



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Igiene Dentale

**Dispositivi per la diagnosi non invasiva del
carcinoma orale: stato dell'arte e
prospettive future**

Relatore: Chiar.mo

Prof. ANDREA SANTARELLI

Tesi di Laurea di:

MICHELE ESPOSTO

Correlatore: Chiar.mo

Prof. MARCO MASCITTI

A.A. 2021/2022

*Al mio relatore, il Prof. Santarelli, e al mio correlatore, il Prof. Mascitti,
che hanno reso possibile la realizzazione di questo elaborato, seguendomi passo
dopo passo.*

*Ai miei amici, Alessandro e Deborah, che mi hanno accompagnato in questo
percorso.*

*E, infine, ai miei genitori, mia fonte di ispirazione e, senza i quali, tutto questo
non sarebbe stato possibile.*

CAPITOLO 1: IL CARCINOMA ORALE	5
1.1 Epidemiologia	5
1.2 Fattori di rischio	8
1.2.1. <i>Tabacco</i>	8
1.2.2. <i>Alcol</i>	10
1.2.3. <i>Agenti infettivi</i>	10
1.2.4. <i>Radiazioni ultraviolette</i>	12
1.2.5. <i>Alimentazione</i>	12
1.2.6. <i>Igiene orale</i>	13
1.2.7. <i>Traumatismi cronici</i>	13
1.2.8. <i>Immunodepressione</i>	14
1.2.9. <i>Fattori genetici</i>	14
1.2.10. <i>Disordini potenzialmente maligni</i>	15
1.3 Caratteristiche cliniche	17
1.4 Diagnosi.....	18
1.5 Stadiazione	21
1.5.1. <i>Classificazione istopatologica del tumore primario p(T)</i>	23
1.5.2 <i>Classificazione istopatologica delle metastasi linfonodali (pN)</i>	24
1.5.3. <i>Classificazione delle metastasi a distanza (M)</i>	25
1.6 Terapia.....	25
CAPITOLO 2: DISPOSITIVI OTTICI PER LA DIAGNOSI DEL CARCINOMA ORALE	27
2.1 Limiti attuali e nuove prospettive nella diagnosi del carcinoma orale.....	27
2.2 ViziLite®	28
2.3 VELscope®	34
2.4 Identafi®	41
2.5 GOCCLES®	45
2.6 OralID®.....	47
2.7 Microlux/DL™.....	48
CAPITOLO 3: CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE	51
BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA	53

CAPITOLO 1: IL CARCINOMA ORALE

1.1 Epidemiologia

Il carcinoma squamocellulare orale (OSCC) è una forma di tumore maligno assai diffuso, a differenza di quello che si può pensare (Figura 1). Infatti, rappresenta l'undicesima forma di cancro più comune nel mondo e si pone all'ottavo e al terzo posto per incidenza rispettivamente nei Paesi sviluppati e in quelli in via di sviluppo (National Cancer Institute, 2021). Inoltre, è il tumore maligno più frequente del distretto testa-collo e, in particolare, del cavo orale, costituendo oltre il 90% dei tumori maligni di questa zona anatomica (Lingen et al., 2001; Petersen et al., 2005).

Da sempre, questo tipo di malattia è considerata a maggior interessamento maschile ma, negli ultimi dieci anni, il rapporto tra maschi e femmine si è modificato, passando dal precedente 3:1 al 2:1 attuale. Prevalentemente colpisce soggetti di età che varia tra i cinquanta e i sessant'anni (El-Naggar, A.K., 2017; Mao et al., 2004), in particolare nell'intervallo 55-64 anni. Nonostante ciò, in questi anni, l'incidenza dei casi diagnosticati al di sotto dei 45 anni sembra essere aumentata fino a raggiungere il 6,5% sia negli USA che in Europa (Gillison, M.L., 2007; Mathers et al., 2002), perciò occorre prestare attenzione a tutte le varie manovre di prevenzione alla malattia sin da giovani.

Dal punto di vista epidemiologico, occorre considerare con particolare attenzione alcune regioni geografiche più di altre, come nel caso dell'America Latina (Brasile ed Uruguay), dei Caraibi (Porto Rico) e della Papua Nuova Guinea, a causa del diffuso consumo, in esse, di foglie di betel, una pianta appartenente alla famiglia delle Piperacee, insieme alla masticazione del tabacco e della noce di Areca, che

aumentano di gran lunga la probabilità di sviluppo di carcinomi squamocellulari orali di tipo verrucoso (El-Naggar, A.K., 2017).

Il tasso di incidenza, calcolato nel quadriennio 2015-2019 ed aggiustato per età, è pari all'11,5% per 100.000 abitanti per anno, rispettivamente del 17,4 per gli uomini e del 6,4 per le donne. Nella popolazione maschile, il tasso di incidenza più elevato si registra nelle popolazioni bianche non ispaniche, negli Indiani d'America e fra i nativi dell'Alaska, seguiti dagli Afroamericani, dagli Asiatici non ispanici e dagli Ispanici. Anche nel genere femminile, le più colpite sono le donne bianche non ispaniche, seguite dalle Asiatiche, dalle Indiane di America e native dell'Alaska e dalle Afroamericane ed infine dalle Ispaniche (National Cancer Institute, 2021).

In Italia, l'incidenza media è di 8,44 nuovi casi all'anno ogni 100.000 abitanti tra gli uomini e 2,22 tra le donne. Tassi di incidenza più elevati si registrano nelle regioni settentrionali, dove si stimano 12,1 nuovi casi ogni 100.000 abitanti per anno, rispetto a quelle centro-meridionali ed insulari. Nelle aree industrializzate, nelle valli alpine e soprattutto nelle regioni del Nord-Est d'Italia, il carcinoma orale risulta ancor più diffuso, raggiungendo valori di incidenza di 14 nuovi casi ogni 100.000 abitanti di sesso maschile. Recentemente si è osservato un aumento dell'incidenza in soggetti di genere femminile con importante riduzione del rapporto maschi/femmine, sceso da 6:1 nel 1986, a 3:1 alla fine degli anni '90, fino a divenire attualmente pari a 2:1 (Lo Muzio et al., 2014).

Nel mondo il tasso di mortalità più elevato si registra nella popolazione maschile, specie negli Afroamericani, rispetto a quella femminile dove non si

stimano sensibili differenze di mortalità in base alla razza, ad eccezione delle donne ispaniche che mostrano un tasso di mortalità inferiore. Negli USA, in Thailandia ed in India è stato registrato un tasso crescente di mortalità sin dagli inizi degli anni '90, mentre nella maggioranza dei paesi Europei la mortalità per tumore del cavo orale negli uomini ha avuto un sensibile aumento fra gli anni '50 e la fine degli anni '80. In particolare, in Germania ed in Ungheria è stato registrato un aumento di quattro volte del tasso di mortalità, mentre in Polonia, in Romania ed in Spagna è addirittura raddoppiato (National Cancer Institute, 2021).

In Italia, la mortalità è di circa 3.000 individui l'anno (Berrino F., 2003), molto più alta e stabile rispetto agli altri paesi europei e alle altre tipologie di tumori maligni.

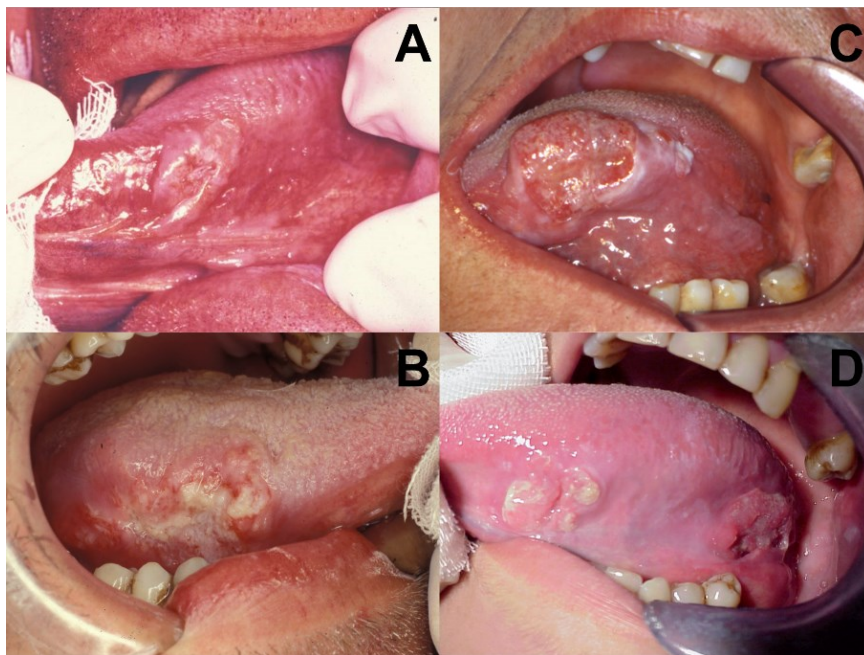


Figura 1 Immagini cliniche esemplificative di carcinoma squamocellulare orale a livello della mucosa linguale.

1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio per eccellenza nell'insorgenza del carcinoma squamocellulare orale, come per le altre tipologie di carcinomi, sono il fumo di tabacco e il consumo di alcol. Circa l'80% dei casi di questa malattia sono dovuti a tali agenti che, con meccanismi del tutto particolari, riescono a rendere la mucosa orale più sensibile ai loro effetti dannosi (Gillison M.L., 2007). La loro eliminazione comporterebbe addirittura una riduzione del 60.8% dei tassi di incidenza (Warnakulasuriya et al., 2005).

Oltre, però, a questi due fattori di rischio capostipiti, ne esistono altri che possono favorire lo scatenarsi dei fenomeni di cancerogenesi, tra cui si possono annoverare: agenti infettivi, fattori nutrizionali, condizioni di scarsa igiene orale, traumatismi orali cronici, radiazioni ultraviolette, stati di immunodepressione, fattori genetici e i disordini potenzialmente maligni.

1.2.1. Tabacco

Attraverso la combustione del tabacco, che si ha durante l'atto di fumare una sigaretta o un sigaro, avviene la liberazione di oltre 3.000 composti chimici che penetrano nella mucosa orale, evento facilitato dall'alta temperatura. Questo continuo sottoporre il cavo orale a sostanze del genere può provocare, per l'appunto, l'insorgenza del carcinoma orale e, soprattutto, far salire la percentuale di soggetti affetti da carcinoma che sono o erano fumatori (stimata circa all'80%) (Neville et al., 2002). Coloro che fumano più di 20 sigarette al giorno avranno un rischio due volte aumentato di sviluppare il carcinoma orale rispetto a chi ne fuma meno o non

ne fuma nessuna (Moreno-Lopez et al., 2000). Questo per sottolineare come l'associazione fumo di tabacco-insorgenza della malattia sia fortemente dose-dipendente. La vera azione cancerogena del tabacco è data dall'effetto mutageno di tutte le sostanze che vengono liberate nell'ambiente orale. Le più dannose e conosciute sono gli idrocarburi aromatici policiclici, le nitrosammine tabacco-specifiche, le amine aromatiche, le aldeidi, i composti fenolici, gli idrocarburi volatili, i composti organici, i metalli ed i radioisotopi.

Rispetto al tabacco fumato, quello non fumato risulta avere un'azione cancerogena inferiore rispetto al primo, in particolar modo a livello della zona della mucosa orale a diretto contatto con esso durante la sua masticazione. Questa pratica è molto diffusa in particolari zone del mondo, come in alcune regioni indiane e nel Sud-Est asiatico, dove il tabacco viene masticato insieme alle noci di areca, alla calce sciolta, al lime e ad altre spezie, il tutto avvolto in una foglia di betel. Tutto questo non può che portare danni alla mucosa orale e, nello specifico, è molto alta in queste aree geografiche la comparsa di una degenerazione della mucosa orale nota come fibrosi orale sottomucosa, riconosciuta come un disordine potenzialmente maligno ad alto tasso di trasformazione neoplastica (Wang et al., 2018; Neville B.W., 2016).

Nei soggetti che smettono di fumare, il rischio di sviluppare il cancro orale diminuisce nel tempo; infatti, a circa dieci anni dalla cessazione del fumo l'incidenza del cancro orale si avvicina a quella di individui che non hanno mai fumato.

1.2.2. Alcol

Il ruolo svolto dal consumo di alcol nella cancerogenesi orale sembra essere sinergico a quello del tabacco e la sua azione cancerogena è correlata a meccanismi indiretti anziché ad un meccanismo mutageno diretto come nel caso del tabacco stesso. Infatti, disciogliendo il biofilm salivare, riducendo la coesione cellulare e aumentando la permeabilità della mucosa orale, l'alcol potrebbe fungere da solvente per altre sostanze cancerogene (in questo caso, quelle liberate dal tabacco) (Boffetta et al., 2006; Ogden G.R., 2005). Le bevande alcoliche hanno, però, anche un loro potere cancerogeno, dovuto probabilmente al potere cancerogeno dell'acetaldeide, metabolita primario dell'etanolo (Boffetta et al., 2006).

Anche il rischio relativo al consumo di alcol, come quello del fumo, è dose-dipendente, esercitando un rischio moltiplicativo e non aggiuntivo all'insorgenza della patologia. Per fare un esempio, in soggetti sia forti fumatori (più di 20 sigarette al giorno) che forti bevitori (più di 5 dosi di alcol al giorno) il rischio di comparsa del carcinoma è 13 volte maggiore rispetto ai soggetti solo forti bevitori o forti fumatori (Castellsague et al., 2004). Addirittura, questa entità di rischio può essere dalle 50 alle 100 volte maggiore se questi soggetti si mettono a confronto con chi non fa uso né di tabacco né di alcol (Lewin et al., 1998; Castellsague et al., 2004).

1.2.3. Agenti infettivi

Tra i molteplici agenti infettivi che si conoscono, quelli che svolgono maggiormente un ruolo nella degenerazione neoplastica della mucosa orale, ma

ancora non del tutto chiarito, sono i funghi (nello specifico la *Candida* spp., un particolare tipo di lievito) e le particelle virali.

