

## LEZIUNI PREMALIGNNE ȘI MALIGNNE ALE MUCOASEI ORALE ȘI IMPACTUL ACESTORA ASUPRA CALITĂȚII VIEȚII PACIENȚILOR

### PREMALIGNANT AND MALIGNANT LESIONS OF THE ORAL MUCOSA AND THEIR IMPACT ON PATIENTS' QUALITY OF LIFE

ANA-MARIA POPA\*, LAURA GHEUCĂ-SOLOVĂSTRU\*\*, IOANA POPESCU\*\*, MĂDĂLINA MOCANU\*\*, ADRIANA IONELA PĂTRAȘCU\*\*, DAN VÂȚĂ\*\*

#### Rezumat

Calitatea vieții pacienților este un concept din ce în ce mai frecvent abordat în lumea medicală, având scopul de a integra în managementul terapeutic chestionare cu privire la modul în care bolnavul se percepe pe sine în raport cu boala și viața sa. Dintre afecțiunile mucoasei orale cu cel mai semnificativ impact asupra calității vieții, se disting leziunile premaligne și maligne, cu un prognostic ce poate influența nu doar calitatea vieții, ci și durata acesteia [1]. Majoritatea carcinoamelor scuamocelulare orale se dezvoltă pe fondul leziunilor premaligne ale cavității bucale. O gamă largă de afecțiuni au fost implicate în dezvoltarea cancerului oral, inclusiv leucoplazia, eritroplazia, lichenul plan oral, cheilita actinică, fibroza submucoasă orală [2]. Leziunile mucoasei bucale afectează în mod negativ calitatea vieții; limitarea funcțională, incapacitatea fizică și dizabilitățile psihologice ducând la izolare socială.

**Cuvinte cheie:** eritroplazie, leucoplazie, lichen plan, carcinom scuamocelular, calitatea vieții.

#### Summary

Patient quality of life is an increasingly common concept in the medical world, with the aim of integrating questionnaires on the patient's self-perception of illness and life into therapeutic management. Among the oral mucosal diseases with the most significant impact on quality of life, premalignant and malignant lesions are distinguished, with a prognosis that can influence not only quality of life but also its duration [1]. The majority of oral squamous cell carcinomas develop against the background of premalignant lesions of the oral cavity. A wide range of conditions have been implicated in the development of oral cancer, including leukoplakia, erythroplakia, oral lichen planus, actinic cheilitis, oral submucous fibrosis [2]. Oral mucosal lesions adversely affect quality of life, functional limitation, physical disability and psychological disability leading to social isolation.

**Keywords:** erythroplasia, leukoplakia, lichen planus, squamous cell carcinoma, quality of life.

Intrat în redacție: 09.08.2023

Acceptat: 18.09.2023

Received: 09.08.2023

Accepted: 18.09.2023

\* Secția de Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași.  
Dermatovenerology Clinic, "Saint Spiridon" Emergency County Clinical Hospital, Iași, Romania.

\*\* Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași, România.  
Department of Dermatology, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine, Iași, Romania.

## Introducere

Organizația Mondială a Sănătății definește calitatea vieții ca fiind „percepția fiecărui individ asupra poziției sale în viață în contextul culturii sale și al sistemului de valori în care trăiește și în raport cu scopurile, așteptările, standardele și preocupările sale”. Necesitatea de a asocia percepția asupra sănătății cu cea a capacității de a efectua activități cotidiene duce la stabilirea conceptului de calitate a vieții legată de sănătate. Aceste concepte încorporează percepția de sine ca o componentă importantă a evaluării stării de sănătate și promovează înțelegerea modului în care boala interferează cu viața socială a subiecților [1]. Afecțiunile orale potențial maligne (OPMD) sunt un grup de afecțiuni cronice cu morbiditate și mortalitate crescute din cauza modificărilor canceroase. Monitorizarea atentă a acestor leziuni de către un specialist cu experiență este recomandată pentru a identifica orice modificări maligne în stadiile incipiente, pentru a reduce povara cancerului. S-a documentat că pacienții cu OPMD prezintă simptome semnificative legate de sănătate care afectează QoL[3].

## Materiale și Metode

S-a efectuat o căutare cuprinzătoare în literatură folosind bazele de date PubMed, Elsevier în martie 2023, folosind termenii “leziuni premaligne și maligne orale” și “calitatea vieții la pacienți cu leziuni ale mucoasei orale”. Studiile și review-urile au fost incluse dacă descriau afecțiunile mucoasei orale și metode de cuantificare a impactului asupra vieții pacienților, precum și abordări în tratamentul acestora, publicate în ultimii ani.

## Rezultate

### A. Afecțiuni orale potențial maligne

#### 1. Eritroplazia

Denumită și boala Bowen a mucoaselor, eritroplazia orală are o frecvență mult mai mică decât eritroplazia cu localizare genitală. Ca și factori de risc, atât pentru eritroplazie, cât și pentru leucoplazie, au fost incriminați fumatul, consumul excesiv de alcool, igienă precară, traumatisme repetate, vârsta înaintată, infecțiile

## Introduction

The World Health Organization defines quality of life as “each individual’s perception of his or her position in life in the context of his or her culture and value system and in relation to his or her goals, expectations, standards and concerns”. The need to link the perception of health with that of the ability to perform everyday activities leads to the concept of health-related quality of life. These concepts incorporate self-perception as an important component of health status assessment and promote understanding of how illness interferes with subjects’ social lives [1]. Oral potentially malignant diseases (OPMD) are a group of chronic conditions with increased morbidity and mortality due to cancerous changes. Careful monitoring of these lesions by an experienced specialist is recommended to identify any malignant changes in the early stages to reduce the burden of cancer. Patients with OPMD have been documented to have significant health-related symptoms that affect QoL[3].

## Materials and Methods

A comprehensive literature search was conducted using PubMed, Elsevier databases in March 2023 using the terms “premalignant and malignant oral lesions” and “quality of life in patients with oral mucosal lesions”. Studies and reviews were included if they described oral mucosal diseases and methods to quantify the impact on patients’ lives, as well as approaches to their treatment, published in recent years.

