

STUDIUL STATISTIC COMPARATIV PRIVIND LEZIUNILE
CUTANATE ȘI ORALE PREMALIGNE ÎN JUDEȚELE
MOLDOVEITHE INCIDENCE OF SKIN AND ORAL PREMALIGNANT
LESIONS IN NE ROMANIA – A COMPARATIVE STUDY

Doinița Temelie-Olinici*, Carmen Elena Cotrutz*, Vasile Bogdan Grecu*, Pavel Onofrei*,
Laura Gheucă-Solovăstru**

Rezumat

La nivel global, numeroase studii epidemiologice indică o creștere semnificativă a leziunilor premaligne precursore carcinoamelor scuamocelulare cutanate și orale, unele dintre cele mai frecvente și agresive neoplazii diagnosticate în ultimele trei decenii. Deși pentru medicul specialist diagnosticul acestor leziuni este relativ facil totuși supraviețuirea și calitatea vieții nu sunt ameliorate în mod semnificativ chiar dacă se aplică un tratament excizional invaziv și costisitor. Astfel, în prezentul studiu s-a realizat o prelucrare statistică a datelor referitoare la prevalența carcinomului scuamocelular cutanat pe leziunile premaligne existente de tip keratoză actinică, boală Bowen și keratoacantom, comparativ cu dezvoltarea aceluiași tip de carcinom la nivel oral pe leziuni de tip leucoplazie, lichen plan oral și cheilită actinică. În acest sens, am utilizat date pe un interval de 5 ani (2013–2018), obținute din arhiva Serviciului de Anatomie Patologică și Prosectură a Spitalului Clinic de Urgențe „Sf. Spiridon”, Iași. Rezultatele au evidențiat o frecvență crescută a dezvoltării carcinomului scuamocelular oral pe leziunile premaligne precursore comparativ cu cel cutanat în cazul cărui predominantă dezvoltarea de novo. Se relevă astfel, un risc crescut de transformare malignă a leziunilor premaligne și orale atrăgând atenția asupra importanței diagnosticării precoce, anterior instalării simptomatologiei clinice.

Cuvinte cheie: leziune premalignă cutanată, leziune premalignă orală, carcinom scuamocelular

Abstract

Worldwide, numerous epidemiological studies have indicated a significant increase in the incidence of skin and oral premalignant lesions preceding squamous cell carcinomas, which are among the most frequent and aggressive types of neoplasms detected in the last three decades. Although specialists find such lesions relatively easy to diagnose, patient survival and quality of life are not significantly improved even with expensive invasive treatment involving excision. This study provides a statistical analysis regarding the prevalence of cutaneous squamous cell carcinoma in premalignant lesions characteristic of actinic keratosis, Bowen's disease and keratoacanthoma, compared to the occurrence of the same type of carcinoma in oral lesions specific to leukoplakia, oral lichen planus and actinic cheilitis. The data comes from the Anatomical Pathology and Morgue Service at the „St. Spiridon” Emergency Clinical Hospital in Iași and was collected over a period of five years (2013–2018). The results indicate an increased incidence of squamous cell carcinoma in oral premalignant lesions compared to those affecting the skin, in which case de novo developments are predominant. The study thus points to the heightened risk of malignant transformation in precancerous and oral lesions, and it prompts us to draw attention to the importance of early diagnosis before the onset of clinical symptoms.

Keywords: Skin premalignant lesion, Oral premalignant lesion, Squamous cell carcinoma

Intrat în redacție: 09.08.2019

Acceptat: 10.09.2019

Received: 09.08.2019

Accepted: 10.09.2019

* Departamentul de științe Morfo-Funcționale II, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
Department of Morpho-Functional Sciences II, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

** Departamentul de Dermatologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași
Department of Dermatology, „Grigore T. Popa” University of Medicine and Pharmacy, Iași, Romania

Introducere

Leziunile premaligne cutanate și orale constituie unul dintre cei mai importanți factori de risc favorizanți dezvoltării carcinoamelor scuamocelulare, epitelioame considerate a fi extrem de agresive prin complicațiile locoregionale și la distanță. Pe plan mondial, aceste leziuni precursore, caracterizate prin variabilitate fenotipică și moleculară, sunt diagnosticate în populația generală cu o prevalență de peste 25% [1–5].