Per quanto riguarda la *Candida*, essa è in grado di produrre, una volta colonizzato il cavo orale approfittando di determinate situazioni quali, ad esempio, un uso esagerato di antibiotici, che va a diminuire drasticamente la quantità di cellule batteriche, venendo meno il meccanismo della competizione tra microrganismi, sostanze potenzialmente cancerogene come la N-nitroso benzilmetilammina a partire da alcuni nitriti presenti nella saliva. Nonostante questo, il ruolo dell'infezione da *Candida* sembra essere più di carattere secondario che primario, rappresentando un colonizzatore di una lesione già esistente. Infatti, coadiuvata da altri cofattori come il fumo di sigaretta e una scarsa igiene orale, può andare a sovrainfettare lesioni leucoplasiche, andando a costituire un indice di trasformazione maligno che si aggira tra il 5% ed il 10% (Debta et al., 2022).

Lo Human Papilloma Virus (HPV) è il parassita che ricopre un ruolo assai importante nella patologia neoplastica genitale; date, però, le somiglianze tra la mucosa genitale e quella orale, nel corso degli anni si è potuto ipotizzare un coinvolgimento di genotipi diversi dello stesso virus nella patogenesi del carcinoma orale, andando a produrre oncogeni che portano alla proliferazione incontrollata delle cellule (Miller et al., 2001; Thompson et al., 2001). Per entrare nello specifico, l'HPV è responsabile, nella maggior parte dei casi, della comparsa del carcinoma tonsillare ed orofaringeo ma, in ogni caso, purché si realizzi l'espressione degli oncogeni virali e quindi si manifesti la patologia, è necessaria la presenza dei classici fattori di rischio, rappresentati maggiormente dal fumo e dall'alcol, senza i

quali l'attività neoplastica del virus in questione verrebbe meno, o comunque i suoi tempi si allungherebbero di molto (Husain et al., 2015).

Un'altra tipologia di virus che potrebbe essere coinvolta nella manifestazione del carcinoma orale è l'Epstein Barr Virus (EBV, la principale causa di insorgenza della mononucleosi), ma ancora non esistono dati univoci in letteratura per poter confermare ciò (Cruz et al., 2000), e l'Herpes Simplex Virus (HSV), che sembrerebbe rappresentare un importante cofattore di rischio per il carcinoma orale, insieme sempre al consumo di alcol e tabacco.

1.2.4. Radiazioni ultraviolette

Si sa che l'esposizione ai raggi solari è un fattore di rischio per l'insorgenza di carcinomi orali, nello specifico quelli del labbro inferiore. Di importanza non indifferente è anche il coinvolgimento della radioterapia diretta alla regione della testa e del collo, che va ad aumentare il rischio di comparsa di un nuovo tumore primario localizzato nel cavo orale, visto che la sua azione va a diminuire l'attività delle cellule del sistema immunitario e a produrre anomalie cromosomiche (Neville B.W., 2016).

1.2.5. Alimentazione

Il consumo quotidiano di frutta e verdura può contribuire a una riduzione del rischio di insorgenza del carcinoma orale, secondo alcuni dati della letteratura. Questo grazie ai micronutrienti contenuti al loro interno (soprattutto vitamina C, E e

carotenoidi) avendo loro un'azione antiossidante. Al contrario, un assiduo consumo di carne rossa e grassi potrebbe costituire un fattore di rischio non indifferente (Kreimer et al., 2006). Nel campo dell'alimentazione, non si può non citare come causa dell'aumento del rischio di carcinomi delle vie aerodigestive superiori la carenza di vitamina B12 o una scarsa assunzione di ferro, visto che comportano l'atrofia dell'epitelio orale che risulterà maggiormente esposto all'azione di agenti irritanti (Garavello et al., 2009; Lucenteforte et al., 2009).

1.2.6. Igiene orale

Stati di scarsa igiene orale, che comportano un'irritazione cronica delle mucose orali, possono favorire lo sviluppo del carcinoma orale ma, dato che essi sono quasi sempre in associazione con altri fattori di rischio come, appunto, il consumo di alcol e il fumo di tabacco, risulta difficile valutare il ruolo indipendente svolto da queste condizioni di igiene orale precaria (Gillison M.L., 2007).

1.2.7. Traumatismi cronici

Un'altra fonte di irritazione cronica delle mucose orali, che rappresenta un fattore di modificazione (facilitatore) dei meccanismi di cancerogenesi orale, sono i traumatismi orali cronici. Essi possono essere dovuti a eventuali restauri dentali incongrui o margini dentali taglienti o la presenza di manufatti protesici non perfettamente aderenti alla mucosa gengivale sottostante (Neville B.W., 2016).

1.2.8. Immunodepressione

Condizioni di deficit immunitari possono predisporre all'insorgenza del carcinoma orale, specialmente in soggetti esposti a riconosciuti fattori di rischio. È stato documentato un aumento della sua insorgenza pari ad 11 volte maggiore dopo trapianto allogenico di midollo osseo (Hasegawa et al., 2005), rene (de Visscher et al., 1997) e fegato (Scheifele et al., 2005). Infine, soggetti affetti da sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) vengono considerati ad aumentato rischio di insorgenza del carcinoma orale, sebbene non vi siano evidenze definitive (Neville B.W., 2016).

1.2.9. Fattori genetici

Nei soggetti con anamnesi familiare positiva per il carcinoma orale è stato dimostrato un rischio aumentato da 2 a 4 volte di sviluppare un carcinoma orale; addirittura, questo dato risulta essere da 4 a 8 volte maggiore in soggetti con parenti precedentemente affetti da carcinoma orale. Tutto questo può essere spiegato considerando la forte influenza esercitata dai comportamenti familiari nell'abitudine individuale al fumo ed nel consumo di alcol, cioè prendendo in considerazione l'azione esercitata da fattori genetici sull'abitudine al fumo e sulla dipendenza da bevande alcoliche (Lo Muzio et al., 2014).

Soggetti con anamnesi familiare positiva per carcinoma squamocellulare ma non esposti a fumo di tabacco ed alcol non presentano un rischio aumentato; mentre, soggetti forti fumatori o bevitori mostrano un rischio estremamente più elevato di

sviluppare una neoplasia del cavo orale rispetto a persone esposte agli stessi fattori di rischio ma con un'anamnesi familiare negativa (Brown et al., 2001).

1.2.10. Disordini potenzialmente maligni

Il termine qui sopra citato è stato suggerito e adottato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel Workshop del 2005, discutendo della definizione e classificazione delle lesioni orali con una certa predisposizione a trasformazione maligna. I disordini potenzialmente maligni (OPMD) sono, quindi, manifestazioni cliniche con rischio elevato di trasformazione maligna sia da mucosa alterata che sana (El-Naggar, A.K., 2017). I principali fattori di rischio per la loro comparsa sono gli stessi del carcinoma orale stesso, ovvero l'alcol e il tabacco nella maggiore, la masticazione della noce di Areca nelle zone geografiche dove è più facile reperirla, squilibri carenziali e metabolici e traumatismi cronici (Warnakulasuriya et al., 2018). Quelli maggiormente diffusi sono, indubbiamente, la leucoplachia, l'eritroplachia e l'eritroleucoplachia, ma non sono gli unici che possono presentarsi nella cavità orale. Se ne possono citare anche altri, infatti, come la fibrosi orale sottomucosa, la discheratosi congenita, la cheratosi da tabacco da masticare, la cheratosi attinica del labbro, la candidosi cronica, il lupus eritematoso discoide e la glossite sifilitica (Warnakulasuriya et al., 2020).

La "leucoplachia" è il disordine potenzialmente maligno più diffuso e precede circa il 46% dei carcinomi orali, prediligendo il genere maschile di oltre 50 anni di età, l'80% dei quali è un fumatore (Liu et al., 2019). La prevalenza mondiale di leucoplachia raggiunge il 2-3%, oscillando fra l'1% e il 4% in Occidente e

raggiungendo tassi decisamente più elevati nel Sud-Est Asiatico (Lee et al., 2006). Il rischio di una sua trasformazione maligna nel cavo orale oscilla tra lo 0% e il 39%, con una media del 4-5% poiché può manifestarsi in varie forme. Questo ultimo dato si può facilmente spiegare, visto che le forme omogenee, che presentano un rischio inferiore, sono molto più frequenti di quelle non omogenee, che presentano un rischio molto più elevato (El-Naggar, A.K., 2017; Pentenero et al., 2022).

L' "eritroplachia", invece, rappresenta un altro tipo di OPMD che si manifesta nel cavo orale come un'area ulcero-erosiva o eritematosa o come forma non omogenea. Presenta un rischio di trasformazione maligna più elevato rispetto alla leucoplachia; infatti molto spesso, durante la diagnosi, sono già presenti dei segni istologici di displasia epiteliale di grado variabile, spesso associabile ad un carcinoma in situ (Speight et al., 2018), ovvero un accumulo di mutazioni geniche riconducibili ad un aumentato rischio di progressione maligna della malattia. Un'altra differenza con la leucoplachia è, però, la sua bassa prevalenza mondiale; infatti, è decisamente inferiore rispetto ad essa (0.02-0.83%).

La leucoplachia verrucosa proliferativa (LVP) rappresenta una forma clinica distinta ed aggressiva di OPMD. Colpisce tipicamente donne anziane e le lesioni si manifestano preferibilmente in mucosa alveolare e nel palato duro. La LVP è caratterizzata da elevata tendenza alla multifocalità, da un alto rischio di recidiva e un rischio di progressione neoplastica con sviluppo di carcinomi verrucosi pari al 70% ed un tasso di mortalità del 30-40% (El-Naggar, A.K., 2017; Iocca et al., 2020).

1.3 Caratteristiche cliniche

Il carcinoma orale può presentarsi in tre forme cliniche diverse, alcune più rare delle altre ma comunque riscontrabili: esofitica, endofitica e ulcerata.

Riguardo alla prima forma citata, essa appare alla vista come un'escrescenza su mucosa sana, associata spesso ad una forma a cavolfiore, solitamente di colore bianco-rosa. La forma endofitica, invece, può presentarsi nella sua variante nodulare o in quella infiltrante. Quella nodulare, come suggerisce il nome, appare come un grosso nodulo di consistenza aumentata al tatto, che nasce sempre su una mucosa apparentemente sana. La variante infiltrante, invece, viene facilmente associata ad alcuni deficit funzionali come l'impossibilità di protrusione della lingua per il coinvolgimento dei muscoli masticatori; si presenta come un indurimento della parte interessata.

L'ultima forma ad oggi conosciuta, ovvero quella ulcerativa, è anche la più frequente da vedere. La sua caratteristica principale è quella di apparire come un'ulcerazione irregolare (di colore rosso acceso) con i bordi di consistenza dura al tatto. In corrispondenza del centro della lesione, ovvero della parte ulcerata, si riesce spesso ad osservare sanguinamento o del materiale fibrotico o necrotico. Alcune volte può capitare che delle lesioni ulcerative si combinino con lesioni vegetanti, dando così vita a delle forme di carcinomi orali erosive superficiali che appaiono come un'area rossa della superficie mucosa con delle aree bianche. Vista la loro grande somiglianza alla vista con l'eritroplachia, per distinguerle e capire a

che cosa siamo davanti occorrerà necessariamente effettuare un esame istologico (Bagan et al., 2010; Barnes, L., 2009).

1.4 Diagnosi

Per evitare incongruenze tra operatori e pazienti, e quindi effettuare una diagnosi sbagliata della malattia, è necessario sottoporre la persona in questione ad un iter diagnostico costituito da vari step, in modo da non tralasciare nessun particolare ed essere il più precisi possibile. Va comunque sottolineato che, questa serie di fasi, porterà il medico a formulare un sospetto diagnostico, e non una diagnosi definitiva e certa, cosa che può essere raggiunta solo tramite esami più approfonditi.

Come prima cosa da fare ci sarà un'accurata anamnesi, che prevede un'indagine sullo stile di vita del nostro paziente, prestando particolare attenzione all'uso di tabacco, alcol, all'indagare sulle sue abitudini di igiene orale e sulla sua storia familiare o personale di carcinomi del distretto testa-collo (Cuffari et al., 2006; Hechler, B., 2020); inoltre, parte integrante di questo primo step sarà l'osservazione e l'individuazione di quanti più possibili segni e sintomi associabili alla presenza di un carcinoma orale che potrebbero essere considerati come un campanello d'allarme e far sospettare la trasformazione di una lesione già esistente (Tilstone, C., 2007; Akintoye et al., 2020). Tra i più diffusi ci sono sicuramente:

- 1) una macchia colorata o una chiazza bianca squamosa persistente che aumenta improvvisamente di dimensione;
- 2) un'ulcera che non regredisce nonostante l'allontanamento di ogni possibile agente traumatizzante;

- 3) un sanguinamento gengivale più o meno diffuso;
- 4) un'improvvisa mobilità dentale specie in assenza di storia di malattia parodontale;
- 5) la mancata guarigione di un alveolo post estrattivo;
- 6) la perdita di ritenzione di un manufatto protesico;
- 7) le alterazioni della sensibilità quali ipoestesi o parestesie orali;
- 8) un serramento o un dolore nell'apertura della bocca;
- 9) una progressiva asimmetria facciale;
- 10) difficoltà di deglutizione e di linguaggio.

Un altro step da seguire per effettuare la corretta diagnosi di carcinoma orale è l'esame clinico, visto che consentirà al medico di valutare le caratteristiche macroscopiche e il sito della lesione. In questa fase andranno valutati il colore, la consistenza, l'aspetto, lo stato dei bordi e l'infiltrazione in profondità della lesione presa in esame. Grossomodo, la presentazione clinica di queste lesioni è variabile, con cambiamenti di aspetto della mucosa che può presentare delle macchie o placche bianche e/o rosse o delle placche nodulari, ulcerate o miste. Tutte queste informazioni, unite all'anamnesi e ai segni e sintomi riscontrati sul paziente, orienteranno il medico verso una via piuttosto che l'altra per la pianificazione di esami di livello successivo (Tilstone, C., 2007; Akintoye et al., 2020).