## Results

### A. Potentially malignant oral conditions

#### 1. Erythroplasia

Also called Bowen’s disease of the mucous membranes, oral erythroplasia is much less common than genital erythroplasia. Smoking, excessive alcohol consumption, poor hygiene, repeated trauma, old age, human papillomavirus infections have been identified as risk factors for both erythroplasia and leukoplakia. [2] Clinically, it presents as an erythematous, slightly elevated, well-demarcated plaque with a polycyclic,

cu papilomavirusuri umane. [2] Clinic, se prezintă ca o placă eritematoasă, ușor elevată, bine delimitată, cu contur policiclic, de aspect lăcuit, asimptomatică, localizată în special la nivelul planșeului bucal. [4] Este mai rar întâlnită decât leucoplazia, dar mult mai probabil să prezinte displazie sau carcinom, de aceea orice eritroplazie ar trebui biopsiată și examinată histopatologic.[2] Într-un studiu pe o serie de cazuri, Shafer a analizat biopsiile a 65 de cazuri de eritroplazie, toate prezentând un anumit grad de displazie epitelială: 51% - CSC invaziv, 40% - carcinom in situ sau displazie epitelială severă, iar restul de 9% - displazie ușoară până la moderată. Prin urmare, eritroplazia este o leziune mult mai îngrijorătoare decât leucoplazia. De asemenea, într-o eritroleucoplazie mixtă, componenta roșie este mai probabil să prezinte modificări displazice decât cea albă; de aceea, atunci când se alege locul de biopsie într-o leziune mixtă, clinicianul trebuie să se asigure că specimenul include componenta eritematoasă.[5] Ca și principii de tratament, au fost descrise excizia chirurgicală, 5-fluorouracil topic, chiuretare și electro/criocauterizare, radioterapie, terapie laser. Recidivele sunt însă frecvente, niciun tratament actual nu și-a dovedit eficacitatea în prevenirea apariției de noi leziuni, evaluarea periodică fiind esențială [2]. Pacienții cu tulburări orale potențial maligne (OPMD), inclusiv leucoplazie orală și eritroplazie, leucoplazie verucoasă proliferativă, fibroză submucoasă orală și leziuni de lichen plan oral, pot fi dificil de gestionat. O mică parte vor suferi dezvoltare malignă, determinarea riscului de cancer al pacientului fiind cheia pentru luarea deciziilor de management.

## 2. Leucoplazia

Leucoplazia este constituită din leziuni keratozice, albicioase, cu contur policiclic, cu suprafață opalescentă, lucioasă, fiind persistente, aderente, localizate pe mucoasa orală, asimptomatice. Poate afecta orice mucoasă, dar în special buzele, mucoasa jugală, gingiile, zonele laterale ale limbii[4]. Leucoplazia precoce (subțire) apare ca o placă alb-cenușie ușor elevată. Pe măsură ce leziunea progresează, devine mai groasă și mai albă, uneori dezvoltând un aspect pielos cu fisuri pe suprafață (leucoplazia omogenă sau groasă). Unele leucoplazii dezvoltă neregularități pe suprafață și sunt denumite leucoplazii granulare,

lacquered appearance, asymptomatic, located mainly on the buccal floor. [4] It is less common than leukoplakia, but more likely to present with dysplasia or carcinoma, so any erythroplakia should be biopsied and examined histopathologically[2]. In a case series study, Shafer analysed biopsies of 65 cases of erythroplasia, all of which showed some degree of epithelial dysplasia: 51%-invasive SCC, 40% - carcinoma in situ or severe epithelial dysplasia, and the remaining 9% - mild to moderate dysplasia. Therefore, erythroplasia is a more worrying lesion than leukoplakia. Also, in a mixed erythroleukoplakia, the red component is more likely to show dysplastic changes than the white component; therefore, when choosing the biopsy site in a mixed lesion, the clinician should ensure that the specimen includes the erythematous component[5]. As treatment principles, surgical excision, topical 5-fluorouracil, curettage and electro/cryocautery, radiotherapy, laser therapy have been described. However, relapses are common, no current treatment has proven effective in preventing new lesions, and regular evaluation is essential [2]. Patients with oral potentially malignant disorders (OPMD), including oral leukoplakia and erythroplakia, proliferative verrucous leukoplakia, oral submucous fibrosis and oral lichen planus lesions, can be difficult to manage. A small proportion will undergo malignant development, determining the patient's cancer risk is key to making management decisions.

## 2. Leukoplakia

Leukoplakia consists of keratotic, whitish, polycyclic lesions with a shiny, opalescent surface, persistent, adherent, located on the oral mucosa, asymptomatic. It can affect any mucosa, but especially the lips, jugal mucosa, gums, lateral areas of the tongue[4]. Early (thin) leukoplakia appears as a slightly raised greyish-white plaque. As the lesion progresses, it becomes thicker and whiter, sometimes developing a skin-like appearance with fissures on the surface (homogeneous or thick leukoplakia). Some leukoplakia develop surface irregularities and are referred to as granular leukoplakia, others develop a papillary surface (verrucous leukoplakia) [6] Note that leukoplakia

alte dezvoltând o suprafață papilară (leucoplazie verucoasă). [6] De reținut este că leucoplazia este un termen clinic, aspectul histopatologic fiind unul variabil. Frecvența modificărilor displazice variază între 15-39% în mai multe studii. Transformarea malignă se produce după intervale variabile (1-20 ani).[6] Tratatamentul leucoplaziei cuprinde diverse metode de excizie (chirurgicală, electrocauterizare, crioterapie, laser CO<sub>2</sub>, terapie fotodinamică), tratament topic (5-fluorouracil, antiinflamatoare), sistemic (vitamina A, beta-caroten), alături de suprimarea factorilor de risc (fumatul, consumul de alcool) și reevaluare periodică. [4] În 2016, Lodi concluzionează că datele referitoare la tratamentul leucoplaziei sunt limitate, terapiile fiind eficiente, însă recăderile și efectele adverse, frecvente.[7]