La nivel cutanat, riscul apariției carcinomului scuamocelular este influențat, în principal, de existența leziunilor premaligne și de expunerea cronică la soare, 80% dintre acestea fiind localizate pe zonele fotoexpușe [6].

Riscul de transformare malignă a leziunilor premaligne este estimat în mod variabil între 6,5 și 37% cu o creștere de până la 80% în cazul keratozelor actinice motiv pentru care sunt considerate de unii autori drept carcinoame in situ. Diagnosticul precoce și tratamentul corespunzător al leziunilor premaligne previn dezvoltarea cancerelor cutanate [1,7,8].

La nivelul mucoasei orale conceptul conform căruia dezvoltarea cancerului scuamocelular oral, necesită două etape indică prezența inițială a unui precursor, o leziune premalignă. Acest tip de cancer reprezintă principala cauză de deces în țările în curs de dezvoltare și este frecvent precedat de leziuni displazice corespunzătoare leucoplaziei și eritroplaziei [9].

Rata transformării maligne a acestor leziuni este de aproximativ 17%, pe o perioadă de 7 ani de la diagnostic. Cu toate acestea, unele studii evidențiază că 16–62% dintre leziunile leucoplazice prezintă modificări caracteristice carcinomului scuamocelular în momentul diagnosticării [10,11].

Cheilita leucoplazică, o altă leziune premalignă, specifică zonei de tranziție cutaneo-mucoase, prezintă o rată a transformării maligne cuprinsă între 1,4% și 36% la un interval de 1–30 ani [6,10].

Prezentul studiu aduce în prim plan o patologie de actualitate pentru sistemul medical mondial și își propune determinarea frecvenței dezvoltării carcinomului scuamocelular oral pe leziuni premaligne versus carcinom dezvoltat de novo, comparativ cu dezvoltarea carcinomului scuamocelular cutanat cu ajutorul metodelor

Introduction

Skin and oral premalignant lesions are among the most important risk factors favoring the development of squamous cell carcinomas, which are considered to be extremely aggressive epitheliomas due to their complications in situ as well as in other parts of the body. Worldwide, these precursor lesions of phenotypic and molecular variability are diagnosed with a prevalence of over 25% in the general population [1–5].

At skin level, the risk of squamous cell carcinoma is influenced mainly by the existence of premalignant lesions and by extended exposure to the sun, as 80% of these lesions are located in photoexposed body areas [6].

The risk of cancerous transformation in premalignant lesions is estimated to vary between 6,5 to 37%, and even as high as 80% in the case of actinic keratoses, which is why some researchers consider these to be carcinomas in situ. Early diagnosis and appropriate treatment prevent the development of skin cancers [1,7,8].

With regard to the oral mucosa, the conception that oral squamous cell carcinoma involves a two-stage process implies the occurrence of an initial precursor, a premalignant lesion of sorts. This type of cancer is the leading cause of death in developing countries and it is frequently preceded by dysplasia characteristic of leukoplakia and erythroplakia [9].

The rate of malignant transformation of these lesions is at approximately 17% over the course of 7 years following diagnosis. However, some studies reveal that 16–62% of leukoplakia lesions feature modifications indicative of squamous cell carcinoma as early as the time of diagnosis [10,11].

Leukoplastic cheilitis, another premalignant lesion specific to the mucocutaneous transition zone, turns cancerous at a rate between 1,4% and 36% within 1–30 years [6,10].

This study draws attention to a pathology of current interest to health care systems worldwide. Our aims are to survey the incidence of oral squamous cell carcinoma in premalignant lesions versus carcinomas developed de novo, and to compare it with the development of skin squamous cell carcinoma, using statistical methods which can also

statistice cu relevarea gradului de severitate al leziunilor premaligne cutanate comparativ cu cele orale.

Material și metodă

Pentru studiul statistic am utilizat datele obținute din arhiva Serviciului de Anatomie Patologică și Prosectură al Spitalului Clinic Județean de Urgențe „Sf. Spiridon”, Iași. Eșantionul luat în studiu numără 1.514 pacienți, diagnosticați cu leziuni premaligne și carcinoame scuamocelulare, cutanate și orale, în perioada 2013–2018. Având în vedere că variabilele luate în studiu sunt variabile de tip calitativ, prelucrarea statistică, realizată în Microsoft Excel se axează pe studiul și analiza frecvențelor acestor variabile. Pentru studiul și interpretarea datelor s-a folosit distribuția binomială și tabelele de cotingență χ^2 . Variabilele studiate sunt: diagnostic, sex, anul luării în evidență, mucoasa orală, carcinom de novo, carcinom pe leziuni premaligne, vârsta. Dintre acestea, doar variabila vârstă este de tip numeric.