Per accertarsi del sospetto diagnostico fino a qui ottenuto, occorrerà effettuare una diagnosi istopatologica. Al giorno d'oggi, il Gold Standard in questi casi è l'esame bioptico, ovvero il prelievo del tessuto della lesione per valutare le sue caratteristiche microscopiche. Esistono due tipi di biopsia: l'incisionale e l'escissionale. La prima viene eseguita per lesioni di grandi dimensioni (>1cm) e

consiste nel prelievo di uno o più frammenti di esse, a seconda se si presentano in forma omogenea o disomogenea. Nel primo caso parleremo di biopsia incisionale semplice, mentre nel secondo caso staremo effettuando una mappatura, biopsiando le aree cliniche più sospette.

La biopsia escissionale viene invece eseguita su quelle lesioni con dimensioni ridotte (<1cm) e, dopo la sua esecuzione, avverrà l'asportazione completa di esse. I campioni biopsici verranno poi riposti in formalina al 10%, conservati a temperatura ambiente e consegnati in laboratorio entro 24 ore, allegando una dettagliata scheda relativa ai dati anamnestici del paziente, alle caratteristiche macroscopiche della lesione ed ai risultati di altre indagini diagnostiche pertinenti.

L'ultima procedura da attuare per consegnare al paziente in questione una diagnosi quanto più corretta e precisa possibile è l'esecuzione di un esame clinico palpatorio, o di esami strumentali certamente più specifici come un'ecografia, una tomografia computerizzata o una risonanza magnetica, per determinare l'estensione locale del carcinoma e dell'eventuale sua diffusione regionale ed a distanza. Molteplici sono i fattori che partecipano nell'influenzare questa infiltrazione linfonodale, tra i quali non si può non citare la sede primaria della neoplasia, la profondità d'invasione e la struttura anatomica dell'organo interessato, nonché la sua rete linfatica e l'istotipo tumorale. Essa avviene tramite il passaggio di emboli dal tumore primitivo attraverso i vasi linfatici, tra cui quelli più coinvolti sono quelli dei livelli linfonodali sottomandibolari e sottomentali. La presenza di metastasi a distanza viene accertata mediante tecniche di imaging (come, ad esempio, l'ecografia epatica, la radiografia del torace, la tomografia computerizzata, la risonanza magnetica e la scintigrafia ossea). Il loro riscontro nel carcinoma orale è considerato

un evento raro e la sede maggiormente interessata è il polmone, seguita da fegato, ossa e cervello (Arya et al., 2012).

Alla palpazione, gli eventuali linfonodi coinvolti risultano in genere induriti, ingrossati e, in caso di diffusione extracapsulare, fissi sui piani sottostanti. Questo tipo di diffusione per via linfatica è molto frequente e precoce nei pazienti con carcinoma orale, specie per le neoplasie della lingua, essendo essa una fonte di irrorazione e innervazione tra la più importanti del corpo umano. La presenza dell'infiltrazione linfonodale rappresenta un fattore di rischio estremamente rilevante per la diminuzione dell'aspettativa di vita dei pazienti in cui si manifesta: la loro percentuale di sopravvivenza a breve termine potrebbe ridursi addirittura del 50% (Akintoye et al., 2020).

1.5 Stadiazione

La stadiazione è un modo accurato per descrivere quanto un tumore è grande e quanto si è esteso rispetto alla sua sede originale. Quindi questa metodica di classificazione definisce in quale fase del processo di maturazione si trova il tumore e, quindi, rappresenta un aspetto molto importante della diagnosi, visto che dalle caratteristiche che descrive dipende poi la prognosi della malattia e il tipo di trattamento da adottare.

Nello specifico, la stadiazione permette di valutare: l'estensione massima del tumore primitivo (T); l'interessamento dei linfonodi regionali (N) e la presenza di metastasi a distanza (M). Inoltre, esistono due tipi di classificazione che si

riferiscono ai tumori in questione: quella clinica (cTNM), che viene ottenuta solo grazie ai dati ricavati dall'esame obiettivo, e quella patologica (pTNM), che si determina dopo l'esecuzione di terapia chirurgica a scopo curativo. In riferimento a quest'ultima classificazione, l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) ha introdotto dei nuovi parametri da includere in essa, da aggiungere poi a quelli già conosciuti e applicati finora: il DOI (Depth of Invasion) e l'ENE (Extranodal Extension). Lo spessore d'infiltrazione (DOI) si riferisce all'infiltrazione neoplastica del tumore misurata indipendentemente dalla sua componente macroscopica. Viene determinato a partire dalla membrana basale della mucosa sana che si trova vicino al tumore, percorrendo poi una linea che arriva fino al punto di massima infiltrazione. Questo parametro si calcola su un campione chirurgico e, se ci si trova di fronte ad un dubbio, si attribuisce un valore di spessore minimo per evitare diagnosi più gravi della realtà. Per questo nuovo parametro sono state attribuite tre categorie di rischio: neoplasie poco invasive ($\text{DOI} \leq 5 \text{ mm}$), moderatamente invasive ($5 \text{ mm} < \text{DOI} \leq 10 \text{ mm}$) e altamente invasive ($\text{DOI} > 10 \text{ mm}$).

L'ENE, invece, rappresenta l'estensione del tumore metastatico attraverso il connettivo circostante. Si può distinguere in: ENE n (assente), ENE mi (microscopico; $\leq 2 \text{ mm}$) e ENE ma (macroscopico; estensione extranodale macroscopicamente visibile o estensione microscopica $> 2 \text{ mm}$). Per ottenere e misurare questi valori occorrerà necessariamente munirsi di un campione istologico e solamente l'ENE macroscopico risulta stadiante, vista la mancata capacità delle tecniche di imaging di definirlo accuratamente. Infine, la nuova classificazione sopracitata raccomanda la valutazione del Worst Pattern of Invasion-5 (WPOI-5)

per definire meglio l'estensione e la gravità del tumore stesso. Esso va ad indicare la presenza di piccoli nidi e cellule singole e l'invasione perineurale e linfovaskolare extra-tumorale con nervo intrappolato. In altre parole, valuta la presenza di eventuali satelliti tumorali ad una distanza \geq di 1 mm dal fronte infiltrativo del tumore. Nonostante rappresenti un fattore di importanza non indifferente per quello che descrive, attualmente non risulta integrato nella nuova stadiazione pTNM (Amin et al., 2017).

1.5.1. Classificazione istopatologica del tumore primario p(T)

L'uso di questa classificazione, unita al DOI precedentemente descritto, permette di esprimere la dimensione massima del tumore (riferita a lunghezza, larghezza o spessore) in centimetri e lo spessore di infiltrazione in millimetri (Umstadt et al., 2017). Il parametro pT viene così classificato:

- TX: tumore primario non valutabile;
- Tis: carcinoma in situ;
- T1: tumore \leq di 2 cm di dimensioni massime e DOI \leq di 5 mm;
- T2: tumore \leq di 2 cm di dimensioni massime e DOI compreso fra 5 – 10 mm; oppure tumore di diametro massimo compreso fra 2 e 4 cm e DOI \leq di 10 mm;
- T3: tumore $>$ di 4 cm di dimensioni massime oppure qualsiasi tumore con DOI $>$ 10 mm;
- T4a delle labbra (malattia locale moderatamente avanzata): tumore che ha invaso osso corticale mascellare, il nervo alveolare inferiore, il pavimento orale o la cute della faccia (mento o naso);

- T4a del cavo orale (malattia locale moderatamente avanzata): tumore che ha invaso solo le strutture anatomiche adiacenti (osso corticale mascellare, cute della faccia e seno mascellare);
- T4b (malattia locale altamente avanzata): tumore che ha invaso i pilastri pterigoidei, lo spazio masticatorio, la base cranica e/o ingloba l'arteria carotide interna.

Con l'introduzione del DOI, l'infiltrazione della muscolatura estrinseca della lingua non è più criterio di inclusione nello stadio pT4, poiché di difficile valutazione clinica e istopatologica. Inoltre, l'erosione superficiale dell'osso alveolare da parte di un tumore di origine gengivale non è sufficiente per determinare uno stadio pT4.

1.5.2 Classificazione istopatologica delle metastasi linfonodali (pN)

Per valutare il pN, il campionamento della dissezione selettiva del collo deve includere almeno 10 linfonodi, mentre la dissezione linfonodale radicale (livelli I-IV) e la radicale modificata (livelli I-V) devono comprenderne almeno 15. Il parametro pN viene così classificato:

- NX: linfonodi regionali non valutabili;
- N0: assenza di metastasi linfonodali regionali;
- N1: metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale, con dimensione massima \leq di 3 cm ed ENE (-);
- N2a: metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale o controlaterale con dimensione massima \leq di 3 cm e ENE (+); oppure metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale con dimensione massima compresa fra 3 e 6 cm ed ENE (-);

- N2b: metastasi in multipli linfonodi ipsilaterali, tutti con dimensione massima \leq di 6 cm ed ENE (-);
- N2c: metastasi in linfonodi bilaterali e/o controlaterali, tutti con dimensione massima \leq di 6 cm ed ENE (-);
- N3a: metastasi in un linfonodo con dimensione massima $>$ di 6 cm ed ENE (-);
- N3b: metastasi in un singolo linfonodo ipsilaterale con dimensioni massime $>$ di 3 cm ed ENE (+); oppure multiple metastasi ipsilaterali, controlaterali e/o bilaterali con ENE (+).

1.5.3. Classificazione delle metastasi a distanza (M)

Con una radiografia del torace ed una epatica, in assenza di sintomi, si ottiene l'ultima classificazione di riferimento per i tumori del cavo orale. Essa, semplicemente, prevede la presenza (M1) o l'assenza (M0) di metastasi a distanza.

1.6 Terapia

Per quanto riguarda la cura e la terapia del carcinoma orale, la tecnica maggiormente utilizzata è l'asportazione chirurgica di esso e dei linfonodi circostanti. Facendo riferimento al sottoparagrafo 1.4 (Diagnosi), la stessa biopsia escissionale, quella effettuata su masse di dimensioni limitate, può rappresentare una forma di asportazione chirurgica e quindi di terapia efficace, sempre che non siano stati invasi i linfonodi circostanti. Qualora l'asportazione risulti molto ampia, si procede a ricostruzioni sofisticate con autotrapianti di pelle, osso e/o muscolo. A

questa fase dovrebbe sempre seguire una rieducazione alla fonazione ed alla deglutizione coordinata dagli specialisti del settore.

Come terapie che vengono effettuate dopo l'asportazione chirurgica dei tumori localmente avanzati, per massimizzarne l'efficacia, ci sono la radioterapia e la chemioterapia, che non vengono invece svolte in alternativa alla chirurgia. Solo in casi selezionati e di limitate dimensioni, si può considerare anche la brachiterapia, un tipo particolare di radioterapia, che prevede l'impianto di piccoli "semi" radioattivi posizionati a livello del tumore, che agiscono, quindi, localmente (Locati, L., 2018).

CAPITOLO 2: DISPOSITIVI OTTICI PER LA DIAGNOSI DEL CARCINOMA ORALE

2.1 Limiti attuali e nuove prospettive nella diagnosi del carcinoma orale

Il primo step dell'iter diagnostico per l'identificazione dell'OSCC e degli OPMD nei pazienti con una lesione della mucosa orale clinicamente sospetta è quello di condurre un'anamnesi accurata, seguita da un esame orale convenzionale che includa un esame approfondito della testa e del collo, una valutazione della mucosa mediante ispezione visiva sotto luce a incandescenza o illuminazione alogena disponibile sulla poltrona odontoiatrica e, infine, una fase di palpazione. Alcune caratteristiche che si possono riscontrare dopo aver effettuato l'esame clinico, indicative della possibile presenza di un OSCC o di OPMD, riguardano l'aspetto non omogeneo della mucosa, la quale può mostrare cambiamenti della struttura superficiale come nel caso di lesioni leggermente rilevate o di ulcerazioni che non vanno incontro a guarigione o, in altri casi ancora, cambiamenti di colore. La lesione sospetta viene quindi sottoposta ad esame istologico tramite biopsia, incisionale o escissionale a seconda delle sue dimensioni, rappresentando il Gold Standard per la diagnosi definitiva di OSCC oppure di OPMD. Tuttavia, questo iter diagnostico presenta dei limiti legati al fatto che i risultati dell'esame convenzionale sono soggettivi e dipendono dall'esperienza e dalla competenza del medico. Inoltre, la biopsia, oltre ad essere una metodica invasiva che può portare a morbidità, può non riuscire a campionare adeguatamente il tessuto alterato in caso di biopsie incisionali su lesioni estese. Sebbene siano stati sviluppati diversi ausili all'esame

orale convenzionale, c'è attualmente uno scarso consenso in letteratura su quali siano i metodi più affidabili.

Una recente revisione sistematica della letteratura ha stimato l'efficienza diagnostica dell'esame orale convenzionale, mostrando una sensibilità del 71% e una specificità dell'85%, con una percentuale di falsi positivi e falsi negativi rispettivamente del 15% e del 29%. L'accuratezza diagnostica dell'esame orale convenzionale nell'individuare solamente i casi di OSCC si attesta attorno all'88% di sensibilità e all'81% di specificità, con una percentuale di falsi positivi e falsi negativi rispettivamente del 19% e del 12%. Tuttavia, va sottolineato che, a causa della natura multifocale delle lesioni orali potenzialmente maligne, l'analisi istopatologica delle biopsie può non fornire informazioni accurate sullo stato della lesione, rendendo necessario prestare attenzione all'esame delle stime di sensibilità e specificità dell'esame convenzionale rispetto alla biopsia, incisionale o escissionale che sia (Essat et al., 2022).

In caso di OSCC, la possibilità di condurre una diagnosi precoce è fondamentale per ridurre i tassi di mortalità e morbilità legati a questa patologia. Pertanto, alla luce delle limitazioni intrinseche all'esame orale convenzionale, negli ultimi anni sono stati sviluppati e commercializzati diversi dispositivi ottici per la diagnosi del carcinoma orale, capaci di sfruttare le proprietà ottiche dei tessuti e di favorire la diagnosi degli OPMD e dell'OSCC.