În 2019, sunt publicate primele date din Australia cu privire la calitatea vieții persoanelor cu leucoplazie orală. Utilizând atât Chestionarul generic scurt de sănătate (SF-12) cât și Chestionarul pentru OPMD (OPMDQ), subiecții au raportat o calitate mai slabă a vieții. Comparativ cu indivizii control, în relație cu vârsta, sexul, fumatul și consumul de alcool. În 2023, 41 de persoane cu leucoplazie au fost

intervievate pe baza SF-12 și OPMDQ în patru momente: la diagnosticul clinic, la revizuirea post-biopsie, (diagnostic confirmat) și la controalele de urmărire la 3 și 6 luni. Rezultatele au arătat că nu există diferențe semnificative în scorurile chestionarului SF-12 de-a lungul timpului. O îmbunătățire generală a calității vieții participanților a fost evidentă pe parcursul perioadei de 6 luni investigate în domeniile bunăstării psihologice și sociale și efectul tratamentului asupra vieții de zi cu zi, ca și în scorul total al OPMDQ. Vârsta, sexul, starea medicală, consumul de tutun/alcool, localizarea leziunii, dimensiunea, prezența displaziei și tratamentul nu au afectat scorurile QoL în timp.[29]

### 3. Cheilita actinică

Este considerată o leziune premalignă, cu posibilitatea de progresie spre carcinom scuamocelular în 6-10% din cazuri. Este localizată preponderent pe buza inferioară, ca urmare a expunerii îndelungate la radiațiile UV. [3] Din punct de vedere clinic, leziunea evoluează de la o semimucoasă cu caracter uscat și descumativ, la

is a clinical term and the histopathological appearance is variable. The frequency of dysplastic changes varies between 15-39% in several studies. Malignant transformation occurs after variable intervals (1-20 years).[6] Treatment of leukoplakia includes various methods of excision (surgical, electrocautery, cryotherapy, CO<sub>2</sub> laser, photodynamic therapy), topical treatment (5-fluorouracil, anti-inflammatory), systemic (vitamin A, beta-carotene), along with suppression of risk factors (smoking, alcohol consumption) and periodic re-evaluation. [4] In 2016, Lodi concludes that data on the treatment of leukoplakia are limited, therapies are effective but relapses and adverse effects are common[7].

In 2019, the first data from Australia on the quality of life of people with oral leukoplakia are published. Using both the Short Generic Health Questionnaire (SF-12) and the OPMD Questionnaire (OPMDQ), subjects reported poorer quality of life. compared to control individuals, in relation to age, gender, smoking and alcohol consumption. In 2023, 41 individuals with leukoplakia were interviewed based on the SF-12 and OPMDQ at four time points: at clinical diagnosis, at post-biopsy review, (confirmed diagnosis) and at 3- and 6-month follow-up controls. Results showed no significant differences in SF-12 scores over time. An overall improvement in participants' quality of life was evident over the 6-month period investigated in the domains of psychological and social well-being and effect of treatment on daily life, as well as in the total OPMDQ score. Age, gender, medical condition, tobacco/alcohol use, lesion location, size, presence of dysplasia and treatment did not affect QoL scores over time[29].

### 3. Actinic cheilitis

It is considered a premalignant lesion, with the possibility of progression to squamous cell carcinoma in 6-10% of cases. It is predominantly located on the lower lip as a result of long-term exposure to UV radiation. [3] Clinically, the lesion progresses from a semi-mucous with a dry and scaly character, to accentuated hyperkeratosis, painful fissures, repeated bleeding, to deep fissures, hard-to-heal ulcerations, hyperkeratotic blocks. Usually asymptomatic, may manifest with pain, burning, anaesthesia. Histopatho-

accentuarea hiperkeratozei, fisuri dureroase, sângerări repetate, până la fisuri profunde, ulcerații greu vindecabile, blocuri hiperkeratozice. De obicei asimptomatică, se poate manifesta cu durere, arsură, anestezie. Examenul histopatologic evidențiază hiperkeratoză, elastoză solară, displazie epitelială de diverse grade, inflamație perivasculară. Ca și tratament, sunt utilizate atât metode chirurgicale (vermilionectomie excizională, crioterapie, electrocauterizare, laser CO<sub>2</sub>), cât și metode non-chirurgicale (5-fluorouracil, imiquimod, acid tricloracetic, fototerapie, creme cu enzime de reparare ale ADN-ului). [8] Un review sistematic și o metaanaliză (pe 283 pacienți) au arătat că leziunile tratate chirurgical au o rată de remisie mai mare decât leziunile tratate nechirurgicale (92,8% vs 65%) și rate mai scăzute de recurență (8,4 vs 19,2%) [8]. Un review sistematic din 2021, ce a cuprins 699 pacienți, arată că terapiile invazive (chirurgia parțială și tratamentele cu laser) au avut cele mai bune rezultate cosmetice și terapeutice cu puține recidive. Terapia fotodinamică a demonstrat rezultate satisfăcătoare, în timp ce tratamentele topice au fost cele mai puțin benefice. Eficacitatea terapiei fotodinamice a fost îmbunătățită atunci când a fost combinată cu imiquimod 5%. Atunci când cheilita actinică este tratată, nu există niciun risc de progresie a cancerului. Sunt necesare studii mai ample pentru a confirma aceste rezultate.[10] Un alt review sistematic din 2022, ce a inclus 512 pacienți tratați cu laser concluzionează că terapia laser a arătat un clearance complet al cheilitei actinice la 92,5% dintre pacienți (rata de recurență de 21.43%). Mai mult, a observat o frecvență foarte scăzută a transformării maligne după tratament (detectată în doar 3 din cele 20 de studii analizate). De asemenea, rezultatele cosmetice și satisfacția pacientului au fost descrise ca fiind excelente în majoritatea studiilor. Terapia cu laser arată, de asemenea, rezultate superioare tratamentului cu agenți topici antiinflamatori și antineoplazici. Nu există însă protocoale de tratament stabilite privind parametrii fizici ai laserului sau numărul de ședințe necesare pentru un tratament corect. [11]

