

ORAL KAVİTENİN PREMALİGN LEZYONLARI

* Ali TİTİZ, * Serkan CEYHAN

* Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. KBB Kliniği, Ankara

GİRİŞ

Oral kavite, beslenme (çığneme / sindirim / yutma), tat alma, artikülasyon, bağışıklık ve solunum fonksiyonu gibi çok çeşitli görevlerde aktif ya da pasif olarak görev almaktadır (Bunun yanında, oral mukozanın, mukozal emilim özelliğinden dolayı çabuk etki yapması istenen ilaç kullanımında da aktif rol almaktadır).

Çok çeşitli fizyolojik fonksiyonları yanında, bu bölgede görülen malign tümörler en sık rastlanan altı kanserden birisidir (1). Oral kanserler, sıklıkla prekanseröz olduğu düşünülen spesifik bir lezyon ya da durumdan meydana gelmektedir. Oral kavitede, bu bölgenin kendine özgü hastalıkları ile, bazı sistemik hastalıkların çok çeşitli belirtilerine rastlanmaktadır. Kesin tanıya varabilmek için tüm hastalıklarda olduğu gibi ayrıntılı bir anamnez alınması ve tam bir fizik muayenenin

yapılması şarttır. Bunlardan elde edilen bulgulara göre çeşitli laboratuvar incelemeleri ile ayırıcı tanı yapılarak, kesin tanıya varılabilir.

Oral kanserler agresif ve yüksek metastaz potansiyeli olan, bu nedenle mortalite ve morbidite hızı oldukça yüksek lezyonlardır. Buna bağlı olarak, oral kanser oluşumuna yol açabilecek prekanseröz veya öncü lezyonların gelişmesini önlemek, tanı konulup, uygun tedaviyi seçmek büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla derlememizde, malign transformasyon riski taşıyan oral kavite lezyonları gözden geçirilmiştir. Bu lezyonlar lökoplaki, eritroplaki, liken planus, nikotin stomatiti, oral submuköz fibrosis, kseroderma pigmentosun, keratoakantoma, granüler hücreli tümör olarak sayılabilir.

Dirim 2005; 80 (3): 102-109

Yazışma Adresi: Ali TİTİZ

35. sok. No: 7/13 06500 Bahçelievler - Ankara

LÖKOPLAKİ

Lökoplaki terimi klinik bir tanıdır. Bugün için Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre oral lökoplaki, oral mukozanın predominant beyaz lezyonu olup, klinik veya histopatolojik olarak başka türlü tanımlanamayan lezyonlardır. Oral lökoplaki vakalarının yaklaşık %5 - 15'inde bir şekilde lokalizasyona da bağlı olarak skuamöz hücreli karsinoma dönüşüm riski gösterme eğilimi olduğu için önemli bir klinik tablodur (5).

Lökoplaki'nin çoğunlukla ilk görülme yaşı 4. dekadadır. Pik yaptığı yaş grubu ise 6. dekadadır. Cinsiyet arasında belirgin farklılık yoktur. Ülkemizde ise, 1998 - 2001 yılları arasında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından 2000 kişi üzerinde yapılan çalışmada lökoplakiye rastlanma oranı %2. 5 olarak bulunmuştur (1).

Lökoplakinin etiyojisi kesin belli değildir. Ancak olası bazı faktörler vardır. Bunlar, kronik travma (uygunsuz çıkarılabilir ya da sabit dental protez kullanma, diş çürükleri), tütün ve alkol kullanımı, baharatlı yiyeceklerle beslenme, serum vit A, B12, C, beta karoten ve folik asit seviyelerinin düşük olması, bazı virüsler ve Candida Albicans gibi faktörlerdir.

