

## TRAJTIMI I DEMENTIMEVE PREKANCEROZE TE GOJES DHE NDIKIMI I FAKTOREVE TE RISKUT

DORIAN KOSTANDINI, RAMAZAN ISUFI, BRUNILDA GASHI, BRIXHILDA NELI\*

### Summary

#### TREATMENT OF ORAL PRE-MALIGNANT LESIONS AND THE ROLE OF RISK FACTORS

The purpose of the present study was to learn the outcome of oral pre-malignant lesions, with or without surgical intervention and to relate this to factors supposed to be significant for malignant development. A total of 113 lesions in 94 patients were included. 35 lesions were surgically removed, 10 lesions being homogenous and 23 non-homogenous leukoplakias whereas 2 were erythroplakias. 80% of the lesions were associated with tobacco habits. The mean size of the lesions was 3,5cm square, and 68% of the lesions showed a degree of epithelial dysplasia. After surgical treatment the patients were followed and new biopsies taken in case of recurrences. 78 lesions had no surgical intervention, 65 lesions being homogenous and 11 non-homogenous leukoplakias, and 2 erythroplakias. 84% of the lesions were associated with smoking. The mean size of the lesions was 5 cm square and 11% of the lesions exhibited epithelial dysplasia. These patients were also followed, and biopsies taken in case of changes indicative of malignant development. The possible role of different variables for malignant development was estimated in this study. Following surgical treatment 5 lesions developed carcinoma after a mean follow-up period of 3 to 4 years and non-homogenous leukoplakia accounted for the highest frequency of malignant development. Without surgical intervention 20% of the lesions disappeared after a mean follow-up period of 3 to 4 years and non-homogenous leukoplakia accounted for the highest frequency of malignant development. Analysis showed a seven times increased risk of non-homogenous leukoplakia for malignant development as compared with homogenous leukoplakia and a 6 times increased risk for malignant development for lesions with a size exceeding 2 to 3 cm square. In this study, other factors like presence of any degree of epithelial dysplasia, site, demarcation, smoking and surgical intervention were found with less influence for malignant development.

Ky studim ka si qellim te mesoje me teper mbi ecurine e demtimeve prekanceroze te gojes pas trajtimit (kirurgjikal ose jo) dhe te zbuloje ndikimin e faktoreve te riskut. Trajttime te ndryshme raportohen ne literature per demtime prekanceroze te gojes, por deri me tani akoma nuk ka nje konsensus per menyren me te mire te trajtimit (1,2). Trajtimet perfshijne ndryshime te menyres se jeteses (3,4), medikamente si retinoidet dhe antimykotiket (5,6), ekscizion kirurgjikal, kriokirurgjia (7), kirurgji me lazer (8,9,10). Suksemi i tyre duket se varion dhe studime te mirefillta qe ti ndjekin per kohe te gjate jane te pakta. Rekurencat dhe zhvillimi i kancerit pas kirurgjise raportohen ne nje mase prej 10% (11). Faktore te ndryshem risku akoma dhe sot debatohen per ndikimin e tyre ne rritjen e potencialit malinj te demtimeve prekanceroze te gojes.

Faktore te tille jane: lloji i demtimit (12,13), permasat dhe konturet (14,15), vendndodhja (15), prania dhe grada e displazise epiteliale (16) dhe duhanpirja (17).

#### Materiali dhe metoda

U morren ne studim 113 demtime ne 94 pacient. Nga te cilet: 41 femra dhe 53 meshkuj, moshja mesatare 63 vjec (varion nga 27 ne 89 vjec), te ardhur ne Qendren Spitalore Universitare "Nene Tereza", Sherbimi i Kirurgjise OMF dhe klinikat bashkepunuese nga 2009 ne 2012. Demtimet jane fotografuar dhe siperfaqja e tyre eshte llogaritur ne cm katror. Demtimet e dyshimta dhe me ndryshime te theksuara displazike pas biopsise jane rekomanduar per ekscizion kirurgjikal. Demtimet ne dukje jo agresive jane trajtuar dhe ndjekur ne kohe. Periudha

e ndjekjes ne kohe e te gjithë pacienteve eshte mesatarisht 1,5 vjet, duke variuar nga 1 muaj ne 3 vjet.

Ne rruge kirurgjikale jane trajtuar 35 demtime. Nga keto 10 demtime leukoplaki homogjene, 23 demtime jo homogjene dhe 2 demtime eritroplaki. Rreth 80% e ketyre demtimeve jane te shoqeruara me duhan pirjen. Shumica e demtimeve ndodhen ne dyshemene e gojes dhe ne mukozen bukale dhe kishin konture te qarta. Madhesia mesatare e demtimeve ishte rreth 3,5cm katror (varion nga 0,11 ne 124cm katror) dhe 68% e demtimeve tregonin displazi epiteliale. Pas trajtimit kirurgjikal pacientet vazhdojne te ndiqen rregullisht ne intervale te percaktuara kohore cdo 3 muaj per 2 vitet e para dhe cdo 6 muaj per vitet ne vazhdim. Biopsi eshte bere ne rastet e rekurencave.