#### 4. Lichen plan oral

Boala inflamatorie cronică a mucoasei orale, afectează cu precădere femeile peste 50 de ani, având distribuție simetrică bilaterală. Clinic au

logical examination reveals hyperkeratosis, solar elastosis, epithelial dysplasia of various degrees, perivascular inflammation. Both surgical (excisional vermilionectomy, cryotherapy, electrocautery, CO<sub>2</sub> laser) and non-surgical methods (5-fluorouracil, imiquimod, trichloroacetic acid, phototherapy, DNA repair enzyme creams) are used for treatment [8]. A systematic review and meta-analysis (on 283 patients) showed that surgically treated lesions have a higher remission rate than non-surgically treated lesions (92.8% vs 65%) and lower recurrence rates (8.4 vs 19.2%)[8]. A 2021 systematic review of 699 patients shows that invasive therapies (partial surgery and laser treatments) had the best cosmetic and therapeutic results with few recurrences. Photodynamic therapy showed satisfactory results, while topical treatments were the least beneficial. The efficacy of photodynamic therapy was improved when combined with imiquimod 5%. When actinic cheilitis is treated, there is no risk of cancer progression. Larger studies are needed to confirm these results.[10] Another systematic review from 2022, which included 512 patients treated with laser concludes that laser therapy showed complete clearance of actinic cheilitis in 92.5% of patients (recurrence rate of 21.43%). Furthermore, it observed a very low frequency of malignant transformation after treatment (detected in only 3 of the 20 studies reviewed). Cosmetic results and patient satisfaction were also described as excellent in most studies. Laser therapy also shows superior results to treatment with topical anti-inflammatory and anti-neoplastic agents. However, there are no established treatment protocols regarding the physical parameters of the laser or the number of sessions required for correct treatment [11].

#### 4. Oral lichen planus

Chronic inflammatory disease of the oral mucosa, predominantly affecting women over 50 years of age, with bilateral symmetrical distribution. Clinically 6 types have been described: reticular, papular, plaque, atrophic/erosive, ulcerative, bullous. [6] The reticular form has a whitish network appearance (Wickham's stripe), often located on the posterior buccal mucosa bilaterally. The plaque form is often located on the dorsal aspect of the tongue and is difficult to

fost descrise 6 tipuri: reticular, papular, în plăci, atrofic/eroziv, ulcerativ, bulos. [6] Forma reticulară prezintă aspect de rețea albicioasă (striul lui Wickham), localizat adesea pe mucoasa bucală posterioară bilateral. Forma în plăci este adesea localizată pe fața dorsală a limbii, fiind dificil de diferențiat de leucoplazie. Forma papulară se caracterizează prin formarea de papule, adesea pe leziunile reticulare. Forma atrofică/erozivă este dificil de separat clinic, ambele manifestându-se prin leziuni eritematoase, atrofice, cu striuri radiare albe, fine la periferie. Apariția unei ulceratii dă forma ulcerativă, iar formarea de bule/separare largă a epitelului - forma buloasă. [12]. În literatura medicală actuală există mai multe raportări de carcinoame cu celule scuamoase dezvoltate pe terenul leziunilor de LPO anterioare. Cu toate acestea, există o dezbatere continuă cu privire la posibila natură premalignă a LPO. Rezultatele studiilor care au examinat potențialul malign au variat semnificativ (rata de transformare malignă raportată variind de la 0% la 12,5%). [13] Este încă controversat dacă ar trebui efectuată biopsie pentru fiecare leziune de LPO. Pentru leziunile erozive, biopsia trebuie efectuată în special pentru acele leziuni cu suspiciunea de modificare displazică.[6] Ca și tratament, în caz de durere, senzație de arsură, inflamație se recomandă corticosteroizi unguent sau spray. Pentru leziuni de dimensiuni mari, severe se utilizează Triamcinolon intralezional, alături de Prednisolon oral. Leziunile multifocale severe, cu ulceratii pledează pentru creșterea dozei de Prednisolon. În literatură a fost descrisă și combinația dintre Levamisol, Prednisolon oral și Dexametazonă în orobase. [13]

Povara pe care o reprezintă LPO asupra vieții de zi cu zi a pacienților a fost explorată cu ajutorul metodelor calitative într-o măsură limitată. Studiile demonstrează asocierea LPO cu disconfortul oral și dificultatea de a mânca, de a realiza igiena orală și de a vorbi, precum și cu consecințele psihologice negative datorate comportamentului clinic imprevizibil, cronicității și potențialului de transformare malignă. Un studiu calitativ folosind grupuri de pacienți cu LPO subliniază simptomele și factorii declanșatori pentru exacerbarea acestora. Autorii au inclus pacienți din Irlanda și SUA și au definit factori declanșatori care contribuie la durerile pacien-

differentiate from leukoplakia. The papular form is characterized by the formation of papules, often on reticular lesions. The atrophic/erosive form is difficult to separate clinically, both manifesting as erythematous, atrophic lesions with fine, white, radiating streaks at the periphery. The appearance of an ulceration gives the ulcerative form, and the formation of bullae/broad epithelial separation - the bullous form. [12] In the current medical literature there are several reports of squamous cell carcinomas developed on the site of previous OPL lesions. However, there is ongoing debate about the possible premalignant nature of LPO. Results of studies examining malignant potential have varied significantly (reported malignant transformation rate ranging from 0% to 12.5%) [13]. It is still controversial whether biopsy should be performed for every OPL lesion. For erosive lesions, biopsy should be performed especially for those lesions with suspected dysplastic changes.[6] As treatment, corticosteroid ointment or spray is recommended in case of pain, burning, inflammation. For large, severe lesions, Triamcinolone is used intralesionally, along with oral Prednisolone. Severe multifocal lesions with ulceration advocate increasing the dose of Prednisolone. The combination of Levamisole, oral Prednisolone and Dexamethasone in orobase has also been described in the literature [13]. The burden of LPO on patients' daily lives has been explored using qualitative methods to a limited extent. Studies demonstrate the association of OPL with oral discomfort and difficulty in eating, performing oral hygiene and speaking, as well as negative psychological consequences due to unpredictable clinical behaviour, chronicity and the potential for malignant transformation. A qualitative study using groups of patients with OPL highlights symptoms and triggers for exacerbation. The authors included patients from Ireland and the USA and defined triggers that contribute to pain in patients with OPL: tooth brushing, food intake, fluid intake, smiling, mouth breathing, talking and touching.[14] A study by Suliman et al. highlighted that oral health in patients with symptomatic lichen planus is associated with reduced quality of life compared to asymptomatic forms. Another similar result was obtained in the study by

ților cu LPO: periajul dinților, consumul de alimente, consumul de lichide, zâmbetul, respirația prin gură, vorbitul și atingerea.[14] Un studiu al lui Suliman et al. a subliniat că sănătatea orală la pacienții cu lichenul plan simptomatic este asociată cu calitatea vieții redusă comparativ cu forme asimptomatice. Un alt rezultat similar a fost obținut în studiul lui McGrath și colab., care a arătat că pacienții cu ulcer, eroziuni au avut niveluri de calitate a vieții mai reduse comparativ cu pacienții asimptomatici.

