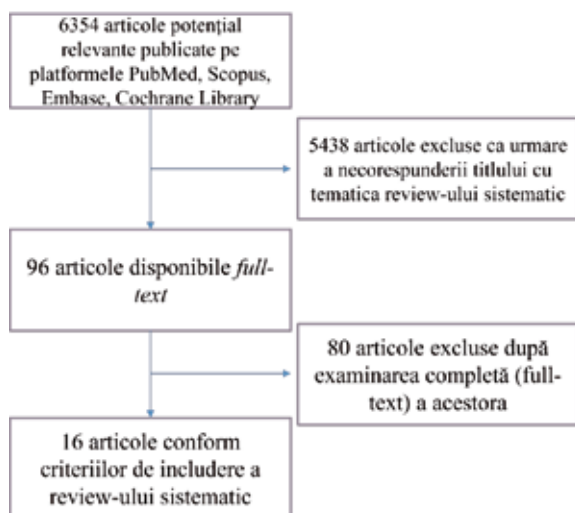


Fig.1. Organigrama selectării studiilor

Materials și methods

Selection strategy of scientific research and clinical trials

To carry out the systematic review, the scientific researches and clinical studies from the last 5 years available on the platforms PubMed, Embase, Scopus and Cochrane Library were analyzed without any language restriction being imposed. The literature selected and subjected to analysis was based on scientific articles that address the topic of risk factors involved in the development of leukoplakia, erythroplakia and oral submucosal fibrosis. The identification of the studies to be analyzed was based on the presence in them of the following terms: oral potentially malignant disorders, leukoplakia, erythroplakia, oral submucous fibrosis, risk factors. Clinical case report type articles, clinical studies with less than 10 patients, clinical studies in which the topic of risk factors in the appearance of oral potentially malignant disorders was not addressed, were excluded. Data collection and analysis was carried out by 2 doctors - dento-alveolar surgeons (B.S and M.G) independently. The identification and selection of studies was carried out by screening the titles and abstracts with the inclusion of full-text articles. The articles were read and analyzed by the reviewers (authors) and disagreements between them were resolved by two other reviewers (C.N and M.D). In the case of detection of repeated studies, they were removed from the analysis.

Data synthesis and analysis

Based on the detected studies, a synthesis of the information was made with the subsequent collection of data related to the author or group of authors of the study, the year of publication, the type of study, the number of patients, the type of OPMD described and the risk factors described.

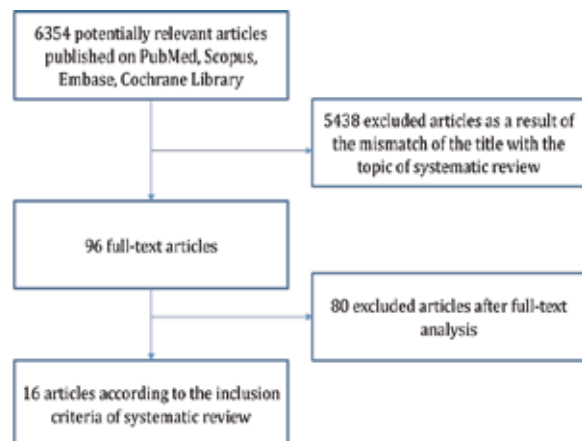


Fig. 1. Study selection chart

Rezultate

Analiza studiilor prezente pe platformele PubMed, Embase, Scopus și Cochrane Library a permis detectarea a 6354 de articole pe baza tematicii selectate (Figura 1). După analiza titlurilor studiilor, 916 articole au fost selectate pentru evaluarea abstractelor/rezumatelelor acestora în vederea prezenței criteriilor de includere. Din acestea, 96 de articole au trecut în următoarea etapă a selecției ca fiind disponibile variantele *full-text*. Într-un final au fost selectate 16 de articole care au întrunit criteriile de includere, acestea fiind incluse în analiza finală dintre care 5 articole ce au inclus studii despre factorii de risc ai leucoplaziei, 2 articole despre factorii de risc ai eritroplaziei, 4 articole despre factorii de risc ai fibrozei orale submucoase iar 5 articole au inclus studii despre factorii de risc a doua sau toate cele trei forme de LOPM examinate în review-ul sistematic respectiv.