2.2 ViziLite®

ViziLite® (Zila Pharmaceuticals, Phoenix, AZ, Stati Uniti) è un dispositivo di rilevamento basato sulla chemiluminescenza progettato per facilitare

l'identificazione precoce delle lesioni potenzialmente maligne del cavo orale e del carcinoma squamocellulare del cavo orale (Figura 2). Nel 2002 ViziLite® è diventato il primo dispositivo approvato dalla FDA (Food and Drug Administration) per questo scopo (Oh and Laskin, 2007). Lo strumento in questione è costituito da una capsula monouso, formata da un guscio esterno di plastica flessibile, contenente acido acetilsalicilico, e una fiala interna di vetro contenente perossido di idrogeno. Per attivarla, la capsula viene piegata in modo da rompere la fiala di vetro interna, innescando la reazione delle sostanze chimiche contenute nei due scomparti. A seguito di questa reazione, viene prodotta una luce bianco-bluastro (430–580 nm), della durata di circa 10 minuti (Liu et al., 2016). Una versione modificata del ViziLite® (ViziLite® PLUS) è stata successivamente sviluppata; essa consiste in una combinazione di chemiluminescenza e sistema di marcatura tramite il blu di toluidina (TB), un colorante acidofilo che colora selettivamente le sostanze acide come il DNA. Inoltre, per favorire l'impiego clinico di questo dispositivo, sono stati sviluppati degli occhiali accessori, per consentire una migliore individuazione della luce chemiluminescente (Sambandham et al., 2013). Il protocollo d'uso clinico prevede un risciacquo di 1 minuto con una soluzione di acido acetico all'1% al fine di disidratare i tessuti orali, seguito dall'esposizione alla luce di lunghezza d'onda di 430–580 nm. Le cellule epiteliali alterate, a causa del più alto rapporto nucleo/citoplasma, riflettono la luce, permettendo di evidenziare la comparsa di una lesione “biancastra”; al contrario, le cellule normali appaiono blu (Nagi et al., 2016). I primi studi su ViziLite®, pubblicati tra il 2004 e il 2007, sono stati condotti su soggetti con diverse condizioni cliniche, che vanno dalla mucosa orale in condizioni normali al carcinoma orale squamocellulare già

diagnosticato, con l'obiettivo di analizzare l'utilità diagnostica delle strategie basate sulla chemiluminescenza (Tabella 1). Nel primo studio riportato, ViziLite® ha identificato una lesione subclinica, mettendo in risalto la sua utilità nell'identificazione di anomalie epiteliali nascoste (Huber et al., 2004). In una piccola coorte di pazienti con lesioni orali, ViziLite® è sembrato essere uno strumento diagnostico migliore rispetto al trattamento con blu di toluidina nel rilevamento del carcinoma orale squamocellulare e delle lesioni orali potenzialmente maligne (Ram e Siar, 2005). Un altro studio ha evidenziato la capacità di ViziLite® di mettere meglio in risalto le lesioni orali rispetto alla luce ad incandescenza, con l'obiettivo di migliorare l'identificazione delle lesioni che potrebbero essere sottoposte a biopsia (Epstein et al., 2006). Sfortunatamente, questi risultati non sono stati confermati da altri Autori, i quali non hanno dimostrato un miglioramento significativo nell'identificazione e nella valutazione delle lesioni orali (Farah e McCullough, 2007; Oh e Laskin, 2007). È interessante notare come una revisione sistematica della letteratura con metanalisi abbia confrontato l'efficacia nella rilevazione delle lesioni precancerose e delle alterazioni neoplastiche precoci tra dispositivi ad autofluorescenza (principalmente VELscope®) e quelli a chemiluminescenza (principalmente ViziLite®) e all'esame clinico, sottolineando la maggiore efficienza dei primi rispetto ai secondi. Nonostante ciò, a conclusione della revisione viene sempre messa in risalto l'importanza della biopsia per la conferma diagnostica definitiva del carcinoma orale, di quello orofaringeo e delle lesioni precancerose (Buenahora et al., 2021). Anche uno studio trasversale ha confrontato ViziLite® e VELscope® per valutare la loro utilità clinica nella diagnosi delle lesioni orali, ma gli Autori non hanno

dimostrato alcuna superiorità clinica netta rispetto all'esame orale convenzionale (Mehrotra et al., 2010).

Per questo motivo è stata sviluppata una nuova versione di questo dispositivo (ViziLite®PLUS), con l'obiettivo di migliorare il potere diagnostico del sistema di marcatura al blu di toluidina. I primi risultati sono stati incoraggianti, mostrando che l'aggiunta del colorante ha ridotto il numero di casi di falsi positivi lasciando invariato quello dei falsi negativi (Epstein et al., 2008). Inoltre, l'uso integrato del colorante acidofilo può incrementare la specificità di ViziLite®, permettendo di identificare con più accuratezza i diversi tipi di lesioni potenzialmente maligne. Infatti, si è visto che l'impiego del solo colorante acidofilo riesce a rilevare preferenzialmente le leucoplachie non riuscendo a individuare le eritroplachie o le eritroleucoplachie (Rashid e Warnakulasuriya, 2015). Al contrario, però, ViziLite®PLUS non sembra essere utile per rilevare neoplasie maligne in pazienti con lesioni chiaramente visibili (Mojsa et al., 2012). In effetti, alcuni autori hanno descritto la migliore accuratezza diagnostica di ViziLite® rispetto alla colorazione con blu di toluidina (Rajmohan et al., 2012; Vashisht et al., 2014), giustificando l'uso combinato di queste due tecniche. I risultati di uno studio clinico hanno suggerito che, sebbene la colorazione con blu di toluidina insieme a ViziLite® abbia ridotto i casi di falsi positivi senza aumentare i falsi negativi, ci sono pochi vantaggi nell'utilizzo di questo dispositivo nel setting di uno studio dentistico comune (Chaudhry et al., 2016).

In conclusione, nonostante ViziLite® faciliti l'identificazione di aree ipercheratosiche e possa aumentare la visibilità delle lesioni a livello della mucosa orale, il principale limite è attualmente l'elevata percentuale di test falsi positivi e

falsi negativi riguardanti l'identificazione di aree displastiche piuttosto che di ipercheratosi (Chhabra et al., 2015).

Tabella 1: Studi pubblicati su ViziLite® per la rilevazione clinica delle lesioni orali

Autore ed anno	Pazienti	Tipo di lesione	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Huber et al., 2004	150	PMD	–	–	–	–
Ram e Siar, 2005	40	PMD, OSCC	100%	14.3%	80%	100%
Epstein et al., 2006	134	PMD	–	–	–	–
Kerr et al., 2006	501	OL	–	–	–	–
Farah e McCollough, 2007	55	OL	100%	0%	18.2%	–
Oh e Laskin, 2007	100	Screening	–	–	–	–
Epstein et al., 2008	84	PMD	100%	55%	37%	100%
Mehrota et al., 2010	102	OL	0%	75.5%	0%	94.8%
Awan et al., 2011b	126	OL	87%	24%	15%	92%
Mojsa et al., 2012	30	PMD	57.6%	37.5%	79.2%	17.6%

Rajmohan et al., 2012	30	PMD, OSCC	85%	100%	100 %	76.9 %
Ujaoney et al., 2012	44	PMD	59%	78%	–	–
Vashisht et al., 2014	60	PMD, OSCC	95.5%	84.6%	91.3 %	91.7 %
Kammerer et al., 2015	44	PMD	100%	30%	26%	100 %
Rashid e Warnakulasuriya, 2015	1.457	PMD, OSCC	88.5%	14%	38.5 %	67.2 %
Chaudhry et al., 2016	100	PMD	84.8%	41.2%	58.3 %	70%
Buenahora et al., 2021	1353	PMD, OL, OSCC	67%	48%	48.8 %	54.8 %

OL, lesioni orali; PMD, disturbi potenzialmente maligni; OSCC, carcinoma orale a cellule squamose; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; Ove possibile, i dati mancanti sono stati ricalcolati

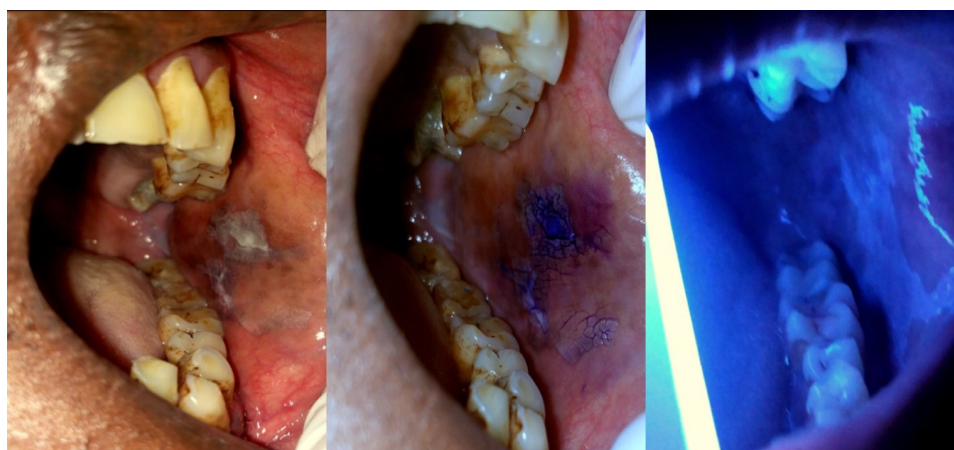


Figura 2 Immagini rappresentative dell'impiego clinico del ViziLite, in cui una lesione della mucosa geniena viene osservata alla luce convenzionale e con il dispositivo ottico (tratto da: Aggarwal et al., 2011).

2.3 VELscope®

VELscope® (LED Medical Diagnostics, White Rock, BC, Canada) è un dispositivo portatile senza ingrandimento per la visualizzazione diretta dell'autofluorescenza della mucosa orale, diventato disponibile in commercio dopo l'approvazione della FDA nel 2006 (Ayoub et al., 2015). Per il suo utilizzo non occorrono particolari misure tecniche, come l'uso della luce soffusa, il pre-risciacquo del cavo orale o sistemi di marcatura delle lesioni (Figura 3). Tutto ciò rende VELscope® più facile da usare. Esso si avvale di una lampada ad arco da 120 W e una serie di filtri e riflettori ottimizzati per la produzione di una luce con lunghezza d'onda di 400–460 nm. La luce emessa raggiunge la mucosa orale ed eccita delle sostanze endogene con la proprietà dell'autofluorescenza, dette fluorofori (Yamamoto et al., 2017). Studi preliminari su piccoli gruppi di pazienti, hanno fornito risultati incoraggianti (Tabella 2). Nel primo studio riportato, 44 pazienti con displasia orale o carcinoma orale squamocellulare confermati istologicamente sono stati valutati sia con l'esame orale convenzionale che con VELscope®. I risultati hanno mostrato che il dispositivo è in grado di differenziare le lesioni potenzialmente maligne dal carcinoma orale con elevati livelli di sensibilità e specificità (Lane et al., 2006). Questi risultati sono stati confermati in un piccolo studio di coorte, in cui l'esame all'autofluorescenza è stato in grado di identificare lesioni subcliniche ad alto rischio di trasformazione neoplastica (Poh et al., 2006). In uno studio condotto su 60 pazienti utilizzando un sistema di grading semiquantitativo per l'autofluorescenza, il VELscope® ha dimostrato una buona sensibilità e una migliore capacità di riconoscere lesioni ad alto rischio rispetto all'esame orale

convenzionale (Jayaprakash et al., 2009). Un altro studio ha valutato 65 soggetti con VELscope® utilizzando un algoritmo specifico basato sul rapporto di fluorescenza rosso-verde. Gli autori hanno scoperto che la luce con lunghezza d'onda pari a 405 nm era in grado di discriminare il tessuto neoplastico dal non neoplastico con elevata sensibilità e specificità (Roblyer et al., 2009).

In uno studio trasversale, 175 pazienti con almeno una lesione clinica sono stati valutati utilizzando VELscope®. Tuttavia, nonostante i buoni risultati, gli autori hanno evidenziato che questo dispositivo potrebbe portare a un rischio significativo di fare una diagnosi non corretta se utilizzato da odontoiatri non specialisti di patologia orale (Paderni et al., 2011). Infatti, negli anni successivi, diversi studi su pazienti con lesioni potenzialmente maligne o con carcinoma orale squamocellulare hanno riportato bassi valori di specificità, evidenziando questo come il limite principale del VELscope® (Awan et al., 2011a; Koch et al., 2011; Scheer et al., 2011). Per questi motivi, altri Autori hanno concluso che il VELscope® da solo non fornisce benefici diagnostici significativi oltre all'esame orale convenzionale nello screening per le lesioni potenzialmente maligne e per il carcinoma orale, anche a causa della variabilità tra osservatori (Farah et al., 2012; McNamara et al., 2012). Questi risultati sono stati anche confermati da uno studio su 200 pazienti, limitando l'utilità dell'autofluorescenza per lo screening del carcinoma (Ganga et al., 2017).

Uno sforzo per superare queste limitazioni è consistito nell'aggiungere l'utilizzo di VELscope® all'esame orale convenzionale. Infatti, come riportato da diversi Autori, la combinazione dei due approcci in pazienti con lesioni orali potrebbe fornire un significativo aumento dell'efficienza diagnostica (Marzouki et al., 2012; Rana et al., 2012; Hanken et al., 2013). Inoltre, per confermare questa tesi, un altro

studio suggerisce di unire l'uso di questo dispositivo con altre tecniche diagnostiche non invasive, come l'analisi quantitativa del DNA combinata alla citologia esfoliativa, la colorazione con blu di toluidina e le sonde fluorescenti (Wang et al., 2022).