În 2021, în cadrul unui studiu ce a investigat calitatea vieții pacienților tratați pentru OPMD mai mulți pacienți au raportat că au suferit durere severă (15,3%), senzație de arsură la consumarea alimentelor picante (36%), dificultate la deschiderea gurii (15,3%), modificarea senzației de gust (36,8%), limitarea consumului de alimente dorite (24,5%) și uscăciunea gurii (7,1%). Mulți pacienți s-au simțit foarte frustrați, deprimați (9,2%) și au raportat că starea lor le-a afectat satisfacția față de viață (19,4%). Cu toate acestea, nicio relație socială nu a fost afectată și nici nu le-a adăugat disconfort la evenimente sociale sau întâlniri. Principala lor preocupare a fost probabilitatea de progresie spre malignitate.[27]

## **B. Leziuni maligne ale mucoasei orale**

Peste 90% din cazuri sunt reprezentate de carcinoame scuamocelulare, mai puțin de 10% - melanom, limfom, tumori ale glandelor salivare[1]. Semnele și simptomele ce ridică suspiciunea de cancer oral sunt: răni sau durere persistentă, modificări localizate ale aspectului/consistenței mucoasei, formațiune persistentă sau în creștere, sângerarea localizată. Boala precoce se poate manifesta ca macule neregulate albe, roșii sau mixte pe mucoasă, cele mai avansate apar ca un nodul indurat elevat, adesea cu o suprafață ulcerată. Răspândirea locală sau sistemică poate determina disfagie, odinofagie, disfonie, otalgie, scădere în greutate și limfadenopatie. [6]

### **1. Carcinomul scuamocelular oral (CSCO)**

Primul semn clinic poate fi o fisură/ o mică eroziune/ o ulcerăție persistentă care sângerează ușor, localizate frecvent la nivelul limbii sau a planșeului bucal. Pot deveni mari, conopidiforme, urât mirositoare din cauza suprainfecției.

McGrath et al. which showed that patients with ulcer, erosions had lower levels of quality of life compared to asymptomatic patients. In 2021, in a study investigating the quality of life of patients treated for OPMD several patients reported experiencing severe pain (15.3%), burning sensation when eating spicy foods (36%), difficulty opening the mouth (15.3%), change in taste sensation (36.8%), limitation in eating desired foods (24.5%) and dry mouth (7.1%). Many patients felt very frustrated, depressed (9.2%) and reported that their condition affected their satisfaction with life (19.4%). However, no social relationships were affected nor did it add to their discomfort at social events or gatherings. Their main concern was the likelihood of progression to malignancy[27].

## **B. Malignant lesions of the oral mucosa**

More than 90% of cases are squamous cell carcinomas, less than 10% - melanoma, lymphoma, salivary gland tumours[1]. Signs and symptoms raising suspicion of oral cancer are: persistent sores or pain, localised changes in mucosal appearance/consistency, persistent or growing formation, localised bleeding. Early disease may manifest as irregular white, red or mixed macules on the mucosa, more advanced ones appear as an elevated indurated nodule, often with an ulcerated surface. Local or systemic spread may result in dysphagia, odynophagia, dysphonia, otalgia, weight loss and lymphadenopathy. [6]

### **1. Oral squamous cell carcinoma (OSCC)**

The first clinical sign may be a persistent fissure/small erosion/ulceration that bleeds slightly, often located on the tongue or the buccal floor. May become large, conopidiform, foul-smelling due to superinfection. [2] Accumulation of successive mutations causes epithelial changes preceding transformation to invasive carcinoma. Except in the case of very poorly differentiated tumours, the prototypic histological features are fairly constant[16]. Oral florid papillomatosis (OFP) represents the formation of multiple verrucous and papillomatous growths that converge to form plaques and vegetations. More common in male smokers aged 60-70 years, it is

[2] Acumularea de mutații succesive determină modificări epiteliale ce preced transformarea în carcinom invaziv. Cu excepția cazului de tumori foarte slab diferențiate, caracteristicile histologice prototipice sunt destul de constante[16]. Papilomatoza orală floridă (POF) reprezintă formarea de excrescențe veruciforme și papilomatoase multiple care converg, formând plăci și vegetații. Mai frecvent la bărbații fumători între 60-70 de ani, este considerată o variantă cu grad scăzut de malignitate a CSC verucos al mucoasei bucale. Poate dezvolta uneori zone de carcinom invaziv, necesitând o monitorizare atentă și un tratament care vizează rezoluția definitivă.[5] Tratamentul POF este eminamente chirurgical prin excizie, electrocoagulare și laser CO<sub>2</sub>, crioterapia cu azot lichid, agenți chimioterapici, citostatici și imunomodulatori topici (retinoizi, acid salicilic, acid tricloroacetic, podofilină, podofilotoxină, 5-fluoruracil) [2]. În 2022, Pedro și colaboratorii descriu tratamentul cu imiquimod 5% în orabase în zile alternative timp de 16 săptămâni completat cu aplicarea de gel cu acid hialuronic [18]. Într-un studiu din 2021, 135 de pacienți cu CSCO au fost grupați, în funcție de tratamentul aplicat: numai chirurgie, radioterapie post-chirurgicală (PRT) și chimio-radioterapie post-chirurgicală (PCRT). S-au utilizat 12 itemi Short Form Health Survey (SF-12) și Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) pentru a evalua HRQoL (calitatea vieții legată de sănătatea generală) și, respectiv, OHRQoL (cea legată de sănătatea orală) la 1 lună și 6 luni după tratament. Rezultatele arată că la 1 lună post-tratament, pacienții care au primit PCRT au prezentat valori medii semnificativ mai mici pentru domeniile fizice și mentale ale SF-12 și valori medii mai mari ale subscalei și scorului global OHIP-14 decât cei tratați doar prin chirurgie și PRT. Funcționarea socială, starea generală de sănătate și durerea corporală din SF-12 și limitările funcționale, durerea fizică și dizabilitatea fizică dintre domeniile OHIP-14 au fost foarte afectate. Deși unele domenii fizice din SF-12 au arătat o îmbunătățire semnificativă, domeniile mentale au rămas o problemă semnificativă chiar și după 6 luni. Cu toate acestea, OHRQoL a fost semnificativ redusă în toate cele trei grupuri de studiu. [19] Având în vedere rata mare a mortalității, detectarea precoce are ca rezultat un prognostic și rate de