Ne rruge jo kirurgjikale jane trajtuar 78 demtime. Nga keto 65 ishin leukoplaki homogjene, 11 leukoplaki jo-homogjene dhe 2 eritroplaki. 84% e ketyre demtimeve jane te shoqeruara me duhanpirjen. Edhe ketu shumica e demtimeve ndodhen ne dyshemene e gojes dhe ne mukozen bukale dhe kishin kufij te konturuar qarte. Madhesia mesatare e demtimeve ishte rreth 5cm katror (varion nga 0,13 ne 147cm katror) dhe 11% e demtimeve tregonin displazi epiteliale. Pacientet me demtim jo homogjene dhe me displazi epiteliale jane ndjekur ne intervale kohe cdo 3 muaj, ndersa pacientet me demtim homogjene cdo 6 muaj. Ne cdo rast te dyshuar per ndryshim te karakteristikave te demtimit dhe transformim malinj eshte rekomanduar biopsi.

### Rezultatet

Demtimet e trajtuara me rruge kirurgjikale: rreth 65% e demtimeve u trajtuan me sukses (nga 35 demtime). Ky rezultat i mire u morr si per demtimet homogjene edhe per ato johomogjene. Ndersa tek eritroplakite trajtimi pati me pak sukses. Rekurenca patem ne 5 raste (14%), (3 demtime jo homogjene, 1 demtim homogjen, 1 eritroplaki). Ne 2 nga keto raste (6%), (1 leukoplaki johomogjene, 1 homogjene) patem 2 rekurenca gjate periudhes se ndjekjes. Ne nje rast, 3% (leukoplaki johomogjene) patem 3 rekurenca gjate periudhes se ndjekjes. 4 demtime (12%) zhvilluan karcinome gjate periudhes se ndjekjes prej 4 vjetesh. Perqindja e rasteve me zhvillim malinj te demtimet sipas paraqitjes klinike ishte: leukoplaki johomogjene 20% dhe leukoplaki homogjene 3%. 1 nga 2 demtimet eritroplakike te trajtuar me kirurgji zhvilloi karcinome. Nga 5

rikthime, 1 eritroplaki, 1 demtim homogjen dhe 3 leukoplaki johomogjene, zhvilluan karcinome me pas. Leukoplaki homogjene tregoi nje shkalle me te larte persistence 29% se sa leukoplakia johomogjene 7% pas trajtimit kirurgjikal. Per sa i perket vend ndodhjes se demtimit ne vende me risk te larte per malinjitet, zhvilluan karcinome 12% e rasteve te trajtuar me kirurgji, ku 73% e demtimeve u kthyen ne epitel apo mukoze normale pas trajtimit. Demtimet ne vend ndodhje te tjera te konsideruara jo me risk te larte per malinjitet zhvilluan malinjitet ne 9% te rasteve. Paraqitja histologjike me shkallen me te larte te malinjitetit ishte karcinoma in situ, kjo shfaqur ne 28% te rasteve pas trajtimit kirurgjikal (9% per demtimet me displazi te lehte, 7% per demtimet me displazi te shprehur dhe 9% per demtimet pa prani te displazise).

Demtimet e trajtuara me rruge jokirurgjikale: Nga 78 demtime, rreth 1/5-ta e tyre u zhduken. 3 demtime (4%) zhvilluan karcinome gjate periudhes se ndjekjes prej 4 vjetesh dhe te 3 keto demtime ishin leukoplaki johomogjene. Leukoplakia homogjene ishte me persistente pas trajtimit jo kirurgjikal (76%) se sa leukoplakia johomogjene (9%), e cila u shnderua ne homogjene ne rreth 50% te rasteve dhe u zhduk ne 26% te rasteve pas trajtimit. Per sa i perket vend ndodhjes se demtimet ne vende me risk te larte per malinjitet, u zhvillua karcinome ne 4% te rasteve te trajtuar, ku rreth 10% e demtimeve u kthyen ne epitel apo mukoze normale pas trajtimit. Demtimet ne vend ndodhje te tjera te konsideruara jo me risk te larte per malinjitet zhvilluan malinjitet po ashtu ne 3-4% te rasteve. Paraqitja histologjike me shkallen me te larte te malinjizimit ishin demtimet me displazi te lehte 16%. Po ashtu, 2% e demtimeve pa prani te displazise dhe 5% e demtimeve pa biopsi zhvilluan karcinome.