Tuttavia, questi risultati devono essere interpretati con cautela a causa dei diversi criteri di inclusione ed esclusione utilizzati per selezionare le coorti di pazienti, che possono influenzare sia la sensibilità che la specificità. Altri studi si sono concentrati sulla combinazione di VELscope® ad altri test diagnostici, con l'obiettivo di scoprire approcci più efficaci per migliorare il rilevamento sia delle lesioni potenzialmente maligne che del carcinoma orale. Ad esempio, gli approcci combinati dell'autofluorescenza tissutale e dei livelli di protoporfirina IX salivare sembrano essere efficaci per distinguere la mucosa normale dalle lesioni ad alto rischio (Kaur e Jacobs, 2015). L'uso dell'analisi quantitativa dell'autofluorescenza è stato sviluppato per risolvere il problema della variabilità tra osservatori. Nuovi metodi come l'analisi discriminante quadratica o il rapporto di luminanza erano promettenti, mostrando una forte concordanza con la diagnosi istopatologica (Huang et al., 2017; Yamamoto et al., 2017). È stato condotto uno studio retrospettivo basato sulla fotografia orale per trovare modelli di distribuzione del colore correlati alle lesioni neoplastiche. L'analisi della fluorescenza ha mostrato differenze nei rapporti rosso-verde delle aree neoplastiche, suggerendo la sua utilità clinica per rilevare la forma di carcinoma precoce (Burian et al., 2017).

L'autofluorescenza tissutale è stata anche utilizzata per studiare gli aspetti biologici della cancerogenesi orale. Nel primo studio in vitro, VELscope® è stato utilizzato per studiare l'autofluorescenza in un modello di cancerogenesi della lingua di ratto.

I risultati hanno mostrato cambiamenti significativi nel pattern dell'autofluorescenza durante la progressione verso la displasia e il carcinoma (Ohnishi et al., 2016). In un altro studio, la tecnica di sequenziamento dell'RNA è stata utilizzata per identificare le differenze molecolari relative ai modelli di autofluorescenza. I risultati sono stati incoraggianti, dimostrando che l'escissione guidata dall'autofluorescenza ha avuto successo nel raggiungere un chiaro "margine molecolare" durante l'asportazione della lesione precancerosa (Farah et al., 2018). Questi risultati hanno confermato quelli precedentemente riportati in letteratura, in cui VELscope® ha dimostrato che le dimensioni effettive di alcune lesioni sono significativamente maggiori di quanto non sembrino clinicamente (Elvers et al., 2015).

Tutti gli studi presi in considerazione per il dispositivo in esame sono di fondamentale importanza per capirne il suo funzionamento e la sua effettiva utilità nel campo della prevenzione precoce delle lesioni orali potenzialmente maligne, ma devono essere presi in considerazione alcuni aspetti tecnici per ottenere dei risultati finali che siano il più attendibili possibile: 1) il tipo di esaminatore (dentista generico o specialista in patologia orale), 2) la diagnosi precedentemente nota di carcinoma orale squamocellulare, 3) la conduzione di una biopsia per ottenere una diagnosi definitiva delle lesioni studiate (Flores dos Santos et al., 2022).

In conclusione, sono state mosse diverse critiche a VELscope®, soprattutto riguardanti il suo utilizzo negli studi dentistici. Le future direzioni di ricerca sono volte a migliorare la specificità di questo dispositivo, consentendo un suo uso clinico più ampio (Bhatia et al., 2013).

Tabella 2: Studi pubblicati su VELscope® per la rilevazione clinica delle lesioni orali

Autore ed anno	Pazienti	Tipo di lesione	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Poh et al., 2006	20	OSCC	95%	–	100%	–
Lane et al., 2006	44	PMD, OSCC	98%	100%	100%	86%
Roblyer et al., 2009	65	OL	95.9%	96.2%	–	–
Jayaprakash et al., 2009	60	OL	72%	50%	76%	46%
Mehrotra et al., 2010	156	OL	50%	38.9%	6.4%	90.3%
Koch et al., 2011	78	PMD, OSCC	94%	16%	45%	77%
Paderni et al., 2011	175	PMD, OSCC	80.7%	97.5%	93.9%	91.3%
Awan et al., 2011^o	126	PMD	84.1%	15.3%	37.8%	61.1%
Scheer et al., 2011	64	OSCC	100%	80.8%	54.5%	100%
Marzouki et al., 2012	85	OL	92%	77%	–	–
McNamara et al., 2012	130	OL	66.7%	6.0%	4.1%	75%
Farah et al., 2012	112	PMD	30%	63%	19%	75%

Rana et al., 2012	123	PMD	100%	74%	16.7%	100%
Hanken et al., 2013	60	PMD	97.9%	33.3%	85.5%	80%
Sawan e Mashlah, 2015	71	OL	100%	74.1%	46.4%	100%
Kaur e Jacobs, 2015	130	OL	67%	62%	29.8%	89%
Jane-Salas et al., 2015	60	OL	40%	80%	62.5%	66.7%
Rashid e Warnakulasuriya, 2015	3577	PMD, OSCC	65%	57.7%	33%	78.1%
Elvers et al., 2015	20	PMD	–	–	–	–
Ayoub et al., 2015	30	Screening	–	–	–	–
Ohnishi et al., 2016	20	OSCC	91%	100%	100%	58.3%
Scheer et al., 2016	41	OSCC	33.3%	88.6%	33.3%	88.6%
Yamamoto et al., 2017	62	PMD, OSCC	85.9%	26.7%	83.3%	30.8%
Ganga et al., 2017	200	OL	76%	66.3%	24.4%	95.1%
Burian et al., 2017	90	OSCC	–	–	–	–
Huang et al., 2017	140	PMD, OSCC	98.3%	77.6%	91.7%	93.8%
Amirchaghmaghi et al., 2018	21	PMD, OSCC	90%	15%	40%	71%
Farah et al., 2018	11	PMD	–	–	–	–

Canjau et al., 2018	18	OL	94.4%	100%	100%	50%
Buenahora et al., 2021	5562	PMD, OL, OSCC	86%	72%	55.5%	74.5%
Wang et al., 2022	54	PMD, OSCC, OL	71.9%	58.3%	66.7%	64.3%
Flores dos Santos et al., 2022	2386	PMD, OL	74%	57%	51.4%	69%

OL, lesioni orali; PMD, disturbi potenzialmente maligni; OSCC, carcinoma orale a cellule squamose; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; Ove possibile, i dati mancanti sono stati ricalcolati.



Figura 3 Immagini rappresentative dell'impiego clinico del VELscope®, in cui una lesione del dorso della mucosa linguale viene osservata alla luce convenzionale e con il dispositivo ottico (tratto da: Cicciù et al., 2019).

2.4 Identafi®

Identafi® (StarDental - DentalEZ, Lancaster, Pennsylvania, Stati Uniti) è un dispositivo con una forma simile a una sonda progettato per lo screening multispettrale delle lesioni potenzialmente maligne del cavo orale, approvato dalla FDA nel 2009 come dispositivo di screening orale (Vigneswaran et al., 2009). Identafi® dispone di tre sorgenti luminose di diversa lunghezza d'onda: bianca, viola (405 nm) e verde ambra (545 nm), che possono essere utilizzate in sequenza nell'esame orale (Figura 4). Mentre la luce bianca permette di visualizzare normalmente la mucosa orale, la luce viola eccita i fluorofori endogeni, consentendo la valutazione dell'autofluorescenza della mucosa, analogamente al VELscope®. La luce verde ambra invece, attraverso la spettroscopia di riflettanza, eccita le molecole di emoglobina nel sangue, con lo scopo di visualizzare il sistema vascolare a livello della zona interessata (Messadi et al., 2014). Uno specchio è attaccato alla sonda per aiutare a visualizzare con più facilità aree difficilmente visibili nella cavità orale.

Il primo studio clinico con Identafi® è stato condotto su 88 pazienti precedentemente trattati per carcinoma orale squamocellulare (Tabella 3). I risultati dello screening, tramite l'uso sequenziale della luce bianca, viola e verde sono stati confrontati tra loro, mostrando benefici limitati per quanto riguarda la riflettanza dei tessuti e l'autofluorescenza nel rilevamento di lesioni ad alto rischio (Sweeny et al., 2011). Nel 2012 è stata riportata una serie di casi di pazienti con lesioni potenzialmente maligne con l'obiettivo di valutare l'efficacia di Identafi® nel rilevarle. Nonostante i risultati non siano chiaramente descritti, questo dispositivo

sembra essere d'aiuto nell'individuare lesioni non altrimenti visibili con l'esame orale convenzionale (Lane et al., 2012).

In uno studio pilota, Identafi[®] è stato utilizzato per valutare il livello di vascolarizzazione delle lesioni precancerose e, successivamente, confrontarlo col grading istologico delle stesse utilizzando un marker vascolare (CD34). I risultati hanno trovato una correlazione tra riflettanza tissutale e valutazione istologica, sia nel carcinoma che nelle lesioni non cancerose (Messadi et al., 2014).

Due studi sull'efficacia di Identafi[®] sono stati condotti sulla popolazione australiana. Nel primo, 342 membri della comunità indigena urbana sono stati sottoposti a screening per lesioni orali mediante spettroscopia di riflettanza e imaging con autofluorescenza. Identafi[®] ha migliorato la visibilità delle lesioni del cavo orale e, tramite il suo utilizzo, è stato possibile individuare nuove lesioni non osservate durante l'esame orale convenzionale, sebbene la prevalenza della pigmentazione orale in questa comunità potrebbe ostacolare l'uso di sistemi di screening dell'autofluorescenza (Lalla et al., 2015). Nel secondo studio, 88 pazienti sono stati valutati con Identafi[®], mostrando una buona specificità, valore predittivo negativo e accuratezza (Lalla et al., 2016).

In uno studio del 2021, dopo aver effettuato lo screening delle lesioni orali potenzialmente maligne con Identafi[®], esse sono state colorate col blu di toluidina per valutare l'efficacia diagnostica dei due diversi metodi. È stato osservato che le luci viola e verde del dispositivo sono più sensibili nel rilevare i casi veri positivi, mentre il colorante acidofilo è sicuramente più specifico nell'escludere i casi veri negativi (Sharma et al., 2021).

Nel complesso, l'uso di Identafi® fornisce al clinico più dati rispetto all'esame orale convenzionale. Sfortunatamente però, l'interpretazione dei risultati richiede un alto livello di esperienza e una certa formazione clinica in patologia orale, suggerendo che il setting per il suo utilizzo dovrebbe essere limitato ai centri clinici di riferimento per le patologie della mucosa orale (Lalla et al., 2016).

Tabella 3: Studi pubblicati su Identafi® per la rilevazione clinica delle lesioni orali

Autore ed anno	Pazienti	Tipo di lesione	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Sweeny et al., 2011	88	PMD	50%	98%	50%	98%
		(bianca)	50%	81%	11%	97%
		(viola)	0%	86%	0%	95%
		(verde)				
Lane et al., 2012	124	PMD	82%	87%	–	–
Messadi et al., 2014	21	OL	–	–	–	–
Lalla et al., 2015	342	Screening	–	–	–	–
Lalla et al., 2016	88	OL	100%	100%	100%	100%
		(bianca)	27.5%	96.3%	61.1%	86.4%
		(viola)	40%	71.7%	22.9%	85.1%
		(verde)				
Sharma et al., 2021	49	PMD	73%	46.2%	57.6%	63.1%
		(viola)	78.4%	15.4%	56.9%	33.3%

(verde) 51.4% 84.6% 82.6% 55%

Blu di

toluidina

OL, lesioni orali; PMD, disturbi potenzialmente maligni; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; Ove possibile, i dati mancanti sono stati ricalcolati

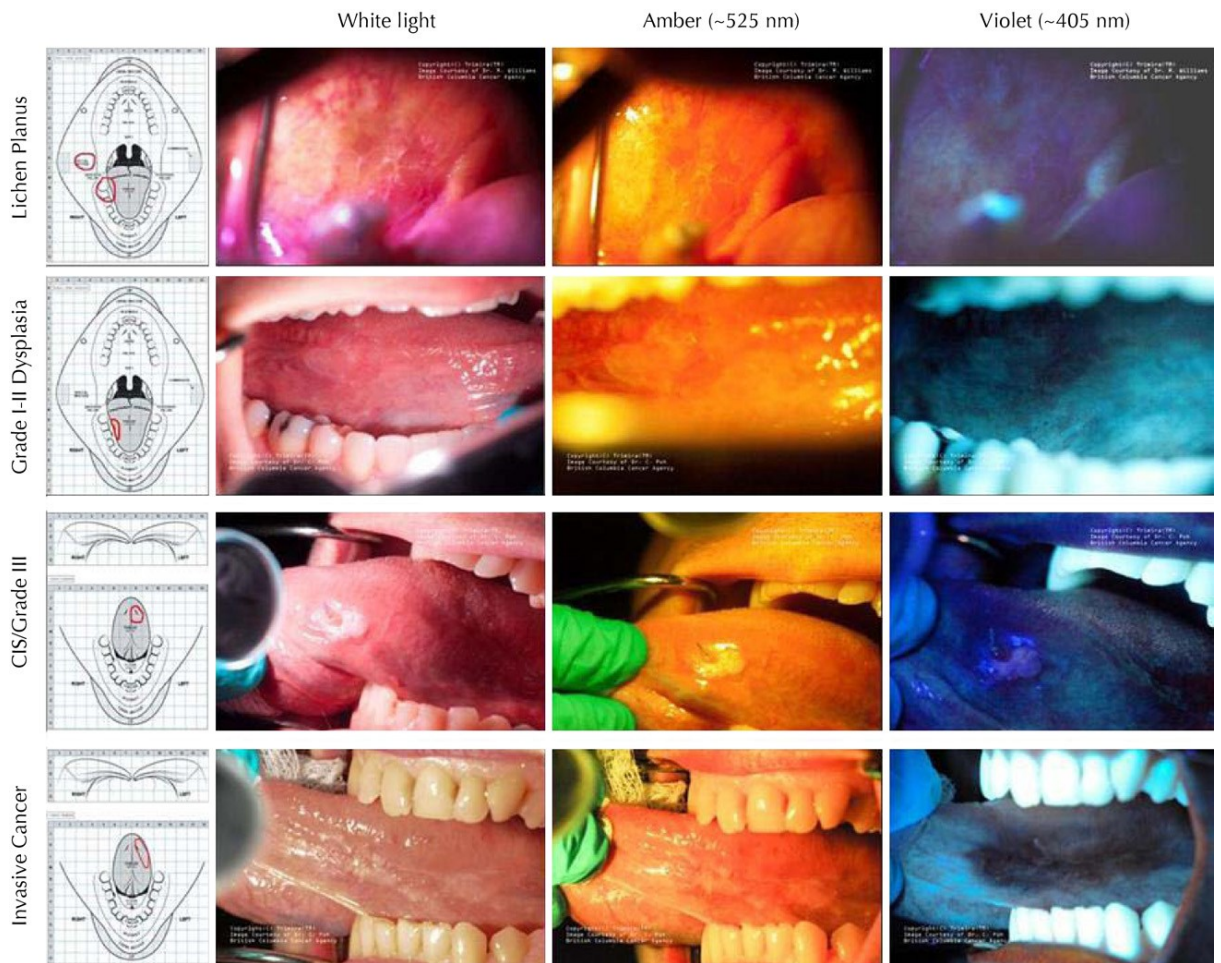


Figura 4 Immagini rappresentative dell'impiego clinico dell'Identafi®, in cui differenti tipi di lesioni della mucosa linguale sono osservate a tre diverse lunghezze d'onda (tratto da: Lane et al., 2012).