considered a low-grade malignant variant of verrucous CSC of the oral mucosa. It can sometimes develop areas of invasive carcinoma, requiring close monitoring and treatment aimed at definitive resolution[5]. POF treatment is eminently surgical by excision, electrocoagulation and CO<sub>2</sub> laser, liquid nitrogen cryotherapy, chemotherapeutic agents, cytostatics and topical immunomodulators (retinoids, salicylic acid, trichloroacetic acid, podophyllin, podophyllotoxin, 5-fluorouracil)[2]. In 2022, Pedro et al describe treatment with imiquimod 5% in orabase on alternate days for 16 weeks supplemented with hyaluronic acid gel application [18]. In a 2021 study, 135 patients with CSCO were grouped according to treatment: surgery only, post-surgical radiotherapy (PRT) and post-surgical chemo-radiotherapy (PCRT). 12 Short Form Health Survey (SF-12) and Oral Health Impact Profile-14 (OHIP-14) items were used to assess HRQoL (general health-related quality of life) and OHRQoL (oral health-related) at 1 month and 6 months post-treatment, respectively. Results show that at 1 month post-treatment, patients who received PCRT had significantly lower mean values for the physical and mental domains of the SF-12 and higher mean values of the OHIP-14 subscale and overall score than those treated with surgery and PRT alone. Social functioning, general health and bodily pain in the SF-12 and functional limitations, physical pain and physical disability among the OHIP-14 domains were highly affected. Although some physical domains in SF-12 showed significant improvement, mental domains remained a significant problem even after 6 months. However, OHRQoL was significantly reduced in all three study groups. [19] Given the high mortality rate, early detection results in better prognosis and survival rates and lower morbidity following treatment. [17] The first line of treatment for oral cancers is surgical excision, the aim being curative treatment with as few functional and aesthetic sequelae as possible. Combination with chemotherapy/radiotherapy can improve the chances in advanced stage patients. Surgical interventions range from simple wide local excision and primary closure to complex tongue/mouth/mandible resections with the need for locoregional flaps or

supraviețuire mai bune și o morbiditate mai mică în urma tratamentului. [17]

Tratamentul cancerelor orale are ca primă linie excizia chirurgicală, scopul fiind tratamentul curativ, cu cât mai puține sechele funcționale și estetice. Asocierea cu chimioterapie/radioterapie poate îmbunătăți șansele la cei în stadiu avansat. Intervențiile chirurgicale variază de la simpla excizie locală largă și închiderea primară, până la rezecții complexe ale limbii/planșeului bucal/mandibulei, cu necesitatea lambourilor locoregionale sau reconstrucției cu lambou liber microvascular. [5]. Deși aceste abordări invazive pot impune riscuri importante, extirparea cancerelor orale este indubitabil asociată cu îmbunătățirea vieții pacienților. Un studiu din 2020, realizat în Indonezia, a inclus 21 de pacienți care au fost diagnosticați cu CSC oral în stadiul 3-4 și pe cale să treacă printr-o intervenție chirurgicală. Rezultate au arătat o scădere semnificativă a durerii bucale postoperatorii și a nivelului de anxietate, în timp ce calitatea vieții pacientului postoperator a fost semnificativ crescută. În ciuda procedurii invazive care ar putea provoca efect postoperator, pacienții cu CSC oral din studiu au arătat o calitate mai bună a vieții după îndepărtarea cancerului. [26] Agenții imunoterapici, în special inhibitorii tirozin kinazei și inhibitorii PD-1, sunt acum utilizați în combinație cu chimioterapia pe bază de cisplatină sau în monoterapie [19]. Un studiu din 2021 a evaluat terapia genică cu Adenovirus-p53, plecând de la observația că mutațiile P-53 (genă supresoare de tumori) au fost identificate în majoritatea cazurilor de LPO și CSCO. Restaurarea funcției p53 folosind recombinația p53 cu adenovirus ca sistem de livrare, a dus la o regresie completă a tumorii în modele murine și linii celulare. Aprobate în China în 2003, s-a dovedit a fi eficient singur și în combinație cu regimurile standard pentru cancerul oral și LPO. Cu toate acestea, lipsa unor studii în alte populații decât chinezii îi limitează potențialul. [18] Chimioterapia cuprinde o gamă largă de agenți: cisplatină, nitrozouree, dacarbazină, imunoterapia cu IL-2, Imatinib, Dabrafenib și vemurafenib. [19] În ceea ce privește prognosticul, Chaudhry et al. au raportat că durata medie de viață de la momentul diagnosticului a fost de aproximativ 18 luni. Sampat și Sirsates au

microvascular free flap reconstruction. [5]. Although these invasive approaches may impose significant risks, removal of oral cancers is undoubtedly associated with improved patient outcomes. A 2020 study in Indonesia included 21 patients who were diagnosed with stage 3-4 oral CSC and about to undergo surgery. Results showed a significant decrease in postoperative oral pain and anxiety levels, while postoperative patient quality of life was significantly increased. Despite the invasive procedure that could cause postoperative effect, oral CSC patients in the study showed better quality of life after cancer removal [26]. Immunotherapeutic agents, particularly tyrosine kinase inhibitors and PD-1 inhibitors, are now used in combination with cisplatin-based chemotherapy or as monotherapy [19]. A 2021 study evaluated Adenovirus-p53 gene therapy, based on the observation that P-53 (tumor suppressor gene) mutations were identified in most cases of OPL and OSCC. Restoration of p53 function using recombinant p53 with adenovirus as delivery system resulted in complete tumor regression in murine models and cell lines. Approved in China in 2003, it has been shown to be effective alone and in combination with standard oral cancer and LPO regimens. However, a lack of studies in populations other than Chinese limits its potential. [18] Chemotherapy includes a wide range of agents: cisplatin, nitrosourea, dacarbazine, IL-2 immunotherapy, Imatinib, Dabrafenib and vemurafenib. [19] In terms of prognostic, Chaudhry et al. reported that the median life span from diagnosis was approximately 18 months. Sampat and Sirsates reported that 79% of patients died within 5 years. In addition, Vairaktaris et al. showed that the 5-year survival rate of intraoral melanoma does not exceed 5-9% [21].