Tabelul 1. Caracteristica analizei articolelor full-text incluse în studiu.

Studiul/anul publicației	Tipul studiului	Nr. de pacienți	Tipul LOPM	Factori de risc			
				Tutun	Nucile de betel	Alcool	Alți factori de risc
M. Mustafa ²⁰¹⁹ [16]	Retrospectiv	117	Leucoplazie orală	60,7% MT 20,5% FT	NA	NA	NA
T. Dietrich ²⁰¹⁹ [3]	Retrospectiv	65	Leucoplazie orală	87% FT 12% MT	NA	40%	Administrare de preparate hormonale -35%
J. Kierce ²⁰²¹ [7]	Retrospectiv	204	Leucoplazie orală	42,6 % FT 22% MT	16,6%	11,7%	NA
S. Kindler ²⁰²¹ [8]	Retrospectiv	189	Leucoplazie orală	71% FT	NA	15,8%	NA
MN Shiu ²⁰²⁰ [15]	Retrospectiv	580	Leucoplazie orală	53,3% FT	22%	34,8%	NA
A.Azevedo ²⁰²⁰ [2]	Retrospectiv	953	Leucoplazie/eritroplazie	61% FT	NA	39,3%	NA
E. Hosni ²⁰¹⁹ [5]	Studiu de cohortă	13	Eritroplazie	69,2% FT	NA	46%	Candidoză orală-61%
A. Pouso ²⁰²² [11]	Review sistematic	441	Eritroplazie	62,5% FT	56,6%	40,3%	NA
A.Roza ²⁰²⁰ [18]	Review sistematic	115	Leucoplazie/eritroplazie	73,3%FT	NA	NA	NA
H.Maia ²⁰¹⁸ [13]	Retrospectiv	340	Leucoplazie/eritroplazie	40% FT	NA	27,2%	Expunerea la raze UV – 11%
J.Ray ²⁰¹⁹ [17]	Review Sistematic	114	Fibroza orală submucoasă	NA	42,3%	NA	NA
Y.Shen ²⁰²⁰ [19]	Review Sistematic	NA	Fibroza orală submucoasă	+	+	NA	NA
P.Ho ²⁰¹⁷ [4]	Retrospectiv	104	Fibroza orală submucoasă	52,5% FT	38,46%	87,18%	NA
C. Lee ²⁰¹⁷ [10]	Retrospectiv	94	Fibroza orală submucoasă	53,4% FT	40,2%	30,9%	NA
C. Chung ²⁰¹⁹ [11]	Retrospectiv	136	Leucoplazie/eritroplazie/Fibroza orală submucoasă	29,46%FT	48,05%	27,18%	NA
B.Klongoi ²⁰²² [9]	Review sistematic	409	Leucoplazie/Eritroplazie/Fibroza orală submucoasă	40,3%FT	43,28%	20,29%	Expunerea la raze UV – 53,6%

FT – fumatul produselor din tutun; MT – mestecatul tutunului; NA – nonanalized;

Results

The analysis of the studies present on the platforms PubMed, Embase, Scopus and Cochrane Library allowed the detection of 6354 articles based on the selected topic (Figure 1). After analyzing the titles of the studies, 916 articles were selected for the evaluation of their abstracts/summaries according to the presence of the inclusion criteria. Of these, 96 articles passed to the next stage of selection as full-text versions are available. In the end, 16 articles were selected that met the inclusion criteria, and these were included in the final analysis, including 5 articles that included studies on the risk factors of leukoplakia, 2 articles on the risk factors of erythroplakia, 4 articles on the risk factors of oral submucosal fibrosis and 5 articles included studies on the risk factors of two or all three forms of OPMD examined in the respective systematic review.