2.5 GOCCLES®

Il GOCCLES® è un dispositivo medico (Pierrel SpA, Italia) approvato dalla FDA nel 2015 (

Figura 5). Si tratta di un dispositivo economico e di facile utilizzo costituito da un paio di occhiali dotati di speciali filtri ottici che consentono il rilevamento dell'autofluorescenza. Infatti, questo dispositivo è stato ideato per fornire un'identificazione delle anomalie di autofluorescenza nella cavità orale facile e a basso costo, utilizzando una qualsiasi lampada polimerizzante di impiego nella pratica clinica quotidiana (Moro et al., 2015) (

Tabella 4).

Nel 2010 è stato segnalato il primo studio su GOCCLES® in una piccola coorte di pazienti, mostrando un'elevata sensibilità e specificità (Moro et al., 2010). Cinque anni dopo, è stato condotto uno studio multicentrico non randomizzato su pazienti a rischio di insorgenza di carcinoma orale a cellule squamose, suggerendo la necessità di ulteriori ricerche per definire le prestazioni diagnostiche di questo dispositivo (Moro et al., 2015). Infatti, nonostante il suo basso costo di utilizzo possa incoraggiare esami più accurati, il suo principale limite sembra essere la variabilità tra osservatori, che potrebbe essere superata da un'adeguata formazione.

Nel 2022 è stato coinvolto un piccolo gruppo di pazienti per valutare l'efficacia diagnostica di GOCCLES®, unendo il suo utilizzo con la colorazione al blu di toluidina sulle lesioni prese in esame. Facendo questo, gli Autori sono arrivati alla conclusione che entrambe le procedure sono semplici da eseguire, poco costose, rapide e non invasive, ma l'interpretazione dei risultati rimane strettamente legata

alla conoscenza e all'esperienza dell'operatore che esegue la visita. Nonostante ciò, tutti e due i metodi possono aiutare nel massimizzare la performance diagnostica per l'identificazione precoce del carcinoma orale (Lajolo et al., 2022).

Tabella 4: Studi pubblicati su GOCLES® per la rilevazione clinica delle lesioni orali

Autore ed anno	Pazienti	Tipo di lesione	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Moro et al., 2010	32	PMD, OSCC	100%	93%	92%	100%
Moro et al., 2015	61	PMD	96.9%	3.1%	50%	50%
Lajolo et al., 2022	25	PMD, OSCC Blu di toluidina	66% 91%	48% 68%	34% 55%	77% 95%

PMD, disturbi potenzialmente maligni; OSCC, carcinoma orale a cellule squamose; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; Ove possibile, i dati mancanti sono stati ricalcolati.

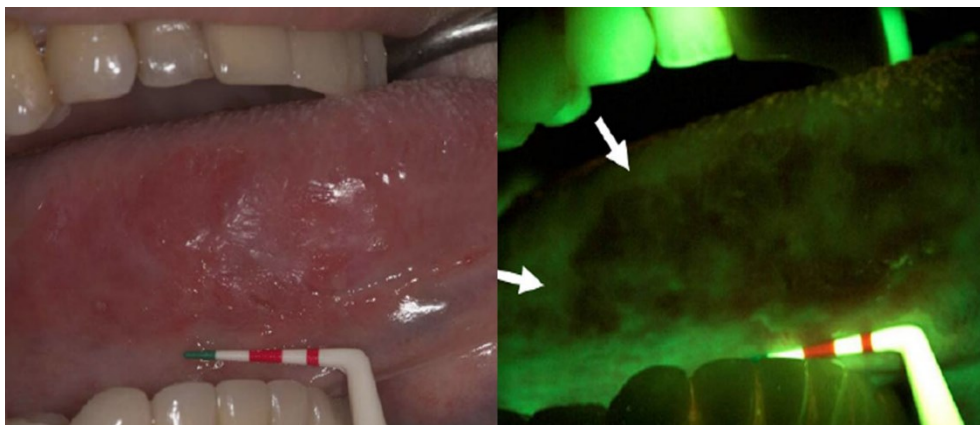


Figura 5 Immagini rappresentative dell'impiego clinico del GOCCLES®, in cui una lesione della mucosa linguale viene osservata alla luce convenzionale e con il dispositivo ottico.

2.6 OralID®

OralID® (Forward Science Technologies, Stafford, TX, Stati Uniti) è un dispositivo portatile dotato di batteria basato sulla luce fluorescente per l'esame orale, che emette una luce blu visibile (435–460 nm) consentendo al medico di illuminare direttamente la cavità orale e di visualizzare la fluorescenza del tessuto durante l'esame obiettivo (Kahn et al., 2018; Tamì-Maury et al., 2022).

Nonostante la sua efficacia clinica non sia stata chiaramente stabilita a causa della carenza di studi pubblicati a riguardo, recentemente è stato pubblicato un lavoro in cui questo strumento viene utilizzato su 44 pazienti affetti da HIV in cerca di cure odontoiatriche (Tamì-Maury et al., 2022) (Tabella 5). I ricercatori hanno sottoposto ad un esame diagnostico con autofluorescenza ognuno di loro per valutare l'accuratezza del dispositivo nella rilevazione del carcinoma orale. La loro conclusione ha sottolineato come i dispositivi ad autofluorescenza possano essere sfruttati, in modo efficace, nell'esame clinico del cavo orale e aiutare

l'identificazione del carcinoma durante le procedure di biopsia, oltre a migliorare lo screening del cancro stesso tra i pazienti sieropositivi.

Sta di fatto che i risultati ottenuti in questo studio potrebbero non essere generalizzabili, in quanto in esso sono stati inclusi solamente pazienti in cura presso una clinica odontoiatrica specializzata in HIV.

2.7 Microlux/DL™

Microlux/DL™ (AdDent Inc., Danbury, CT, Stati Uniti) è un dispositivo basato sulla chemiluminescenza che è diventato disponibile in commercio dopo l'approvazione della FDA nel 2005. Questo dispositivo è dotato di una sorgente di luce LED blu-bianca diffusa e di una guida di luce in fibra ottica (McIntosh et al., 2009). Utilizza gli stessi principi di ViziLite®: dopo 1 minuto di risciacquo con acido acetico all'1%, l'esame orale viene eseguito con una luce di lunghezza d'onda di 460–555 nm. Le cellule epiteliali alterate provocano la comparsa di lesioni “biancastre” e la sorgente luminosa a LED le rende più facilmente riconoscibili. Inoltre, l'uso del blu di toluidina può essere integrato con questo dispositivo per migliorare la visualizzazione delle aree displastiche (Ibrahim et al., 2014). Nel 2009 è stato condotto uno studio su 50 pazienti con lesioni orali bianche per valutare l'efficacia di Microlux/DL™. I risultati hanno mostrato che questo dispositivo può migliorare la visualizzazione della mucosa orale, ma non è stato osservato alcun miglioramento clinico, a causa della scarsa capacità di distinguere tra lesioni benigne e maligne (McIntosh et al., 2009) (Tabella 5). Un altro studio che ha valutato l'efficacia di Microlux/DL™ è stato effettuato nel 2014. Sono stati esaminati 599 pazienti con l'esame orale convenzionale e col dispositivo, con e

senza la colorazione con blu di toluidina, mostrando un'elevata sensibilità ma bassa specificità, indicando che questo dispositivo non è efficace per distinguere tra lesioni benigne e maligne, sebbene sembri essere un promettente test di screening per le lesioni orali (Ibrahim et al., 2014).

Negli ultimi anni sono stati sviluppati e commercializzati altri strumenti per facilitare l'identificazione precoce delle lesioni orali. Il loro principio di funzionamento è equivalente ai dispositivi sopra descritti, utilizzando il rilevamento con autofluorescenza o chemiluminescenza. Tuttavia, la loro efficacia clinica è attualmente ostacolata dalla mancanza di studi pubblicati. Per questi motivi, verranno qui solo brevemente citati. Bio/Screen[®] (AdDent Inc., Danbury, CT, Stati Uniti), uno strumento con cinque LED viola (390–430 nm) ad alta potenza, progettato per migliorare la visualizzazione delle anomalie della mucosa attraverso l'uso dell'autofluorescenza dei tessuti (Kahn et al., 2018).

Orascope[™] DK system (Orascope, Middleton, WI, Stati Uniti) è un altro dispositivo basato sulla chemiluminescenza, progettato per migliorare la visualizzazione delle lesioni orali attraverso l'uso di una luce LED blu-bianca e il risciacquo orale con una soluzione di acido acetico all'1% (Patton et al., 2008).

Sapphire[®] Plus LD (DenMat Holdings, Lompoc, CA, Stati Uniti) e DentLight DOE[™] (DentLight, Richardson, TX, Stati Uniti) sono altri dispositivi basati sull'autofluorescenza dei tessuti sviluppati per rilevare lesioni orali (Kahn et al., 2018).

Tabella 5: Studi pubblicati su altri dispositivi per la rilevazione clinica delle lesioni orali

Autore ed anno	Dispositivo	Pazienti	Tipo di lesione	Sens.	Spec.	PPV	NPV
Tamì-Maury et al., 2022	OralID	44	PMD (in pazienti sieropositivi)	90%	18%	24%	86%
McIntosh et al., 2009	Microlux/ DL	50	PMD	77.8 %	70.7 %	36.8 %	93.5 %
Ibrahim et al., 2014	Microlux/ DL	599	Screening	100%	93%	92%	100 %

OL, lesioni orali; PMD, disturbi potenzialmente maligni; Sens, sensibilità; Spec, specificità; PPV, valore predittivo positivo; NPV, valore predittivo negativo; Ove possibile, i dati mancanti sono stati ricalcolati

CAPITOLO 3: CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Dagli studi presi in considerazione si sono evidenziati gli sforzi che negli ultimi anni si stanno compiendo per sviluppare dispositivi ottici capaci di identificare precocemente e con più accuratezza il carcinoma orale e i disordini potenzialmente maligni. Le tecniche diagnostiche qui presentate hanno mostrato un grande potenziale per lo screening e il monitoraggio delle lesioni orali (Liu et al., 2016). Sfortunatamente, ad oggi diversi fattori ostacolano la diffusione su larga scala di questi dispositivi. Tra questi vanno annoverati: (1) la mancata evidenza di una netta superiorità di queste nuove tecniche diagnostiche rispetto all'esame orale convenzionale; (2) la necessità di condurre studi prospettici multicentrici sufficientemente rigorosi da superare i bias presenti nei lavori condotti finora; (3) l'insufficiente ottimizzazione e standardizzazione delle procedure, che mostrano ancora una variabilità interosservatore non trascurabile, limitandone pertanto l'uso ai soli clinici che hanno già maturato un'esperienza significativa nel campo della patologia e medicina orale (Patton et al., 2008; Carreras-Torras e Gay-Escoda, 2015). Tuttavia, l'evidenza attuale suggerisce che questi dispositivi: (1) sembrano utili nella valutazione dei margini di lesione che devono essere sottoposti a biopsia e, pertanto, possono essere utili nel migliorare la gestione della terapia chirurgica; (2) possono essere utilizzati per studiare gli aspetti biologici della cancerogenesi orale, portando a metodi più accurati per interpretare i dati da questi sistemi di rilevamento basati sulla luce; (3) possono essere migliorati con nuovi approcci utilizzati per analizzare i dati di imaging ottico, come le reti neurali convoluzionali, al fine di quantificare i risultati ottenuti; (4) possono favorire indirettamente la promozione di una cultura della prevenzione del cancro orale, diffondendosi tra la

classe medica, contestualmente all'abbassamento dei costi (Carreras Torras e Gay-Escoda, 2015; Moro et al., 2015). Pertanto, sebbene ancora di impiego limitato, l'uso dei dispositivi ottici potrebbe essere il prossimo passo nell'evoluzione dell'iter diagnostico e del monitoraggio delle lesioni che interessano la mucosa orale, fornendo un aiuto concreto agli operatori della salute per la diagnosi precoce e non invasiva del carcinoma orale. Infine, l'impiego dei dispositivi ottici va comunque inserito all'interno di un miglioramento nell'approccio diagnostico alle lesioni della mucosa orale che si fondi sulla formazione continua nell'interpretazione accurata dei risultati diagnostici, sull'esperienza clinica, sulla competenza nel campo della patologia e medicina orale e sull'aumento della consapevolezza riguardo a questa patologia da parte della popolazione.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Aggarwal et al. (2011). Oral Luminoscopy: An Adjuvant in Early Screening of Oral Cancer. *Journal of Ind. Acad. of Oral Medic. and Radiol.* 23(2):124-127. doi: 10.5005/jp-journals-10011-1110

Akintoye, S.O. and M. Mupparapu (2020). Clinical Evaluation and Anatomic Variation of the Oral Cavity. *Dermatol Clin.* 38(4): p. 399-411.