Per sa i perket duhan pirjes u duk se ajo u reduktua ne menyre te njejte ne te dy grupet pas diagnostikimit te pacientit me demtim prekanceroz te gojes rreth 20%, si ne ata te trajtuar me rruge kirurgjikale dhe ne ata me rruge jokirurgjikale (tek te paret nga 80% ne 64% dhe tek te dytet nga 84% ne 59%). Paraqitja klinike qe lidhej me teper me zhvillimin malinj te demtimit ishte leukoplakia johomogjene, e cila tregoi nje risk per zhvillim malinj 7-8 here me te madh krahasuar me leukoplakine homogjene. Nje risk per zhvillim malinj 6 here me te madh u gjet edhe tek demtimet qe i kalonin 2-3 cm katror. Asnje variabel tjetër nuk u gjet me rendesi statistikore.

### Diskutim

Ne kete studim u pa se nderhyrja kirurgjikale nuk arrinte te parandalonte transformimin malinj tek demtimet prekanceroze. Ky rezulatat perputhet edhe me studime te tjera te kryer nga autore te tjere mbi demtimet prekanceroze te trajtuara me rruge kirurgjikale (18,19). Hipoteza jone ishte se nderhyrja kirurgjikale nuk arrinte ta ulte ndjeshem transformimin malinj te demtimeve prekanceroze. Dhe me te vertete ne pame se demtimet e trajtuara me rruge kirurgjikale paten zhvillime malinje ne 12% te rasteve, ndersa demtimet e trajtuara jo me rruge kirurgjikale paten ne 4% te rasteve zhvillime malinje. Meqenese demtimet e te dy grupeve ishin te ndryshme, per krahasimin e tyre u perdoren karakteristikat e tyre si: lloji klinik i demtimit, konturet e demtimit, vendndodhja, permasat, prania dhe grada e displazise epiteliale dhe duhanpirja. Ne kete studim shume nga keto karakteristika nuk u provuan te ndikonin shume ne zhvillimin malinj pas trajtimit. Megjithate, lloji i demtimit johomogjen me homogjen dhe permasat e tij duket se kishin ndikim. Leukoplakia johomogjene tregoi nje risk per zhvillim malinj 7-8 here me te madh krahasuar me leukoplakine homogjene, ndersa tek demtimet qe i kalonin 2-3 cm katror u gjet nje risk per zhvillim malinj 6 here me i madh. Ne kete studim u pa gjithashtu se shkalla e displazise epiteliale nuk lidhej shume me ecurine e demtimit pas trajtimit. Kjo perputhet edhe me autore te tjere (20,21).

Ne mos gjetjen e nje lidhje mes paraqitjes histologjike te demtimit pas biopsise me ecurine e demtimit pas trajtimit, mund te kene influencuar:

1. Sepse biopsia eshte kryer ne fillim dhe

2. Ajo nuk eshte perfaqesuese e te gjithe demtimit.

Per sa i takon vendndodhjes me risk te larte per malinjitet si gjuha dhe dysHEMEJA e gojes, edhe ketu nuk u gjet nje lidhje e forte me zhvillimin malinj te demtimit pas trajtimit. Kjo perputhet me disa autore (22), por autore te tjere mendojne qe ka nje lidhje te forte mes te dyjave (23, 24). Si perfundim, ne kete studim nuk u provua se nderhyrja kirurgjikale ulte shanset per zhvillim malinj te demtimeve prekanceroze. Ky mos sukses i nderhyrjes kirurgjikale perputhet dhe perpiqet te shpjegohet nga shume autore. Teoria me bindese mund te jete ajo e origjines multiklonale ne zonen e prekur (25,26), sipas se ciles kemi pranine e qelizave te prekura nga kanceri perreth indit te hequr me rruge kirurgjikale (27,28). Pra, ndryshime ne ADN mund te kene ndodhur edhe jashte zones qe duket e prekur me sy te lire (29,30,31).

### Perfundime

Ne kete studim u pa se nderhyrja kirurgjikale nuk arrinte te parandalonte transformimin malinj tek demtimet prekanceroze. Po ashtu, shume nga karakteristika e njohura si me risk te larte per zhvillim malinj nuk u provuan te ndikonin shume ne zhvillimin malinj pas trajtimit. Megjithate, lloji i demtimit johomogjen me homogjen dhe permasat e tij duket se kishin ndikim. Per sa i takon vendndodhjes me risk te larte per malinjitet si gjuha dhe dysHEMEJA e gojes, edhe ketu nuk u gjet nje lidhje e forte me zhvillimin malinj te demtimit pas trajtimit. Ky studim, thekson edhe nje here nevojën per trajtime te reja per demtimet prekanceroze te gojes per te shmangur shnderimin e tyre ne kancer, si edhe nevojën per metoda te reja qe te parashikojne ecurine e demtimeve te dyshuara.