Table 1. Characteristics of the analysis of the full-text articles included in the study.

Study/year of publication	Type of study	Number of patients	Type of OPMD	Risk factors			
				Tabacco	Betel nuts	Alcohol	Other risk factors
M. Mustafa ²⁰¹⁹ [16]	Retrospective	117	Leukoplakia	60,7% CT 20,5% ST	NA	NA	NA
T. Dietrich ²⁰¹⁹ [3]	Retrospective	65	Leukoplakia	87% ST 12% CT	NA	40%	Hormonal drugs - 35%
J. Kierce ²⁰²¹ [7]	Retrospective	204	Leukoplakia	42,6 % ST 22% CT	16,6%	11,7%	NA
S. Kindler ²⁰²¹ [8]	Retrospective	189	Leukoplakia	71% ST	NA	15,8%	NA
MN Shiu ²⁰²⁰ [15]	Retrospective	580	Leukoplakia	53,3% ST	22%	34,8%	NA
A.Azevedo ²⁰²⁰ [2]	Retrospective	953	Leukoplakia/erythroplakia	61% ST	NA	39,3%	NA
E. Hosni ²⁰¹⁹ [5]	Cohort study	13	Eritroplazie	69,2% ST	NA	46%	Candida-61%
A. Pouso ²⁰²² [11]	Systematic review	441	Eritroplazie	62,5% ST	56,6%	40,3%	NA
A.Roza ²⁰²⁰ [18]	Systematic review	115	Leukoplakia/erythroplakia	73,3%ST	NA	NA	NA
H.Maia ²⁰¹⁸ [13]	Retrospective	340	Leukoplakia/erythroplakia	40% ST	NA	27,2%	UV exposure – 11%
J.Ray ²⁰¹⁹ [17]	Systematic review	114	Oral submucosal fibrosis	NA	42,3%	NA	NA
Y.Shen ²⁰²⁰ [19]	Systematic review	NA	Oral submucosal fibrosis	+	+	NA	NA
P.Ho ²⁰¹⁷ [4]	Retrospective	104	Oral submucosal fibrosis	52,5% ST	38,46%	87,18%	NA
C. Lee ²⁰¹⁷ [10]	Retrospective	94	Oral submucosal fibrosis	53,4% ST	40,2%	30,9%	NA
C. Chung ²⁰¹⁹ [11]	Retrospective	136	Leukoplakia/erythroplakia/ oral submucosal fibrosis	29,46%ST	48,05%	27,18%	NA
B.Klongoi ²⁰²² [9]	Review sistematic	409	Leukoplakia/erythroplakia/ oral submucosal fibrosis	40,3%ST	43,28%	20,29%	UV exposure – 53,6%

Ca urmare a sumării articolelor analizate, review-ul sistematic a inclus un total de 3874 de pacienți din diferite regiuni geografice în dependență de apartenența studiilor clinice. Fumatul produselor din tutun s-a dovedit a fi factorul implicat în apariția tuturor celor trei leziuni analizate, însă evidențiindu-se apartenența sa majoră la dezvoltarea leucoplaziei orale (Mean - 62,92% (53,3%-87%)), mestecatul tutunului (Mean - 18,16% (12%-22%)) și consumul de alcool (Mean - 25,57% (11,7%-40%)) fiind factori secundari cu o pondere mai scăzută. Analiza studiilor disponibile cu privire la etiologia eritroplazie a demonstrat practic valori apropiate a doi factori de risc majori: fumatul produselor din tutun (Mean - 65,85%) și consumul de alcool (Mean - 43,15%).

În cazul fibrozei orale submucoase, se denotă implicarea unui alt factor de risc, consumul nucilor de

ST – smoking products containing tobacco, reverse smoking; CT – chewing tobacco; NA – nonanalyzed;

As a result of summarizing the analyzed articles, the systematic review included a total of 3874 patients from different geographical regions depending on the affiliation of clinical studies. The smoking of tobacco products proved to be the factor involved in the occurrence of all three analyzed lesions, but its major involvement is highlighted in the development of oral leukoplakia (Mean - 62.92% (53.3%-87%)), chewing tobacco (Mean - 18.16% (12%-22%)) and alcohol consumption (Mean - 25.57% (11.7%-40%)) being secondary factors with a lower weight.