Amin, M.B., et al. (2017). The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 67(2): p. 93-99.

Amirchaghmaghi, M., Mohtasham, N., Delavarian, Z., Shakeri, M. T., Hatami, M., and Mosannen Mozafari, P. (2018). The diagnostic value of the native fluorescence visualization device for early detection of premalignant/malignant lesions of the oral cavity. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* 21, 19–27. doi: 10.1016/j.pdpdt.2017.10.019

Arya, S., D. Chaukar, and P. Pai (2012). Imaging in oral cancers. *Indian J Radiol Imaging.* 22(3): p. 195-208

Awan, K. H., Morgan, P. R., and Warnakulasuriya, S. (2011a). Evaluation of an autofluorescence based imaging system (VELscope) in the detection of oral potentially malignant disorders and benign keratoses. *Oral Oncol.* 47, 274–277. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.001

Awan, K. H., Morgan, P. R., and Warnakulasuriya, S. (2011b). Utility of chemiluminescence (ViziLite) in the detection of oral potentially malignant

disorders and benign keratoses. *J. Oral Pathol. Med.* 40, 541–544. doi: 10.1111/j.1600-0714.2011. 01048.x

Ayoub, H. M., Newcomb, T. L., McCombs, G. B., and Bonnie, M. (2015). The use of fluorescence technology versus visual and tactile examination in the detection of oral lesions: a pilot study. *J. Dent. Hyg.* 89, 63–71.

Bagan, J., G. Sarrion, and Y. Jimenez (2010). Oral cancer: clinical features. *Oral Oncol.* 46(6): p. 414-7

Barnes, L. (2009). *Surgical pathology of Head and Neck. Third Edition. Vol. 1.* 590

Berrino, F. (2003). The EURO CARE Study: strengths, limitations and perspectives of population-based, comparative survival studies. *Ann Oncol.* 14 Suppl 5: p. v9-13

Bhatia, N., Lalla, Y., Vu, A. N., and Farah, C. S. (2013). Advances in optical adjunctive AIDS for visualisation and detection of oral malignant and potentially malignant lesions. *Int. J. Dent.* 2013:194029. doi: 10.1155/2013/194029

Boffetta, P. and M. Hashibe (2006). Alcohol and cancer. *Lancet Oncol.* 7(2): p. 149-56

Brown, L.M., et al. (2001). Family cancer history and susceptibility to oral carcinoma in Puerto Rico. *Cancer.* 92(8): p. 2102-8.

Buenahora, M. R., Peraza, A., Diaz-Bàez, D., Bustillo, J., Santacruz, I., Trujillo, T. G., Lafaurie, G. I., Chambrone, L. (2021). Diagnostic accuracy of clinical visualization and light-based tests in precancerous and cancerous lesions of the oral

cavity and oropharynx: a systematic review and meta-analysis. Springer Link. 25, 4145-4159. doi.org/10.1007/s00784-020-03746-y

Burian, E., Schulz, C., Probst, F., Palla, B., Troltsch, M., Maglito, F., et al. (2017). Fluorescence based characterization of early oral squamous cell carcinoma using the visually enhanced light scope technique. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 45, 1526–1530. doi: 10.1016/j.jcms.2017.05.021

Canjau, S., Todea, D. C. M., Sinescu, C., Pricop, M. O., and Duma, V. F. (2018). Fluorescence influence on screening decisions for oral malignant lesions. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 59, 203–209.

Carreras-Torras, C., and Gay-Escoda, C. (2015). Techniques for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma: systematic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 20, e305–e315. doi: 10.4317/medoral.20347

Castellsague, X., et al. (2004). The role of type of tobacco and type of alcoholic beverage in oral carcinogenesis. *Int J Cancer.* 108(5): p. 741-9

Chaudhry, A., Manjunath, M., Ashwatappa, D., Krishna, S., and Krishna, A. G. (2016). Comparison of chemiluminescence and toluidine blue in the diagnosis of dysplasia in leukoplakia: a cross-sectional study. *J. Investig. Clin. Dent.* 7, 132–140. doi: 10.1111/jicd.12141

Chen, X. J., Zhang, X. Q., Liu, Q., Zhang, J., and Zhou, G. (2018). Nanotechnology: a promising method for oral cancer detection and diagnosis. *J. Nanobiotechnology* 16:52. doi: 10.1186/s12951-018- 0378-6

Chhabra, N., Chhabra, S., and Sapra, N. (2015). Diagnostic modalities for squamous cell carcinoma: an extensive review of literature-considering toluidine blue as a useful adjunct. *J. Maxillofac. Oral Surg.* 14, 188–200. doi: 10.1007/s12663-014-0660-6

Cicciù et al. (2019). Early Diagnosis on Oral and Potentially Oral Malignant Lesions: A Systematic Review on the VELscope® Fluorescence Method. *Dent. Journ.* 7, 93. doi: 10.3390/dj7030093

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

Cuffari, L., et al. (2006). Pain complaint as the first symptom of oral cancer: a descriptive study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 102(1): p. 56-61

Day, G. L., and Blot, W. J. (1992). Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer* 70, 14–19. doi: 10.1002/1097-0142(19920701)70:13.0.CO;2-S

Debta, P., et al. (2022). Evaluation of Candidiasis in Upper-Aerodigestive Squamous Cell Carcinoma Patients-A Clinico-Mycological Aspect. *Int J Environ Res Public Health.* 19(14)

De Visscher, J.G., J.N. Bouwes Bavinck, and I. van der Waal (1997). Squamous cell carcinoma of the lower lip in renal-transplant recipients. Report of six cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 26(2): p. 120-3.

El-Naggar, A.K. (2017) Editor's perspective on the 4th edition of the WHO head and neck tumor classification. *J Egypt Natl Canc Inst.* 29(2): p. 65-66

El-Sayed, I. H., Huang, X., and El-Sayed, M. A. (2005). Surface plasmon resonance scattering and absorption of anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles in cancer diagnostics: applications in oral cancer. *Nano Lett.* 5, 829–834. doi: 10.1021/nl050074e

Elvers, D., Braunschweig, T., Hilgers, R. D., Ghassemi, A., Mohlhenrich, S. C., Holzle, F., et al. (2015). Margins of oral leukoplakia: autofluorescence and histopathology. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* 53, 164–169. doi: 10.1016/j.bjoms.2014.11.004

Epstein, J. B., Gorsky, M., Lonky, S., Silverman, S. Jr., Epstein, J. D., and Bride, M. (2006). The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec. Care Dentist.* 26, 171–174. doi: 10.1111/j.1754-4505.2006.tb01720.x

Epstein, J. B., Silverman, S. Jr., Epstein, J. D., Lonky, S. A., and Bride, M. A. (2008). Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol.* 44, 538–544. doi: 10.1016/j.oraloncology.2007.08.011

Essat, M., et al. (2022). Diagnostic accuracy of conventional oral examination for detecting oral cavity cancer and potentially malignant disorders in patients with clinically evident oral lesions: Systematic review and meta-analysis. *Wiley Onl. Libr.* 44:998-1013. doi: 10.1002/hed.26992

Farah, C. S., Kordbacheh, F., John, K., Bennett, N., and Fox, S. A. (2018). Molecular classification of autofluorescence excision margins in oral potentially malignant disorders. *Oral Dis.* 24, 732–740. doi: 10.1111/odi.12818

Farah, C. S., and McCullough, M. J. (2007). A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol.* 43, 820–824. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.10.005

Farah, C. S., McIntosh, L., Georgiou, A., and McCullough, M. J. (2012). Efficacy of tissue autofluorescence imaging (VELScope) in the visualization of oral mucosal lesions. *Head Neck* 34, 856–862. doi: 10.1002/hed.21834

Flores Dos Santos, L. C., Fernandes, J. R., Pereira Lima, I. F., da Silva Bittencourt, L., Martins, M. D., Lamers, M. L. (2022). Applicability of autofluorescence and fluorescent probes in early detection of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-data analysis. Elsevier B.V. 1572-1000. doi: 10.1016/j.pdpdt.2022.102764

Ganga, R. S., Gundre, D., Bansal, S., Shirsat, P. M., Prasad, P., and Desai, R. S. (2017). Evaluation of the diagnostic efficacy and spectrum of autofluorescence of benign, dysplastic and malignant lesions of the oral cavity using VELscope. *Oral Oncol.* 75, 67–74. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.10.023

Garavello, W., et al. (2009). The role of foods and nutrients on oral and pharyngeal cancer risk. *Minerva Stomatol.* 58(1-2): p. 25-34.

Gillison, M.L. (2007) Current topics in the epidemiology of oral cavity and oropharyngeal cancers. *Head Neck.* 29(8): p. 779-92

Gomez, I., Seoane, J., Varela-Centelles, P., Diz, P., and Takkouche, B. (2009). Is diagnostic delay related to advanced-stage oral cancer? A meta-analysis. *Eur. J. Oral Sci.* 117, 541–546. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00672.x

Hanken, H., Kraatz, J., Smeets, R., Heiland, M., Assaf, A. T., Blessmann, M., et al. (2013). The detection of oral pre- malignant lesions with an autofluorescence based imaging system (VELscope) - a single blinded clinical evaluation. *Head Face Med.* 9:23. doi: 10.1186/1746-160X-9-23

Hasegawa, W., et al. (2005). Long-term follow-up of secondary malignancies in adults after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 35(1): p. 51-5

Hechler, B., et al. (2020). Are Oral Pain and Oralgia Predictive of Perineural Invasion in Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue? *J Oral Maxillofac Surg.* 78(8): p. 1418-1426.

Huang, T. T., Huang, J. S., Wang, Y. Y., Chen, K. C., Wong, T. Y., Chen, Y. C., et al. (2017). Novel quantitative analysis of autofluorescence images for oral cancer screening. *Oral Oncol.* 68, 20–26. doi: 10.1016/j.oraloncology.2017.03.003

Huber, M. A., Bsoul, S. A., and Terezhalmay, G. T. (2004). Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int.* 35, 378–384.

Husain, R.S. and V. Ramakrishnan (2015). Global Variation of Human Papillomavirus Genotypes and Selected Genes Involved in Cervical Malignancies. *Ann Glob Health.* 81(5): p. 675-83

Ibrahim, S. S., Al-Attas, S. A., Darwish, Z. E., Amer, H. A., and Hassan, M. H. (2014). Effectiveness of the Microlux/DLTM chemiluminescence device in

screening of potentially malignant and malignant oral lesions. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 15, 6081–6086. doi: 10.7314/APJCP.2014.15.15.6081

Iocca, O., et al. (2020). Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck.* 42(3): p. 539-555.

Jane-Salas, E., Blanco-Carrion, A., Jover-Armengol, L., and Lopez-Lopez, J. (2015). Autofluorescence and diagnostic accuracy of lesions of oral mucosa: a pilot study. *Braz. Dent. J.* 26, 580–586. doi: 10.1590/0103-6440201300181

Jayaprakash, V., Sullivan, M., Merzianu, M., Rigual, N. R., Loree, T. R., Popat, S. R., et al. (2009). Autofluorescence-guided surveillance for oral cancer. *Cancer Prev. Res.* 2, 966–974. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-09-0062

Kahn, M. A., Hall, J. M., and American Dental Association (2018). *The ADA Practical Guide to Soft Tissue Oral Disease*. Hoboken, NJ: Wiley. doi: 10.1002/9781119437277

Kammerer, P. W., Rahimi-Nedjat, R. K., Ziebart, T., Bensch, A., Walter, C., AlNawas, B., et al. (2015). A chemiluminescent light system in combination with toluidine blue to assess suspicious oral lesions-clinical evaluation and review of the literature. *Clin. Oral Investig.* 19, 459–466. doi: 10.1007/s00784-014-1252-z

Kaur, J., and Jacobs, R. (2015). Combination of Autofluorescence imaging and salivary protoporphyrin in Oral precancerous and cancerous lesions: Noninvasive tools. *J. Clin. Exp. Dent.* 7, e187–e191. doi: 10.4317/jced.52100

Kerr, A. R., Sirois, D. A., and Epstein, J. B. (2006). Clinical evaluation of chemiluminescent lighting: an adjunct for oral mucosal examinations. *J. Clin. Dent.* 17, 59–63.

Koch, F. P., Kaemmerer, P. W., Biesterfeld, S., Kunkel, M., and Wagner, W. (2011). Effectiveness of autofluorescence to identify suspicious oral lesions—a prospective, blinded clinical trial. *Clin. Oral Investig.* 15, 975–982. doi: 10.1007/s00784-010-0455-1

Kreimer, A.R., et al. (2006). Diet and body mass, and oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas: analysis from the IARC multinational case-control study. *Int J Cancer.* 118(9): p. 2293-7.

Lajolo, C., Tranfa, M., Patini, R., Fiorino, A., Musarra, T., Boniello, R., and Moro, A. (2022). Clinical Evaluation of the Optical Filter for Autofluorescence Glasses for Oral Cancer Curing Light Exposed (GOCCLES®) in the Management of Potentially Premalignant Disorders: A Retrospective Study. *Int. J. Environ. Res. And Publ. Health.* 19, 5579. doi: 10.3390/ijerph19095579

Lalla, Y., Matias, M., and Farah, C. S. (2015). Oral mucosal disease in an Australian urban Indigenous community using autofluorescence imaging and reflectance spectroscopy. *Aust. Dent. J.* 60, 216–224. doi: 10.1111/adj.12320

Lalla, Y., Matias, M. A., and Farah, C. S. (2016). Assessment of oral mucosal lesions with autofluorescence imaging and reflectance spectroscopy. *J. Am. Dent. Assoc.* 147, 650–660. doi: 10.1016/j.adaj.2016.03.013

Lane, P., Follen, M., and Macaulay, C. (2012). Has fluorescence spectroscopy come of age? A case series of oral precancers and cancers using white light, fluorescent

light at 405 nm, and reflected light at 545 nm using the Trimira Identafi 3000. *Gend. Med.* 9, S25–S35. doi: 10.1016/j.genm.2011.09.031

Lane, P. M., Gilhuly, T., Whitehead, P., Zeng, H., Poh, C. F., Ng, S., et al. (2006). Simple device for the direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence. *J. Biomed. Opt.* 11:024006.