Diyette taze meyve ve sebze bulunması oral kanser ve prekanseröz lezyonlardan korumaktadır. Candida albicans'ın nasıl malign bir transformasyon yaptığı açık değildir. Her kandidiazisin prekanseröz olduğu anlamına gelmemelidir. Muhtemelen virüslere benzer şekilde etkiler göstererek nükleer pleomorfizmi ve atipi oluşturmaktadır. Virüslerden özellikle Human Papilloma

Virus (HPV) Tip 16 ve 11 başta olmak üzere 2, 6, 18 ve HIV ile enfekte hastalarda ise Tip 7'nin prekanseröz lezyonlara yol açtığı bulunmuştur. HPV Tip 16 ve 11'in özellikle alt dudak ve lingual mukozadaki lökoplakilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (3).

Lokalizasyon olarak sıklık sırasıyla bukkal mukozaya (%62), sert damak (%14), retromolar trigon (%9), dil (%8) ve gingivada (%6) meydana gelmektedir. Genel olarak homojen ve non-homojen olmak üzere iki farklı klinik şekilde sınıflandırılmaktadır (2).

Homojen Lökoplaki: Yaygın uniform olarak yüzeyden hafifçe kabarık ince görünümlü düzgün yüzeyli, bazen üzerinde çatlaklar ve kırıksıklıklar içeren kazıma ile çıkmayan değişmez bir dokusu olan beyaz lezyonlardır. Homojen terimi sadece renginden dolayı değil, lezyonun yüzey özelliklerinden dolayı da tamamen düzgün ince yüzeyli görünümünden dolayı da kullanılmaktadır.

Non-Homojen Lökoplaki: Bunlar ise düzgün yüzeyli olmayan eksofitik; nodüler veya verruköz görünümlü renk olarak beyaz ya da beyaz-kırmızı renkteki lezyonlardır. Beyaz-kırmızı lezyonlara eritrolökoplaki de denmektedir. Nodüler lökoplaki atrofik eritematöz bir zemindeki küçük beyaz yama ya da nodüller şeklindedir. Verruköz lökoplaki ise multiple papiller görünümlü, üzeri keratinize olan lezyonlardır. Dil dorsumunda sık görülürler. Malign transformasyon için yüksek risk taşırlar (6).

Klinik olarak homojen lökoplaki genellikle asemptomatiktir. Non-homojen lökoplakide ise lokalize bir rahatsızlık hissi veya ağrı ile karakterize hafif semptomları mevcuttur. Palpabl bir indurasyon ya da sadece kırmızılık görülür ve malign transformasyon meydana gelmiş olabilir.

Oral kavitede lökoplaki olabileceği düşünülen lezyonla karşılaşıldığında öncelikle ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile lökoplakiye benzer beyaz ya da kırmızı-beyaz (eritroplaki) lezyon yapabilen hastalıkların (Candidiazis, Diskoid Lupus Eritematozus, Sifiliz ikinci dönem mukozal lezyonları, Lökoödem, Liken planus, Linea Alba, Beyaz sponge Nevus, Nikotin Stomatiti, Hairy Lökoplaki, Dental restorasyona bağlı lezyonlar (Galvanic Lesion vb.) ayırıcı tanısı yapılmalıdır.

Eğer lökoplaki düşünülüyorsa öncelikle alta yatan olası nedenler ortadan kaldırılarak (sigara içimi, alkol alımı, kronik mekanik iritasyon yapan dental protezlerin uygun hale getirilmesi, çürük dişlerin tedavisi vb.), beslenme alışkanlığının düzeltilmesi ile 2-4 hafta kadar takip yapılmalıdır. Çoğu henüz malign transformasyon göstermemiş lezyon bu şekilde dramatik biçimde gerileyebilmektedir. Bazı lezyonlar ise 4 haftadan uzun bir sürede gerilemektedir. Ancak bu süreyi geçen lezyonlarda biyopsi alınmaksızın takip önerilmemektedir (2). Biyopsi için konservatif eksizyonel biyopsi alınması yeterlidir.