The analysis of the available studies on the etiology of erythroplakia demonstrated practically close values of two major risk factors: smoking of tobacco products

areca (Mean – 40,32% (38,46%-42,3%)), precum și a celor clasici, fumatul produselor din tutun (Mean –52,95%) și consumul de alcool (Mean – 39,36%).

Discuții

Leziunile orale cu potențial malign reprezintă un grup de afecțiuni cu o prevalență de la 0,9% până la 5% în dependență de regiunea geografică, țară și populație. Cu toate acestea factorii de risc care ar servi drept factor etiologic cu implicare directă în dezvoltarea acestora sunt încă un subiect de discuții în literatura de specialitate. Consumul de tutun sau a produselor din tutun sub orice formă: mestecatul tutunului, fumatul produselor din tutun, fumatul invers, consumul de alcool precum și combinația dintre aceste doua obiceiuri nocive, rămân a fi printre factorii de risc cel mai des implicați în dezvoltarea leucoplaziei și a eritroplaziei. Consumul nucilor de areca (betel) este un obicei des întâlnit în rândul populației din India și Taiwan, iar studiile clinice demonstrează o predispunere a dezvoltării fibrozei orale submucoase în rândul populației consumatoare de acest produs. Pornind de la opinia altor autori care au realizat review-uri sistematice pe marginea subiectului respectiv considerăm că studiile clinice disponibile la etapa actuală nu sunt suficiente pentru formularea unei concluzii certe cu privire la implicarea individuală a unui sau altuia dintre factori în dezvoltarea unei anumite leziuni orale cu potențial malign. Totuși cercetările bazate pe studii clinice retrospective relevă o rată înaltă de implicare a factorilor de risc anterior menționați în dezvoltarea LOPM. Rezultatele obținute și prezentate în Tabelul 1 ne permit să ajungem la comun acord cu datele literaturii de specialitate în vederea faptului că consumul produselor din tutun, consumul de alcool, consumul nucilor de areca precum și alți factori de risc secundar cresc semnificativ predispunerea către apariția în cavitatea bucală a leziunilor orale cu potențial malign care pot servi drept sursă majoră în dezvoltarea formațiilor maligne ale cavității bucale.

Concluzii

Mucoasa cavității bucale este în permanență supusă unor agresiuni externe în cazul pacienților cu obiceiuri nocive cum ar fi consumul de tutun, alcool sau a altor produse cu efect cancerigen. Acestea din urmă se dovedesc a fi factori de risc crescut în dezvoltarea leziunilor orale cu potențial malign și ulterior în apariția cancerului cavității bucale.

Bibliografie

1. Chung CH, Yang YH, Wang TY, Shieh TY, Warnakulasuriya S. Oral precancerous disorders associated with areca quid chewing, smoking, and alcohol drinking in southern Taiwan. *J Oral Pathol Med.* 2001 Sep;34(8):460-6. doi: 10.1111/j.1600-0714.20019.00332.x. PMID: 16091112.
2. de Azevedo AB, Dos Santos TCRB, Lopes MA, Pires FR. Oral leukoplakia, leukoerythroplakia, erythroplakia and actinic cheilitis: Analysis of 953 patients focu-

(Mean – 65.85%) and alcohol consumption (Mean – 43.15%).

In the case of oral submucosal fibrosis, the involvement of another risk factor is highlighted, the consumption of areca nuts (Mean – 40.32% (38.46%-42.3%)), as well as the classic ones, smoking tobacco products (Mean –52.95%) and alcohol consumption (Mean – 39.36%).