Lee, J.J., et al. (2006). Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 101(4): p. 472-80

Lewin, F., et al. (1998). Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer.* 82(7): p. 1367-75.

Lingen, M., E.M. Sturgis, and M.S. (2001). Kies, Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers: clinical and biologic characteristics and implications for management. *Curr Opin Oncol.* 13(3): p. 176-82.

Liu, D., Zhao, X., Zeng, X., Dan, H., and Chen, Q. (2016). Non-Invasive Techniques for Detection and Diagnosis of Oral Potentially Malignant Disorders. *Tohoku J. Exp. Med.* 238, 165–177. doi: 10.1620/tjem.238.165

Liu, W., et al. (2019). Characteristics and trends of oral leukoplakia research: A bibliometric study of the 100 most cited articles. *Medicine (Baltimore).* 98(27): p. e16293.

Locati, L. (2018). Guida ai tumori: il tumore della bocca. Airc.it.
<https://www.aitc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-della-bocca>

Lo Muzio, L.P., S. (2014). Carcinoma orale. Manuale di riferimento. 1 ed. Vol. 1. 320

Lucchese, A., Gentile, E., Romano, A., Maio, C., Laino, L., and Serpico, R. (2016). The potential role of in vivo reflectance confocal microscopy for evaluating oral cavity lesions: a systematic review. *J. Oral Pathol. Med.* 45, 723–729. doi: 10.1111/jop.12454

Lucenteforte, E., et al. (2009). Dietary factors and oral and pharyngeal cancer risk. *Oral Oncol.* 45(6): p. 461-7.

Mao, L., W.K. Hong, and V.A. Papadimitrakopoulou (2004). Focus on head and neck cancer. *Cancer Cell.* 5(4): p. 311-6

Marzouki, H. Z., Tuong Vi Vu, T., Ywakim, R., Chauvin, P., Hanley, J., and Kost, K. M. (2012). Use of fluorescent light in detecting malignant and premalignant lesions in the oral cavity: a prospective, single-blind study. *J. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 41, 164–168.

Mathers, C.D., et al. (2002). Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: I. Application of regional cancer survival model to estimate cancer mortality distribution by site. *BMC Cancer.* 2: p. 36

McIntosh, L., Mccullough, M. J., and Farah, C. S. (2009). The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (Microlux/DL) in the visualisation

of oral mucosal lesions. *Oral Oncol.* 45, e227–e231. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.08.001

McNamara, K. K., Martin, B. D., Evans, E. W., and Kalmar, J. R. (2012). The role of direct visual fluorescent examination (VELscope) in routine screening for potentially malignant oral mucosal lesions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 114, 636–643. doi: 10.1016/j.oooo.2012.07.484

Mehrotra, R., Singh, M., Thomas, S., Nair, P., Pandya, S., Nigam, N. S., et al. (2010). A cross-sectional study evaluating chemiluminescence and autofluorescence in the detection of clinically innocuous precancerous and cancerous oral lesions. *J. Am. Dent. Assoc.* 141, 151–156. doi: 10.14219/jada.archive.2010.0132

Messadi, D. V., Younai, F. S., Liu, H. H., Guo, G., and Wang, C. Y. (2014). The clinical effectiveness of reflectance optical spectroscopy for the in vivo diagnosis of oral lesions. *Int. J. Oral Sci.* 6, 162–167. doi: 10.1038/ijos.2014.39

Miller, C.S. and B.M. Johnstone (2001). Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 91(6): p. 622-35.

Mojsa, I., Kaczmarzyk, T., Zaleska, M., Stypulkowska, J., Zapala-Pospiech, A., and Sadecki, D. (2012). Value of the ViziLite Plus System as a diagnostic aid in the early detection of oral cancer/premalignant epithelial lesions. *J. Craniofac. Surg.* 23, e162–e164. doi: 10.1097/SCS.0b013e31824cdbea

Moreno-Lopez, L.A., et al. (2000). Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study in Madrid, Spain. *Oral Oncol.* 36(2): p. 170-4

Moro, A., De Waure, C., Di Nardo, F., Spadari, F., Mignogna, M. D., Giuliani, M., et al. (2015). The GOCCLES(R) medical device is effective in detecting oral cancer and dysplasia in dental clinical setting. Results from a multicentre clinical trial. *Acta Otorhinolaryngol. Ital.* 35, 449–454. doi: 10.14639/0392- 100X-922

Moro, A., Di Nardo, F., Boniello, R., Marianetti, T. M., Cervelli, D., Gasparini, G., et al. (2010). Autofluorescence and early detection of mucosal lesions in patients at risk for oral cancer. *J. Craniofac. Surg.* 21, 1899–1903. doi: 10.1097/SCS.0b013e3181f4afb4

Nagi, R., Reddy-Kantharaj, Y. B., Rakesh, N., Janardhan-Reddy, S., and Sahu, S. (2016). Efficacy of light based detection systems for early detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: systematic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 21, e447–e455. doi: 10.4317/medoral.21104

National Cancer Institute (2021). Surveillance, E., and End Results Program., *Cancer Stat Facts: Oral Cavity and Pharynx Cancers.*

Neville, B.W. and T.A. (2002). Day, Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin.* 52(4): p. 195-215

Neville, B.W. (2016). *Oral and Maxillofacial Pathology.* Fourth Edition. 4 ed. Vol. 1: Elsevier. 878.

Ogden, G.R. (2005) Alcohol and oral cancer. *Alcohol.* 35(3): p. 169-73.

Oh, E. S., and Laskin, D. M. (2007). Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65, 424–426. doi: 10.1016/j.joms.2006.10.055

Ohnishi, Y., Fujii, T., Ugaki, Y., Yasui, H., Watanabe, M., Dateoka, S., et al. (2016). Usefulness of a fluorescence visualization system for the detection of oral precancerous and early cancerous lesions. *Oncol. Rep.* 36, 514–520. doi: 10.3892/or.2016.4776

Paderni, C., Compilato, D., Carinci, F., Nardi, G., Rodolico, V., Lo Muzio, L., et al. (2011). Direct visualization of oral-cavity tissue fluorescence as novel aid for early oral cancer diagnosis and potentially malignant disorders monitoring. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 24, 121–128. doi: 10.1177/03946320110240S221

Patton, L. L., Epstein, J. B., and Kerr, A. R. (2008). Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J. Am. Dent. Assoc.* 139, 896–905; quiz993–894. doi: 10.14219/jada.archive.2008.0276

Pentenero, M., et al. (2022). Oral leukoplakia diagnosis and treatment in Europe and Australia: Oral Medicine Practitioners' attitudes and practice. *Oral Dis.*

Petersen, P.E. (2005) Strengthening the prevention of oral cancer: the WHO perspective. *Community Dent Oral Epidemiol.* 33(6): p. 397-9

Poh, C. F., Zhang, L., Anderson, D. W., Durham, J. S., Williams, P. M., Priddy, R. W., et al. (2006). Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 12, 6716–6722. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1317

Rajmohan, M., Rao, U. K., Joshua, E., Rajasekaran, S. T., and Kannan, R. (2012). Assessment of oral mucosa in normal, precancer and cancer using chemiluminescent illumination, toluidine blue supravital staining and oral exfoliative cytology. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 16, 325–329. doi: 10.4103/0973-029X.102476

Ram, S., and Siar, C. H. (2005). Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 34, 521–527. doi: 10.1016/j.ijom.2004.10.008

Rana, M., Zapf, A., Kuehle, M., Gellrich, N. C., and Eckardt, A. M. (2012). Clinical evaluation of an autofluorescence diagnostic device for oral cancer detection: a prospective randomized diagnostic study. *Eur. J. Cancer Prev.* 21, 460–466. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32834fdb6d

Rashid, A., Warnakulasuriya, S., (2015). The use of light-based (optical) detection systems as adjuncts in the detection of oral cancer and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *J Oral Pathol. Med.* 44: 307–328. doi: 10.1111/jop.12218

Roblyer, D., Kurachi, C., Stepanek, V., Williams, M. D., El-Naggar, A. K., Lee, J. J., et al. (2009). Objective detection and delineation of oral neoplasia using autofluorescence imaging. *Cancer Prev. Res.* 2, 423–431. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-08-0229

Sambandham, T., Masthan, K. M., Kumar, M. S., and Jha, A. (2013). The application of vizilite in oral cancer. *J. Clin. Diagn. Res.* 7, 185–186. doi: 10.7860/JCDR/2012/5163.2704

Sawan, D., and Mashlah, A. (2015). Evaluation of premalignant and malignant lesions by fluorescent light (VELscope). *J. Int. Soc. Prev. Commun. Dent.* 5, 248–254. doi: 10.4103/2231-0762.159967

Scheer, M., Fuss, J., Derman, M. A., Kreppel, M., Neugebauer, J., Rothamel, D., et al. (2016). Autofluorescence imaging in recurrent oral squamous cell carcinoma. *Oral Maxillofac. Surg.* 20, 27–33. doi: 10.1007/s10006-015-0520-7

Scheer, M., Neugebauer, J., Derman, A., Fuss, J., Drebber, U., and Zoeller, J. E. (2011). Autofluorescence imaging of potentially malignant mucosa lesions. *Oral Frontiers in Physiology* | www.frontiersin.org 7 October 2018 | Volume 9 | Article 1510 Mascitti et al. *Diagnostic Devices in Oral Oncology Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* 111, 568–577. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.12.010

Scheifele, C., et al. (2005). Incidence of oral, pharyngeal, and laryngeal squamous cell carcinomas among 1515 patients after liver transplantation. *Oral Oncol.* 41(7): p. 670-6

Sharma, D., Rimal, J., Maharjan, I. K., Shrestha, A., Regmee, P. (2021). Evaluation of oral potentially malignant disorders with autofluorescence, reflectance spectroscopy and vital staining and their correlation with histopathology – Hospital based prospective study. Elsevier Ltd. 1368-8375. doi: 10.1016/j.oraloncology.2021.105312

Speight, P.M., S.A. Khurram, and O. Kujan (2018). Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 125(6): p. 612-627.

Sweeny, L., Dean, N. R., Magnuson, J. S., Carroll, W. R., Clemons, L., and Rosenthal, E. L. (2011). Assessment of tissue autofluorescence and reflectance for oral cavity cancer screening. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 145, 956–960. doi: 10.1177/0194599811416773

Tami-Maury, I., Tundealao, S., Egab, I., Nichols, C. M. (2022). Testing the accuracy of autofluorescence device in diagnosing oral potentially malignant disorders among people with HIV seeking dental care. *Clin. Oral Invest.* doi: 10.1007/s00784-022-04818-x

Thompson, I.O., et al. (2001). A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium. *Arch Oral Biol.* 46(12): p. 1091-8.

Tilstone, C. (2007). Dentists: a crucial part to play in oral cancer. *Lancet Oncol.* 8(7): p. 575

Ujaoney, S., Motwani, M. B., Degwekar, S., Wadhwan, V., Zade, P., Chaudhary, M., et al. (2012). Evaluation of chemiluminescence, toluidine blue and histopathology for detection of high risk oral precancerous lesions: a cross-sectional study. *BMC Clin. Pathol.* 12:6. doi: 10.1186/1472-6890-12-6

Umstatted, L.A., et al. (2017). Shrinkage in oral squamous cell carcinoma: An analysis of tumor and margin measurements in vivo, post-resection, and post-formalin fixation. *Am J Otolaryngol.* 38(6): p. 660-662.

Vashisht, N., Ravikiran, A., Samatha, Y., Rao, P. C., Naik, R., and Vashisht, D. (2014). Chemiluminescence and toluidine blue as diagnostic tools for detecting

early stages of oral cancer: an invivo study. *J. Clin. Diagn. Res.* 8, ZC35–ZC38.
doi: 10.7860/JCDR/2014/7746.4259

Vigneswaran, N., Koh, S., and Gillenwater, A. (2009). Incidental detection of an occult oral malignancy with autofluorescence imaging: a case report. *Head Neck Oncol.* 1:37. doi: 10.1186/1758-3284-1-37

Walling, M. A., Novak, J. A., and Shepard, J. R. (2009). Quantum dots for live cell and in vivo imaging. *Int. J. Mol. Sci.* 10, 441–491. doi: 10.3390/ijms10020441

Wang, C., Qi, X., Zhou, X., Liu, H., Li, M. (2022). Diagnostic value of objective VELscope fluorescence methods in distinguishing oral cancer from oral potentially malignant disorders (OPMDs). *Trans. Canc. Research.* 1603-1615. doi: 10.21037/tcr-21-2804

Wang, M., et al. (2018). Correlation of Betel Quid with Oral Cancer from 1998 to 2017: A Study Based on Bibliometric Analysis. *Chin Med J (Engl)*, 2018. 131(16): p. 1975-1982.

Warnakulasuriya, S. (2009). Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 45, 309–316. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.06.002

Warnakulasuriya, S. (2018). Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 125(6): p. 582-590

Warnakulasuriya, S. (2005). G. Sutherland, and C. Scully, Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 41(3): p. 244-60

Warnakulasuriya, S. (2020). Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol.* 102: p. 104550

Yamamoto, N., Kawaguchi, K., Fujihara, H., Hasebe, M., Kishi, Y., Yasukawa, M., et al. (2017). Detection accuracy for epithelial dysplasia using an objective autofluorescence visualization method based on the luminance ratio. *Int. J. Oral Sci.* 9:e2. doi: 10.1038/ijos.2017.37

Yang, E. C., Tan, M. T., Schwarz, R. A., Richards-Kortum, R. R., Gillenwater, A. M., and Vigneswaran, N. (2018). Noninvasive diagnostic adjuncts for the evaluation of potentially premalignant oral epithelial lesions: current limitations and future directions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 125, 670–681. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.020