Malign transformasyon riski özellikle kadınlarda, uzun süreli lökoplaki hikayesinde, tütün kullanmayanlarda

oluşan lökoplakilerde (idiopatik lökoplaki), lokalizasyon olarak ağız tabanı, alt dudak ve dilde lateralinde daha fazladır (6). Yine non-homojen tip lökoplakilerde (eritrolökoplaki), C. albicansın bulunması ve /veya epityal displazinin bulunduğu durumlarda malign transformasyon riski artmıştır (2). Non-homojen lökoplakilerin malign transformasyon oranı homojen lökoplakilerden daha yüksektir. Nodüler lökoplakilerin 2/3 de epityal displazi ya da karsinomaya dönüşüm saptanmıştır (2,6). Genel olarak displastik lezyonlarda non-displastik lezyonlara göre risk 5 kat artmıştır. Bununla birlikte yapılan birçok çalışmada yedi yıllık bir periyotta displastik lezyonların %60'ında regresyon görülmüş ya da herhangi bir değişiklik izlenmemiştir. Yine C. albicansın bulunması, ki bu mikroorganizma özellikle kommissür ve dil dorsumundaki lökoplakilerde görülmüştür, risk faktörüdür ve aslında belirtilen bu bölgeler malign transformasyon için düşük riskli bölgeler sayılmaktadır (2).

Bu lezyonun tedavisinde daha önce de tartışıldığı gibi beyaz oral lezyonlar sebep olan faktörlere göre ayrılmalıdır. Israr eden lezyonlarda veya olası sebep olan faktör bulunamaz ise bir biyopsi alınıp epityal displazi ve karsinoma in situ ekarte edilmelidir. Hafif epityal displazi vakalarında, cerrahi eksizyon yapıpı yapılmaması lezyonun lokalizasyonu ile ilişkilidir. Ciddi epityal displazilerde cerrahi tedavi önerilmektedir. Bazı yazarlar ise tüm epityal displazinin derecesine bakmaksızın tedavi etmeyi önermektedirler. Yine hasta faktörleri de tedavi kararını et-

kilemektedir. Genç hastalarda uzun yaşam süresi beklentisinden dolayı cerrahi tedavi primer tedavi yaklaşımıdır.

Rekürrens oranı %20 ile %35 arasında değişmektedir. Rekürrens özellikle ağız tabanında ve yeterli tam eksizyon yapılmayan olgularda gelişmektedir (2).

Kryosurgery ve CO₂ laser uygulanabilen diğer tedavi yöntemleridir. Ancak bunlar hem pahalı hem de uygulandığı bölgede en az 2 hafta süren ağrı ve ödeme yol açmaktadırlar.

Yine tedavide Vit. A, retinoidler, Vit. E, Bleomisin, Alpha-Tokoferol'de kullanılmaktadır. Özellikle Vit A ve analoglarının yararlı etkileri gösterilmiştir.

Başarılı bir şekilde tedavi edilen lökoplakiler 6 - 12 aylık periyotlarla takip edilmelidir. Hastalar, hastalısız 3 yıl geçtikten sonra takipten çıkarılabilirler (2).

ERİTROPLAKİ

Lökoplakiye benzer özellikler taşır. Eritemli bir plak üzerinde endüre plaklar halindedir. Malign potansiyeli yüksektir. Hemen hemen tümünde histolojik olarak epitelyal displazi bulunur ve malign dönüşüm hızı %50'den daha fazladır (5). Whaldron ve Schafer 58 olgulu bir çalışmada erken invaziv ve displazi oranını %51 olarak bulmuşlardır (1). Tanı konulduğunda tedavisi cerrahi eksizyondur.

LİKENPLANUS

Sık rastlanan kronik mukokutanöz bir hastalıktır. Deri ve mukozanın birini ya da aynı anda ikisini birlikte tutabilir. Tek başına oral mukozayı %25 oranında tutmaktadır. Yıllarca oral mukozada persiste kalabilmektedir. Liken Planus'ta Kadın: Erkek oranı 3: 2'dir (8). Oral kavitenin her-

hangi bir yerinde olabilir , genellikle multipl ya da bilateral tutulum yapar. En sık tutulan bölgeler, bukkal mukoza, dil ve gingiva'dır. Palatal lezyonlar ise nadir görülmektedir.