## 2. Oral melanoma

Oral melanoma is a very rare malignancy that progresses rapidly and is particularly aggressive. It accounts for 0.2% to 8% of all melanomas and 1-2% of all oral malignancies. Compared to other melanomas, mucosal ones have the lowest 5-year survival rate. [6] It usually presents as a brownish-brown macule or nodular lesion with varying shades of grey, red, purple or areas of depigmentation. Amelanotic lesions have also

raportat că 79% dintre pacienți au murit în decurs de 5 ani. În plus, Vairaktaris et al. a arătat că rata de supraviețuire la 5 ani a melanomului intraoral nu depășește 5-9%. [21]

## 2. Melanomul bucal

Melanomul bucal este o afecțiune malignă foarte rară, ce progresează rapid și se dovedește a fi deosebit de agresiv. Reprezintă 0,2% până la 8% din toate melanoamele și 1-2% din toate tumorile maligne orale. În comparație cu alte melanoame, cele mucoase au cel mai mic procent al ratei de supraviețuire la 5 ani. [6] De obicei se prezintă ca o maculă brun-maronie sau o leziune nodulară cu diferite nuanțe de gri, roșu, violet sau zone de depigmentare. De asemenea, au fost raportate leziuni amelanotice. Etiologia, factorii de risc și patogeniza melanomului oral rămân puțin înțelese. Melanoamele primare ale mucoasei bucale provin în principal de novo, dar până la 37% sunt precedate de leziuni pigmentate, persistente de la luni la ani. Iritația protezei, infecțiile și fumatul au fost enumerate ca posibili factori de risc, dar o relație directă nu este fundamentată. În ceea ce privește melanomul bucal amelanotic, absența pigmentării reprezintă o provocare diagnostică, ce duce la diagnosticare întârziată, agresivitate intrinsecă cu prognostic prost. Din cauza rarității neoplasmului, până în prezent au fost publicate puține raportări de cazuri și aproape nicio serie. Ca urmare, a fost dificil să se stabilească date valoroase legate de calitatea vieții acestor pacienți.

## Discuții

Pacienții cu afecțiuni ale mucoasei bucale prezintă niveluri mai ridicate de anxietate, depresie și o calitate mai scăzută a vieții. Problemele psihologice sunt legate de calitatea vieții lor, sugerând că starea psihologică a pacienților cu leziuni ale mucoasei bucale necesită mai multă atenție din partea clinicienilor. [22] Într-o populație arabă s-a raportat că bolile mucocutanate cu manifestări ale mucoasei bucale au afectat negativ scorurile de calitate ale vieții, gradul de impact fiind direct legat de numărul leziunilor orale. A fost raportat un impact negativ foarte puternic asupra QLROH la subiecții care suferă de sindromul gurii arzătoare (burning

been reported. The aetiology, risk factors and pathogenesis of oral melanoma remain poorly understood. Primary melanomas of the oral mucosa mainly arise de novo, but up to 37% are preceded by pigmented lesions, persisting from months to years. Prosthetic irritation, infections and smoking have been listed as possible risk factors, but a direct relationship is not substantiated. For amelanotic oral melanoma, the absence of pigmentation is a diagnostic challenge, leading to delayed diagnosis, intrinsic aggressiveness with poor prognosis. Due to the rarity of the neoplasm, few case reports and almost no series have been published to date. As a result, it has been difficult to establish valuable data related to the quality of life of these patients.

## Discussions

Patients with oral mucosal disease have higher levels of anxiety, depression and lower quality of life. Psychological problems are related to their quality of life, suggesting that the psychological state of patients with oral mucosal lesions requires more attention from clinicians. [22] In an Arab population, mucocutaneous diseases with oral mucosal manifestations were reported to negatively affect quality of life scores, with the degree of impact directly related to the number of oral lesions. A very strong negative impact on HRQoL has been reported in subjects suffering from burning mouth syndrome, who always show the worst scores regardless of the instrument used to measure QL(23). Another study in 2021 showed that pain and discomfort are patients' main experience in everyday life, affecting some aspects of lifestyle, such as dietary changes and restrictions in consumption of certain drinks and foods. Oral pain and functional limitations can interfere with social activities, causing embarrassment to patients. The unpredictable nature of premalignant and malignant lesions leads to frustration, self-doubt and uncertainty about the patient's future life. Those with lichen planus and leukoplakia had concerns about the malignant potential of the disease, and other patients had concerns about progression of the lesions [24]. In 2023, Rawan publishes a study in which quality of life scores in those with potentially malignant lesions were

mouth syndrome), aceștia prezentând întotdeauna cele mai slabe scoruri, indiferent de instrumentul de măsurare a QL[23]. Un alt studiu din 2021 a arătat că durerea și disconfortul sunt experiența principală a pacienților în viața de zi cu zi, afectând unele aspecte ale stilului de viață, cum ar fi modificări ale dietei și restricțiile în consumul anumitor băuturi și alimente. Durerea orală și limitările funcționale pot interfera cu activitățile sociale, provocând jenă pacienților. Natura imprevizibilă a leziunilor premaligne și maligne duce la frustrare, îndoială, incertitudini cu privire la viitorul vieții pacientului. Cei cu lichen plan și leucoplazie au avut îngrijorări cu privire la potențialul malign al bolii, iar alți pacienți au avut îngrijorări cu privire la progresia leziunilor [24]. În 2023, Rawan publică un studiu în care a fost evaluate și comparate scorurile calității vieții la cei cu leziuni potențial maligne. Concluzia în urma evaluării celor 100 de pacienți a fost că cei cu LPO au prezentat scoruri cu mult mai mari decât cei cu displazie epitelială, fiind în special afectați cei cu vârste cuprinse între 40-64 de ani. Factori independenți ce au dus la agravarea calității vieții au fost: durerea intensă, niveluri mai mari de stres și anxietate, utilizarea de corticoizi topici. [24]

## Concluzii

O afecțiune premalignă sau malignă a mucoasei orale are ca rezultat o deficiență; care la rândul său produce o dizabilitate și, prin urmare, afectează activitățile de zi cu zi în mod regulat. Cancerul oral este predominant o boală a vârstnicilor, iar pentru cei cu factori de risc epidemiologici cunoscuți, există suficient timp pentru examinarea pacienților, pentru detectarea leziunilor precursorare și instituirea tratamentului înainte de apariția malignității. Prin urmare, o mucoasă orală sănătoasă va contribui la bunăstarea pacientului și va contribui la satisfacția și fericirea lui personală.