Cutanat	Oral	Total
256	422	678
Binom. dist (256; 678; 0,05; false)		
p = 1,651E-149		
Binom. dist (422; 678; 0,05; false)		
p = 0		

Tabel I. Distribuția carcinoamelor de novo
Table I. Distribution of de novo carcinomas

Cutanat	Oral	Total
31	229	260
Binom. dist (31; 260; 0,05; false)		
p = 5,09237E-06		
Binom. dist (229; 260; 0,05; false)		
p = 3,2637E-259		

Tabel II. Distribuția carcinoamelor dezvoltate pe leziuni premaligne
Table II. Distribution of carcinomas developed on premalignant lesions

highlight the severity of premalignant skin versus oral lesions.

Material and methods

The data used in this study originate from the archives of the Anatomical Pathology and Morgue Service at the „St. Spiridon” Emergency Clinical Hospital in Iași. The studied cohort includes 1.514 patients seen during 2013–2018, all diagnosed with premalignant lesions and squamous cell carcinomas of the skin and mouth.

The studied variables are diagnosis, gender, time of detection, oral mucosa, de novo carcinoma, carcinoma on premalignant lesions, and age (as the only numerical variable). Given the qualitative nature of variables taken into consideration, the authors focused on descriptive and frequency statistical analyses using Microsoft Excel. For data probing and interpretation, binomial distribution and χ^2 contingency tables were used.

De novo	Pe leziuni premaligne	Total
257	32	289
Binom. dist (257; 289; 0,05; false)		
p = 2,999E-293		
Binom. dist (32; 289; 0,05; false)		
p = 1,57232E-05		

Tabel III. Distribuția carcinoamelor scuamocelulare cutanate
Table III. Distribution of squamous cells carcinomas of the skin

De novo	Pe leziuni premaligne	Total
300	422	722
Binom. dist (300; 722; 0,05; false)		
p = 4,119E-189		
Binom. dist (229; 260; 0,05; false)		
p = 0		

Tabel IV. Distribuția carcinoamelor scuamocelulare orale
Table IV. Distribution of oral squamous cells carcinomas

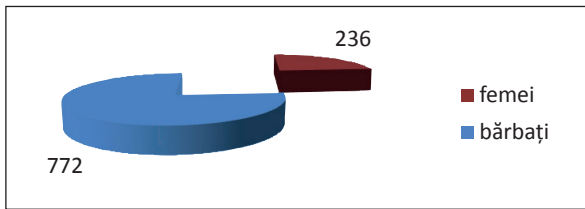


Fig. 1. Distribuția pe sexe a carcinoamelor de novo
 Fig. 1. Gender distribution of patients with de novo carcinoma

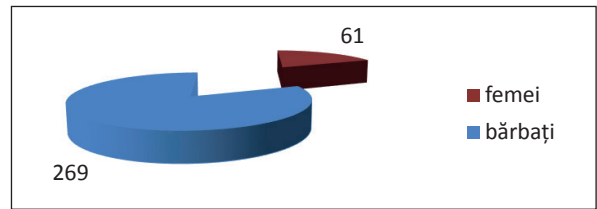


Fig. 2. Distribuția pe sexe a carcinoamelor dezvoltate pe leziuni premaligne
 Fig. 2. Gender distribution of patients with carcinoma developed on premalignant lesions