Discussions

Oral potentially malignant disorders represent a group of disorders with a prevalence of 0.9% to 5% depending on the geographic region, country and population. However, the risk factors that would serve as an etiological factor with direct involvement in their development are still a subject of discussion in the specialized literature. The consumption of tobacco or tobacco products in any form: chewing tobacco, smoking tobacco products, reverse smoking, drinking alcohol as well as the combination of these two harmful habits, remain among the risk factors most often involved in the development of leukoplakia and of erythroplakia. The consumption of areca (betel) nuts is a common habit among the population of India and Taiwan, and clinical studies demonstrate a predisposition to the development of oral submucosal fibrosis among the population consuming this product. Starting from the opinion of other authors who have carried out systematic reviews on the respective subject, we consider that the clinical studies available at the current stage are not sufficient to provide a conclusion regarding the individual involvement of one or another of the factors in the development of a certain oral potentially malignant disorders. However, researches based on retrospective clinical studies reveals a high rate of involvement of the previously mentioned risk factors in the development of OPMD. The results obtained and presented in Table 1 allow us to reach a common agreement with the data of the specialized literature in view of the fact that the consumption of tobacco products, the consumption of alcohol, the consumption of areca nuts as well as other secondary risk factors significantly increase the predisposition to the appearance of OPMD in the oral cavity that can serve as a major source in the development of malignancy of the oral cavity.

Conclusion

The mucous membrane of the oral cavity is constantly subjected to external aggressions in the case of patients with harmful habits such as the consumption of tobacco, alcohol or other products with a carcinogenic effect. The latter prove to be high risk factors in the development of oral potentially malignant disorders and subsequently in the occurrence of cancer of the oral cavity.