assessed and compared. The conclusion from the evaluation of 100 patients was that those with OPL had significantly higher scores than those with epithelial dysplasia, with those aged 40-64 being particularly affected. Independent factors leading to worsening quality of life were: intense pain, higher levels of stress and anxiety, use of topical corticosteroids. [24]

## Conclusions

A premalignant or malignant condition of the oral mucosa results in a deficiency; which in turn produces a disability and therefore affects daily activities on a regular basis. Oral cancer is predominantly a disease of the elderly, and for those with known epidemiological risk factors, there is sufficient time for examination of patients to detect precursor lesions and institute treatment before malignancy develops. Therefore, a healthy oral mucosa will contribute to the patient's well-being and contribute to their personal satisfaction and happiness.

## Bibliografie / Bibliography

1. Kumar, Kapila et al. "Quality of life among Oral Potentially Malignant Disorder (OPMD) patients: A prospective study." *Journal of oral biology and craniofacial research* vol. 11,1, 88-91 (2021).
2. Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 8.
3. Gondivkar, Shailesh M et al. "Quality of life and oral potentially malignant disorders: Critical appraisal and prospects." *World journal of clinical oncology* vol. 9,4 (2018).
4. Pătrașcu, V., 2020. *Boli dermatologice și infecții sexual-transmisibile*. 5th ed. Craiova.
5. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer*, 1975.
6. Neville, Brad W, and Terry A Day. "Oral cancer and precancerous lesions."(2002).
7. Lodi, Giovanni et al. "Interventions for treating oral leukoplakia to prevent oral cancer." *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 7,7 CD001829. 29 Jul. 2016.
8. Muse, Mikel E. and Jonathan S. Crane. "Actinic Cheilitis." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 22 September 2022.
9. Lai, Michela et al. "Treatments of actinic cheilitis: A systematic review of the literature." *Journal of the American Academy of Dermatology* vol. 83,3 (2020).
10. Bakirtzi, Katerina et al. "Treatment Options and Post-Treatment Malignant Transformation Rate of Actinic Cheilitis: A Systematic Review." *Cancers* vol. 13,13 3354. 4 Jul. 2021.
11. Ayen-Rodriguez, Angela et al. "Laser Therapy for the Treatment of Actinic Cheilitis: A Systematic Review." *International journal of environmental research and public health* vol. 19,8 4593. 11 Apr. 2022.
12. Rotaru, Doina Iulia et al. "Diagnostic Criteria of Oral Lichen Planus: A Narrative Review." *Acta clinica Croatica* vol. 59,3 (2020).
13. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematinic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018.
14. López-Pintor, Rosa María et al. "World Workshop on Oral Medicine VIII: development of a core outcome set for oral lichen planus: a systematic review of outcome domains." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, S2212-4403(23)00070-6. 3 Mar. 2023.
15. Wollina, Uwe et al. "Oral submucous fibrosis: an update." *Clinical, cosmetic and investigational dermatology* vol. 8 193-204. 13 Apr. 2015.
16. Watters, Carolina, et al. "Oral Mucosa Cancer." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 10 June 2022.
17. Gonzalez, Mario. and Antonio Riera March. "Tongue Cancer." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 13 September 2022.
18. Ruiz-Huertas, Pedro et al. "Oral florid papillomatosis: Topical treatment with 5% imiquimod in orabase." *Clinical and experimental dental research* vol. 8,4 (2022).
19. Shailesh M. Gondivkar, et al. "Oral and general health-related quality of life in oral squamous cell carcinoma patients- comparative analysis of different treatment regims", *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, vol 11,2, (2021).
20. Zito, Patrick M., et al. "Oral Melanoma." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 25 September 2022.
21. Hosmani, Jagadish et al. "Recombinant Human Adenovirus-p53 Therapy for the Treatment of Oral Leukoplakia and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Systematic Review." *Medicina (Kaunas, Lithuania)* vol. 57,5 438. 1 May. 2021
22. Aloua, Rachid et al. "Melanoma of the oral cavity: A silent killer." *Annals of medicine and surgery* (2012) vol. 62 182-185. 18 Jan. 2021.
23. Yang, C., Liu, L., Shi, H. et al. Psychological problems and quality of life of patients with oral mucosal diseases: a preliminary study in Chinese population. *BMC Oral Health* 18, 226 (2018).
24. Amir Reza Gandjalikhan Nassab ,et al. "Quality of Life in Patients with Chronic Oral Mucosal Conditions: A Qualitative Research". *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada* 2021.
25. Ashshi, Rawan A et al. "Quality of life in patients with oral potentially malignant disorders: oral lichen planus and oral epithelial dysplasia." *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* vol. 135,3 363-371 (2023.)
26. Sjamsudin, Endang et al. "Assessment of oral cancer pain, anxiety, and quality of life of oral squamous cell carcinoma patients with invasive treatment procedure." *Oral and maxillofacial surgery* vol. 22,1 (2020): 83-90.
27. Kapur, Neharika et al. "Evaluation of quality of life in patients surgically treated for potentially malignant oral lesions." *Indian journal of cancer* vol. 58,3 (2021).

28. Frydrych, Agnieszka M et al. "Changes in quality of life over time in patients diagnosed with oral leukoplakia: A prospective longitudinal study." *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology* vol. 52,3 (2023): 226-231.

Conflict de interese  
NEDECLARATE

Conflict of interest  
NONE DECLARED

*Adresa de corespondență:* Prof. Dr. Laura Gheucă-Solovăstru  
Secția de Dermatovenerologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență "Sfântul Spiridon" Iași  
Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași  
e-mail: lsolovastru13@yahoo.com

*Correspondance address:* Prof. Dr. Laura Gheucă-Solovăstru  
Dermatovenerology Clinic, "Saint Spiridon" Emergency County Clinical Hospital, Iași, Romania.  
Department of Dermatology, "Grigore T. Popa" University of Medicine and Pharmacy, Faculty of Medicine,  
Iași, Romania  
e-mail: lsolovastru13@yahoo.com