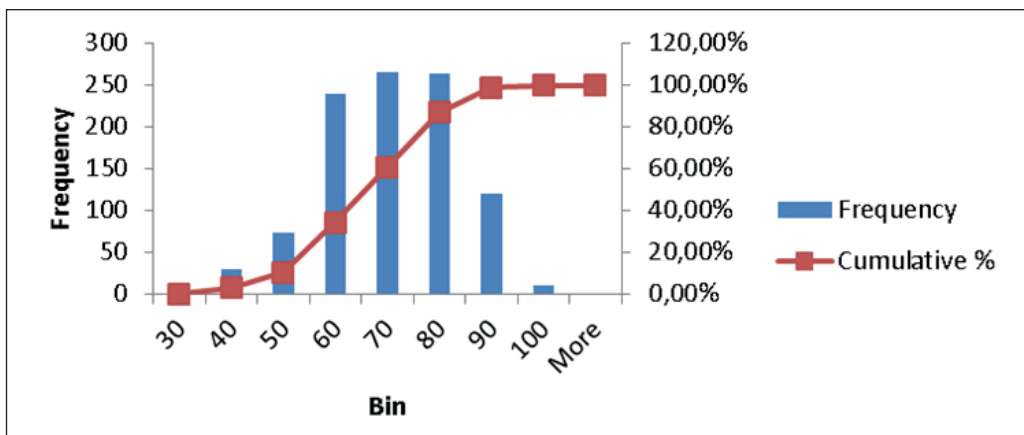


Fig. 3. Histograma distribuției în funcție de vârstă
 Fig. 3. Histogram of the age variable distribution

Analyze a 2x2 contingency table

Carcinom	cutanat	oral	Total
de novo	256	422	678
dezvoltat pe leziuni premaligne	31	229	260
Total	287	651	938

Chi-square with Yates correction
 Chi squared equals 57.859 with 1 degrees of freedom.
 The two-tailed P value is less than 0.0001 is considered to be extremely statistically significant.
 Rezultatul este înalt semnificativ cu $p \leq 0.0001$

Tabel V. Frecvența carcinoamelor dezvoltate pe leziuni premaligne
 Table V. Frequency of carcinomas developed on premalignant lesions

Analyze a 2x2 contingency table

Carcinom	de novo	dezvoltat pe leziuni premaligne	Total
oral	422	300	722
cutanat	257	32	289
Total	679	332	1011

Chi-square with Yates correction
 Chi squared equals 85.553 with 1 degrees of freedom.
 The two-tailed P value is less than 0.0001 is considered to be extremely statistically significant.
 Rezultatul este înalt semnificativ cu $p \leq 0.0001$

Tabel VI. Frecvența carcinoamelor orale scuamocelulare
 Table VI. Frequency of oral squamous cell carcinomas

Rezultate

Analizând variabila de tip diagnostic, un număr de 1.008 pacienți au prezentat leziuni de carcinom scuamocelular: în 678 cazuri, dezvoltat de novo și în 330 cazuri, dezvoltat pe leziuni premaligne; și restul de 506 pacienți au prezentat leziuni premaligne, cutanate și orale (Tabel I–IV).

În ceea ce privește repartitia pe sexe se observă o preponderență a sexului masculin, cu 772 de cazuri (77%), comparativ cu cel feminin, cu 236 de cazuri (23%) (Fig. 1–2).

Din analiza distribuției variabilei vârstă, se observă că agresivitatea acestui diagnostic se întinde pe o perioadă de trei decenii cu preponderență în a treia parte a vieții începând cu 50 de ani și agravându-se la 60 de ani cu pik-ul de incidență la 70 de ani (Fig. 3).

Din prezenta instrumentare statistică, se poate observa că frecvența carcinomului scuamocelular oral este semnificativ mai mare decât a celui cutanat, indiferent de evoluția acestuia, de novo sau pe leziuni premaligne. De asemenea, și gradul de agresivitate este mai mare la nivel oral (Tabel V–VI).

Discuții

Pornind de la rezultatele multiplelor studii statistice populaționale cancerelor cutanate non-melanocitare sunt cele mai frecvente tipuri de neoplazii epidermice, indiferent dacă ne referim la Europa, SUA sau Australia [5].

În ciuda faptului că cele mai multe registre de cancer existente în Europa nu prezintă o înregistrare sistematică a cancerelor cutanate totuși, conform datelor furnizate de OMS, la nivel global, carcinomul scuamocelular se numără printre primele cinci cele mai costisitoare leziuni maligne datorită caracterului invaziv, recurențial și metastazant. Conform teoriei lui Yanofsky și colab. această neoplazie cutanată se dezvoltă, cel mai frecvent pe leziuni premaligne, așa cum sunt keratozele actinice, boala Bowen, keratoacantom etc. Totuși această teorie nu este susținută și de rezultatele prezentului studiu. Astfel, la nivel cutanat, în perioada luată spre analiză se observă preponderența cancerelor de novo, în detrimentul celor dezvoltate pe leziuni premaligne (Tabel I–III) [1, 12–16].