- sing on oral epithelial dysplasia. *J Oral Pathol Med*. 2021 Sep;50(8):829-840. doi: 10.1111/jop.13183. Epub 2021 Apr 19. PMID: 33817883.
3. Dietrich T, Reichart PA, Scheifele C. Clinical risk factors of oral leukoplakia in a representative sample of the US population. *Oral Oncol*. 2019 Feb;40(2):158-63. doi: 10.1016/s1368-8375(03)00145-3. PMID: 14693239.
 4. Ho PS, Yang YH, Shieh TY, Huang IY, Chen YK, Lin KN, Chen CH. Consumption of areca quid, cigarettes, and alcohol related to the comorbidity of oral submucous fibrosis and oral cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Nov;104(5):647-52. doi: 10.1016/j.tripleo.2006.12.032. Epub 2007 Apr 23. PMID: 17449298.
 5. Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MA. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019 Mar-Apr;75(2):295-9. doi: 10.1016/s1808-8694(15)30793-x. PMID: 19575119; PMCID: PMC9450733.
 6. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, Weinstein GS, Newman JG, De Virgilio A, Di Maio P, Spriano G, Pardiñas López S, Shanti RM. 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 Mar;42(3):539-555. doi: 10.1002/hed.26006. Epub 2019 Dec 5. PMID: 31803979.
 7. Kierce J, Shi Y, Klieb H, Blanas N, Xu W, Magalhaes M. Identification of specific clinical risk factors associated with the malignant transformation of oral epithelial dysplasia. *Head Neck*. 2021 Nov;43(11):3552-3561. doi: 10.1002/hed.26851. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34472151.
 8. Kindler S, Samietz S, Dickel S, Mksoud M, Kocher T, Lucas C, Seebauer C, Doberschütz P, Holtfreter B, Völzke H, Metelmann HR, Ittermann T. Prevalence and risk factors of potentially malignant disorders of the mucosa in the general population: Mucosa lesions a general health problem? *Ann Anat*. 2021 Sep;237:151724. doi: 10.1016/j.aanat.2021.151724. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33798694.
 9. Klongnoi, B., Sresumatchai, V., Clypuing, H. et al. Histopathological and risk factor analyses of oral potentially malignant disorders and oral cancer in a proactive screening in northeastern Thailand. *BMC Oral Health* 22, 613 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02646-9>
 10. Lee CH, Ko YC, Huang HL, Chao YY, Tsai CC, Shieh TY, Lin LM. The precancer risk of betel quid chewing, tobacco use and alcohol consumption in oral leukoplakia and oral submucous fibrosis in southern Taiwan. *Br J Cancer*. 2017 Feb 10;88(3):366-72. doi: 10.1038/sj.bjc.6600727. PMID: 12569378; PMCID: PMC2747536.
 11. Lorenzo-Pouso AI, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Pérez-Sayáns M, Pérez-Jardón A, Chamorro-Petronacci CM, Blanco-Carrión A, Aguirre-Urizar JM. Critical update, systematic review, and meta-analysis of oral erythroplakia as an oral potentially malignant disorder. *J Oral Pathol Med*. 2022 Aug;51(7):585-593. doi: 10.1111/jop.13304. Epub 2022 May 12. PMID: 35488780; PMCID: PMC9545979.
 12. Lorini L, Bescós Atín C, Thavaraj S, Müller-Richter U, Alberola Ferranti M, Pamias Romero J, Sáez Barba M, de Pablo García-Cuenca A, Braña García I, Bossi P, Nuciforo P, Simonetti S. Overview of Oral Potentially Malignant Disorders: From Risk Factors to Specific Therapies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jul 23;13(15):3696. doi: 10.3390/cancers13153696. PMID: 34359597; PMCID: PMC8345150.
 13. Maia HC, Pinto NA, Pereira Jdos S, de Medeiros AM, da Silveira ÉJ, Miguel MC. Potentially malignant oral lesions: clinicopathological correlations. *Einstein (Sao Paulo)*. 2018 Jan-Mar;14(1):35-40. doi: 10.1590/S1679-45082016AO3578. PMID: 27074232; PMCID: PMC4872915.
 14. 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(7):633-640
 15. MN Shiu1, THH Chen1, SH Chang1 and LJ Hahn2 Risk factors for leukoplakia and malignant transformation to oral carcinoma: a leukoplakia cohort in Taiwan *British Journal of Cancer* (2020) 82(11), 1871–1874 © 2000 Cancer Research Campaign DOI: 10.1054/ bjoc.2000.1208
 16. Mustafa MB, Hassan MO, Alhussein A, Mamoun E, El Sheikh M, Suleiman AM. Oral leukoplakia in the Sudan: clinicopathological features and risk factors. *Int Dent J*. 2019 Dec;69(6):428-435. doi: 10.1111/idj.12509. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31407319; PMCID: PMC9379077.
 17. Ray JG, Chatterjee R, Chaudhuri K. Oral submucous fibrosis: A global challenge. Rising incidence, risk factors, management, and research priorities. *Periodontol* 2000. 2019 Jun;80(1):200-212. doi: 10.1111/prd.12277. PMID: 31090137.
 18. Roza ALOC, Kowalski LP, William WN Jr, de Castro G Jr, Chaves ALF, Araújo ALD, Ribeiro ACP, Brandão TB, Lopes MA, Vargas PA, Santos-Silva AR; Latin American Cooperative Oncology Group–Brazilian Group of Head and Neck Cancer. Oral leukoplakia and erythroplakia in young patients: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021 Jan;131(1):73-84. doi: 10.1016/j.oooo.2020.09.002. Epub 2020 Sep 14. PMID: 33187936.
 19. Shen YW, Shih YH, Fuh LJ, Shieh TM. Oral Submucous Fibrosis: A Review on Biomarkers, Pathogenic Mechanisms, and Treatments. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep 30;21(19):7231. doi: 10.3390/ijms21197231. PMID: 33008091; PMCID: PMC7582467.
 20. Thomas G, Hashibe M, Jacob BJ, Ramadas K, Mathew B, Sankaranarayanan R, Zhang ZF. Risk factors for multiple oral premalignant lesions. *Int J Cancer*. 2003 Nov 1;107(2):285-91. doi: 10.1002/ijc.11383. PMID: 12949809.