## BIBLIOGRAFIA

1. Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, Costa L, Giugliano G, Morelli F, et al. Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol* 1997;33(5):317-21.
2. Zhang L, Poh CF, Lam WL, Epstein JB, Cheng X, Zhang X, et al. Impact of localized treatment in reducing risk of progression of low-grade oral dysplasia: molecular evidence of incomplete resection. *Oral Oncol* 2001;37(6):505-12.
3. Silverman Jr S, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984;53(3):563-8.
4. Gupta PC, Murti PR, Bhonsle RB, Mehta FS, Pindborg JJ. Effect of cessation of tobacco use on the incidence of oral mucosal lesions in a 10-yr follow-up study of 12, 212 users. *Oral Dis* 1995;1(1):54-8.
5. Scully C. Oral precancer: preventive and medical approaches to management. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995;31B(1):16-26.
6. Boissic S, Branchet MC, Pascal F, Ben SL, Rostin M, Szpirglas H. Topical tretinoin in the treatment of lichen planus and leukoplakia of the mouth mucosa. A clinical evaluation. *Ann Dermatol Venereol* 1994;121(6-7):459-63.
7. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. Development of squamous cell carcinoma from preexistent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):49-53.
8. van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol* 2005; 41(1):31-7.
9. Gooris PJ, Roodenburg JL, Vermey A, Nauta JM. Carbon dioxide laser evaporation of leukoplakia of the lower lip: a retrospective evaluation. *Oral Oncol* 1999; 35(5):490-5.
10. Thomson PJ, Wylie J. Interventional laser surgery: an effective surgical and diagnostic tool in oral precancer management. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002; 31(2):145-53.
11. Schoelch ML, Sekandari N, Regezi JA, Silverman Jr S. Laser management of oral leukoplakias: a follow-up study of 70 patients. *Laryngoscope* 1999;109(6):949-53.
12. Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK, Mehta FS, Pindborg JJ. An epidemiologic assessment of cancer risk in oral precancerous lesions in India with special reference to nodular leukoplakia. *Cancer* 1989;63(11):2247-52.
13. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. High malignant transformation rate of widespread multiple oral leukoplakias. *Oral Dis* 1999;5(1):15-9.
14. van der Waal I, Axell T. Oral leukoplakia: a proposal for uniform reporting. *Oral Oncol* 2002; 38(6):521-6.
15. Lesch CA, Squier CA, Cruchley A, Williams DM, Speight P. The permeability of human oral mucosa and skin to water. *J Dent Res* 1989;68(9):1345-9.
16. Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, et al. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. *Clin Cancer Res* 2000; 6(5):1702-10.
17. Sudbo J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A. Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol* 2001;37(7):558-65.
18. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79(3):321-9.
19. Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, et al. Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1993;29B(1):23-8.
20. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, et al. Development of squamous cell carcinoma from preexistent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2001;30(1):49-53.
21. Sudbo J, Bryne M, Johannessen AC, Kildal W, Danielsen HE, Reith A. Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oraldysplasia. *J Pathol* 2001;194(3):303-10.
22. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol* 1998; 34(4):270-5.
23. Kramer IRH, El-Labban N, Lee KW. The clinical features and risk of malignant

- transformation in sublingual keratosis. *Brit Dent J* 1978;144:171–80.
24. **Pogrel MA.** Sublingual keratosis and malignant transformation. *J Oral Pathol* 1979; 8(3):176–8.
25. **Hays GL, Lippman SM, Flaitz CM, Brown RS, Pang A, Devoll R, et al.** Co-carcinogenesis and field cancerization: oral lesions offer first signs. *J Am Dent Assoc* 1995;126(1):47–51.
26. **Scholes AG, Woolgar JA, Boyle MA, Brown JS, Vaughan ED, Hart CA, et al.** Synchronous oral carcinomas: independent or common clonal origin? *Cancer Res* 1998;58(9): 2003–6.
27. **Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Kummer CR, Leemans CR, Braakhuis BJ.** Genetically altered fields as origin of locally recurrent head and neck cancer: a retrospective study. *Clin Cancer Res* 2004;10(11):3607–13.
28. **Braakhuis BJ, Leemans CR, Brakenhoff RH.** A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. *J Oral Pathol Med* 2004;33(6):317–22.
29. **Sudbo J, Ried T, Bryne M, Kildal W, Danielsen H, Reith A.** Abnormal DNA content predicts the occurrence of carcinomas in non-dysplastic oral white patches. *Oral Oncol* 2001;37(7):558–65.
30. **Sudbo J, Kildal W, Johannessen AC, Koppang HS, Sudbo A, Danielsen HE, et al.** Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol* 2002;20(2):456–62.
31. **Sudbo J, Bryne M, Johannessen AC, Kildal W, Danielsen HE, Reith A.** Comparison of histological grading and large-scale genomic status (DNA ploidy) as prognostic tools in oral dysplasia. *J Pathol* 2001;194(3):303–10.