Trebuie precizat faptul că aceste rezultate sunt limitate pe de o parte de absența accesului la

Results

Regarding diagnosis, 1 008 patients presented with squamous cell carcinoma: de novo in 678 cases and based on premalignant lesions in 330 cases. The other 506 patients had skin and oral premalignant lesions (Tables I–IV).

From the point of view of gender distribution, 772 of the 1.008 patients of interest were men (77%) and 236 women (23%) (Figs. 1–2).

The patients' ages reveal the aggressiveness of this diagnosis that is more common later in life, starting at around 50 years old, intensifying after 60 and peaking at the age of 70 (Fig. 3).

The statistical analysis points to oral squamous cell carcinoma as being significantly more frequent than the skin type, regardless of how it progresses or whether it develops de novo or on premalignant lesions. It is also more aggressive (Tables V–VI).

Discussions

Based on the results of multiple statistical analyses, non-melanocytic skin cancers are the most frequent types of epidermal neoplasms in Europe, the U.S.A., and Australia [5].

Despite the fact that most cancer registers available in Europe do not provide systematic reporting of skin cancers, according to WHO data collected worldwide, squamous cell carcinoma is among the top five most expensive malignant lesions to treat due to its invasive, recurring and metastasizing characteristics. Yanofsky et al. have theorized that this kind of skin neoplasm occurs mostly on premalignant lesions such as actinic keratoses, Bowen's disease, keratoacanthoma etc. Still, this idea is not supported by the results of our study. At skin level and for the studied period, de novo cancers were more common than those developing onto premalignant lesions (Tables I–III) [1, 12–16].

It is worth noting, however, that these results are limited in part by the lack of access to clinical data referring to the onset and evolution of the lesions, and to the patients' medical and family histories; yet another limitation is that many anatomopathologists described certain premalignant lesions like actinic keratoses and Bowen's disease as in situ carcinomas without mentioning the absence/presence of precursor

datele clinice referitoare atât la debutul și evoluția leziunilor cât și la antecedentele personale și familiale; iar pe de altă parte de faptul că mulți anatomopatologi descriu anumite leziuni premaligne, ca de exemplu keratozele actinice și boala Bowen, drept carcinoame in situ neprecizând în mod clar prezența/absența acestor leziuni precursoare. Diagnosticul depinde de momentul intervenției și al examinării implicite.

Se observă că leziunile premaligne reprezintă doar 0,56% (tabel III) din totalul leziunilor cutanate ceea ce ne îndreptățește să susținem ideea subdiagnosticării cauzate de o adresabilitate extrem de redusă la specialistul dermatolog. O altă ipoteză plauzibilă ar fi aceea că cei mai mulți dintre pacienții cu leziuni premaligne refuză tratamentul chirurgical, excizional, al acestora preferând de cele mai multe ori metodele alternative printre care crioterapia, laser-terapia și chimioterapia topică, metode terapeutice a căror eficiență nu este dovedită de studiile clinice și experimentale existente în literatura de specialitate. În plus, rezultatele unor cercetări recente clasifică aceste terapii ca fiind factori favorizanți și agravanți ai transformării maligne [11,17].

În ultimele studii statistice ale neoplaziilor umane, identificate la nivel mondial, cancerul extremității cefalice ocupă locul 6, spre deosebire de datele furnizate de OMS, în 2007, care-l clasificau pe locul 8. 50% dintre acestea aparțin cavității orale. Unele studii indică o incidență a *cancerului oral* de aproximativ 2–3% din totalul cazurilor de cancer și 1% din totalul deceselor prin cancer. Creșterile semnificative ale acestei incidențe sunt justificate pe de o parte de diagnosticarea târzie, în stadii avansate, simptomatice, și pe de altă parte de abordarea deficitară a clinicienilor vis-à-vis de screening-ul corect și diagnosticul precoce al leziunilor premaligne [7,18,19].

Nu se poate preciza câte carcinoame scuamocelulare se dezvoltă pe leziuni precursoare și câte pe o mucoasă orală aparent normală. Diagnosticarea leziunilor orale premaligne în stadii incipiente, în special în grupurile cu risc crescut, prezintă o mare importanță în reducerea morbidității [20,21].

În cazul carcinoamelor orale luate în studiu, se poate observa preponderența celor dezvoltate pe leziuni premaligne precum leucoplaziile, lichenul plan oral, cheilitele actinice, eritroplaziile confirmând datele din literatură. În plus, trebuie

leziuni. The diagnosis depends on the time of the intervention and subsequent examination.

As shown in table III, premalignant lesions make up for only 0,56% of the number of cases with skin lesions, which suggests underdiagnosis due to extremely low rates of visits to the dermatologist. Another plausible hypothesis may be that most patients with premalignant lesions refuse surgical treatment involving excision in favor of alternative methods such as cryotherapy, laser therapy, and topical chemotherapy, the effectiveness of which is yet to be proven by clinical and experimental trials. In fact, recently published research classifies these therapies as favorable or even aggravating factors for malignant transformation [11, 17].

According to the latest statistical studies from across the world, cancers of the head area are now the 6th most common human neoplasms, whereas in 2007 they were the 8th most common, according to WHO. Half of these cases affect the oral cavity. Some researchers have found the incidence of oral cancer to be approximately 2–3% of all cancers and to account for 1% of all cancer deaths. The significantly increased incidence is due, in part, to late diagnosis in advanced, symptomatic stages, as well as to clinicians' deficient approach with regard to appropriate screening and early diagnosis of premalignant lesions [7, 18, 19].

It is difficult to know how many squamous cell carcinomas develop from precursor lesions and how many onto a seemingly normal mucosa. The diagnosis of oral premalignant lesions in incipient stages, especially in high-risk groups, is of great importance in support of morbidity reduction efforts [20, 21].

Regarding the oral carcinomas included in our study, those developing from premalignant lesions such as leukoplakia, oral lichen planus, actinic cheilitis, and erythroplasia predominated, similar to other findings reported in the literature. In addition, the possibility of multicentric development of squamous cell carcinoma including, of course, premalignant lesions must be mentioned (Table II, IV).

De novo oral carcinoma is 1,64 more frequent than its skin counter part. With regard to the tumors developed on premalignant lesions,

precizată și posibilitatea dezvoltării multicentrice a carcinomului scuamos, incluzând, desigur, și leziunile premaligne (Tabel II, IV).

Carcinomul oral de novo este de 1,64 ori mai frecvent decât cel cutanat iar dacă ne referim la tumorile dezvoltate pe leziuni premaligne observăm că cele diagnosticate la nivelul mucoasei orale înregistrează o frecvență de 7,38 de ori mai mare decât a celor diagnosticate la nivelul epidermei (Tabel V–VI). Aceste diferențe se corelează cu severitatea mult mai mare a leziunilor premaligne orale, în contrast cu a celor cutanate susținând ideea că diagnosticarea lor precoce reprezintă una dintre acele utile măsuri de prevenție a acestor neoplazii. Agresivitatea este favorizată de diversitatea factorilor nocivi fizici, chimici și biologici, factori care induc și întrețin un micromediu propice dezvoltării carcinogenezei [7,15].

Numeroase studii clinice indică această patologie ca fiind caracteristică bărbaților vârstnici, de peste 75 de ani, fumători și consumatori cronic de etanol. În prezent, la nivel mondial se constată o creștere a prevalenței în rândul femeilor și a tinerilor nefumători și fără antecedente specifice consumului de alcool [22].

Studiile clinice de specialitate evidențiază o incidență de trei ori mai mare a leziunilor premaligne orale la sexul masculin, comparativ cu cel feminin [22].

Distribuția tuturor cazurilor diagnosticate cu cancer, cutanat și oral, ne indică o preponderență a acestora la sexul masculin, cu un raport B/F = 3,27/1 (772/236) verificând astfel concluziile numeroaselor studii care precizează frecvențe mai mari în rândul bărbaților, în special în țările în curs de dezvoltare (Fig. 1–2) [23].

De asemenea, această preponderență se remarcă și în cazul în care luăm în considerare, în mod separat, carcinoamele dezvoltate de novo și pe cele dezvoltate pe leziuni premaligne, cu un raport de B/F = 2,84/1 și, respectiv, B/F = 4,40/1. Se poate susține, astfel, ipoteza conform căreia sexul masculin se numără printre factorii de risc, favorizanți dezvoltării carcinomului scuamocelular (Fig. 1–2).

Aceste diferențe pot fi explicate atât prin comportamentul refractar al acestora la mijloacele terapeutice indicate de clinicieni cât și prin expunerea mai frecventă la factorii carcinogeni externi.

our observation was that those diagnosed at the level of the oral mucosa were 7,38 more common than those affecting the skin (Tables V–VI). These differences match the significantly higher severity of oral premalignant lesions, in contrast to skin ones, thus supporting the idea that early diagnosis can greatly help prevent neoplasms. Their aggressiveness is favored by the diversity of harmful physical, chemical and biological factors which create and maintain a microenvironment conducive of carcinogenesis [7, 15].

Numerous clinical trials have indicated that such pathology is specific to men older than 75 who are also smokers and chronic drinkers of alcohol. At present, however, the prevalence among women and non-smoking, non-drinking youth is also on the rise across the world. Studies also reveal that oral premalignant lesions are three times more common in men than in women [22].

The distribution of all diagnosed skin and oral cancers from our cohort indicate that men are the more affected gender at a ratio of M/F = 3,27/1 (772/236). This result is aligned with the findings of many other studies, especially from developing countries (Figs 1–2) [23].

Moreover, this predominance is also noticeable in the case of de novo carcinomas and those on premalignant lesions, with a ratio of M/F = 2,84/1 and M/F = 4,40/1, respectively. The hypothesis that the male gender is among the risk factors for squamous cell carcinoma is thus confirmed (Fig. 1–2).

These differences may be explained both by men's reluctance to therapeutic means recommended by clinicians, as well as by their increased exposure to external carcinogenic factors compared to women.

When analyzing case distribution based on age, we noticed that both malignant and premalignant studied lesions were a more common occurrence in patients older than 50, even if they were diagnosed as early as the age of 30. This matches other similar results reported in the literature (Fig. 3).

Such observations justify yet again the need to raise awareness regarding the importance of the doctor-patient relationship for early detection and treatment of skin and oral premalignant lesions. This is a worthy objective

Analizând distribuția în funcție de vârstă putem observa că leziunile luate în studiu, atât cele maligne cât și cele premaligne, sunt mai frecvente începând cu vârsta de 50 de ani, deși acestea încep a fi diagnosticate încă de la 30 de ani, date similare celor prezente în literatură (Fig. 3).

Rezultatele obținute justifică încă odată atragerea atenției asupra importanței relației medic-pacient în identificarea și tratamentul precoce al leziunilor premaligne cutanate și orale, un obiectiv important în îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții acestor pacienți.

Astfel, noile strategii terapeutice utilizate în oncologie, au drept obiectiv stabilirea unor protocoale clare pentru diagnosticul și prognosticul leziunilor premaligne în stadiile incipiente, premergătoare transformării lor în carcinoame scuamocelulare [15].

Concluzii

Datele obținute au aplicabilitate clinică prin faptul că aduc noi informații care susțin importanța diagnosticului precoce al acestor leziuni premaligne orale și cutanate, leziuni care reprezintă o adevărată provocare pentru sistemele publice de sănătate, la nivel mondial. În plus, cercetarea de față susține realizarea unor trialuri clinice și epidemiologice pentru stabilirea unui management diagnostic și terapeutic corect și specific.

Bibliografie/Bibliography

1. Kivisaari A, Kähäri VM. Squamous cell carcinoma of the skin: Emerging need for novel biomarkers. *World J Clin Oncol* 2013; 4(4): 85–90.
2. Shevchuk Z, Filip A, Shevchuk V, Kashuba E. Number of Langerhans cells is decreased in premalignant keratosis and skin cancers. *Exp Oncol* 2014; 36(1): 34–37.
3. Krüger-Corcoran D, Vandersee S, Stockfleth E. Precancerous tumors and carcinomas in situ of the skin. *Internist (Berl)* 2013; 54(6): 671–682.
4. Abdou AG, Marae AH, El-Monaem Shoeib MA, Abo Saida AM. Maspin expression in epithelial skin tumours: an immunohistochemical study. *J Cutan Aesthet Surg* 2011; 4(2): 111–117.
5. Juretić M, Cerović R, Belušić-Gobić M et al. Salivary levels of TNF- α and IL-6 in patients with oral premalignant and malignant lesions. *Folia Biol (Praha)* 2013; 59(2): 99–102.
6. Vieira RA, Minicucci EM, Marques ME, Marques SA. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. *An Bras Dermatol* 2012; 87(1): 1105–1114.
7. Messadi DV. Diagnostic aids for detection of oral precancerous conditions. *Int J Oral Sci* 2013; 5(2): 59–65.
8. Schmitt JV, Miot HA. Actinic keratosis: a clinical and epidemiological revision. *An Bras Dermatol* 2012; 87(3): 425–434.
9. Narayana N, Gist J, Smith T et al. Desmosomal component expression in normal, dysplastic, and oral squamous cell carcinoma. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010: 649–731.
10. Carmelio S, Rodrigues GS, Shenoy R, Fernandes D. A brief review of common oral premalignant lesions with emphasis on their management and cancer prevention. *Indian J Surg* 2011; 73(4): 256–261.

in the general effort to improve patient survival and quality of life.

Consequently, new therapeutic strategies in the field of oncology aim to establish clear protocols for the diagnosis and treatment of premalignant lesions in incipient stages, preceding their transformation into squamous cell carcinomas [15].

Conclusions

The analyzed data provide clinically useful insights highlighting the importance of early diagnosis in the case of oral and skin premalignant lesions, which pose significant challenges to public health care systems worldwide. Additionally, the results of this study provide a rationale for the implementation of clinical and epidemiological trials in order to institute appropriate and specific management for diagnosis and treatment.

11. Nair DR, Pruthy R, Pawar U, Chaturvedi P. Oral cancer: Premalignant conditions and screening-an update. *J Cancer Res Ther* 2012; 8(Suppl 1): S57–66.
12. Yanofsky VR, Mercer SE, Phelps RG. Histopathological variants of cutaneous squamous cell carcinoma: a review. *J Skin Cancer* 2011; 2011: 210–813.
13. Kuraisy A, Karin M, Grivennikov SI. Tumor promotion via injury- and death-induced inflammation. *Immunity* 2011; 35(4): 467–477.
14. Tufaro AP, Chuang JC, Prasad N et al. Molecular markers in cutaneous squamous cell carcinoma. *Int J Surg Oncol* 2011; 2011: 231–475.
15. Meibodi NT, Nahidi Y, Javidi Z et al. A clinicopathologic study of precancerous skin lesions. *Iran J Dermatol* 2012; 15: 89–94.
16. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49(6): 1374–1403.
17. Wessels R, De Bruin DM, Faber DJ et al. Optical biopsy of epithelial cancers by optical coherence tomography (OCT). *Lasers Med Sci* 2014; 29(3): 1297–1305.
18. Safi AF, Nickenig HJ, Rothamel D et al. Expression of ezrin in oral squamous cell carcinoma: Prognostic impact and clinicopathological correlations. *J Craniomaxillofac Surg* 2015; 43(9): 1899–1905.
19. Gasche JA, Hoffmann J, Boland CR, Goel A. Interleukin-6 promotes tumorigenesis by altering DNA methylation in oral cancer cells. *Int J Cancer* 2011; 129(5): 1053-1063.
20. Jin G. Using biomarkers to detect oral cancer holds potential for saving lives when the cancer is most curable *Biomark Med* 2010; 4(6): 835–838.
21. Abdulmajeed AA, Farah CS. Can immunohistochemistry serve as an alternative to subjective histopathological diagnosis of oral epithelial dysplasia? *Biomark Cancer* 2013; 5: 49–60.
22. Starzyńska A, Pawłowska A, Renkielska D et al. Oral premalignant lesions: epide-miological and clinical analysis in the northern Polish population. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31(6): 341–350.
23. Chen FC, Zhang F, Zhang ZJ et al. Tumor necrosis factor- α gene polymorphisms and risk of oral cancer: evidence from a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(12): 7243–7249.

Conflict de interese
NEDECLARAT

Conflict of interests
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Carmen Elena Cotrutz, Profesor, MD, PhD
 Departamentul de Științe Morfo-Funcționale II,
 Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa"
 Strada Universității nr. 16, 700115 Iași
 e-mail: cotrutz@yahoo.com

Correspondance address: Carmen Elena Cotrutz, Professor, MD, PhD
 Department of Morpho-Functional Sciences II,
 "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy
 16 Universității Street, 700115 Iași, Romania
 e-mail: cotrutz@yahoo.com