Andreasen, oral liken planusu retiküler, papüler, plak benzeri, eroziv, atrofik ve büllöz form olmak üzere altı gruba ayırmıştır (8).

Retiküler Form: Liken planusun en sık görülen tipidir. Karakteristik olarak eritemli bir sının olan merkezden başlayan, ince beyaz radial çizgilenmeler şeklindedir. En sık bukkal mukoza tutulur. Bukkal mukozada bilateral simetrik tutulum yapar. Daha az sıklıkta dil lateral kenarı gingiva ve dudaklarda tutulmaktadır. Retiküler liken planus olgularının %40'ı kendiliğinden gerilemektedir (8).

Papüler Form: Tam olarak küçük beyaz 0.5 mm büyüklüğünde papüler lezyon şeklindedir. Muhtemelen rutin oral muayene sırasında gözden kaçtığı için az görülmektedir.

Plak-Benzeri Lezyonlar: Bu tip lezyonlar lökoplaki ile karışabilmektedir. Bu lezyonlar hafifçe kabank, düz bir formdan düzensiz multifokal forma kadar olabilir. En sık dil dorsumu ve bukkal mukozayı tutar. Bu lezyonlar, sigara içenler arasında siktir. Sadece %7'si spontan gerilemektedir. Genellikle rutin muayene sırasında gözden kaçmaktadır.

Atrofik Form: Liken planusun atrofik

formu diffuze kırmızı ve ince epitelle örtülmüştür. Çevresinde beyaz çizgilenmeler olabilir. Genellikle gingivayı tutar ve sıklıkla kronik desquamatif gingivitis olarak refere edilir. Hastalarda genelde bazı besinlerle temas edildiğinde bir yanma hissi olur.

Büllöz Form: Bu form büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye varan kolayca rüptüre olabilen küçük bül ve veziküllerle karakterizedir. Diğer formlara göre oldukça nadirdir. En sık tutulan bölgeler bukkal mukoza ve özellikle posteroinferiora ikinci ve üçüncü molar dişler hizası ve dilin lateral marjinleridir.

Eroziv Form: Retiküler formdan farklı olarak ağrılıdır. En sık tutulan bölgeler gingiva bukkal mukoza ve dil kenarıdır. Klinik olarak eritemli veya ülserleşmiş merkezi bir lezyon ve etrafında keratozis bulunur. İnceksiyonda periferik keratozun ince çizgilenme şeklinde lezyonu merkezinden radial olarak yayıldığı izlenir. Nadiren bu lezyonlar sistemik lupus erimatozusu taklit edebilir.

Oral Liken Planus sıklıkla nörotik bozukluğu olan kişilerde ağır duygusal stres dönemlerinde ortaya çıkar. Bu kişilerde lipid anomalilerine ve atipik yüz ağrularına da rastlanabilir. Diabetes Mellitus ve hipertansiyonla birlikte görülmesine Triada Grspan Sendromu denir (8).

Liken planus'un malign transformasyon olasılığı %5 olmasına rağmen gözardı edilmemelidir (8).

Ayrıca tanıda lökoplaki, skuamöz hücreli karsinom, pemfigus, müköz membran pemfigoidi ve candidiazis göz önünde

bulundurulmalıdır.

Papiller ve plak tarzındakilerden biyopsi alınmalıdır. Retiküler form asemptomatik olduğu için hiçbir tedavi gerektirmez. Eroziv formda ise kortikosteroid tedavisi gerekir. Semptomların kontrolü için küçük fokal ülserasyonlara topikal olarak flusinosid veya betamozon dipropionat jel uygulanabilir. Daha yaygın lezyonlar için betamozon gibi kortikosteroidler sistemik olarak da verilebilir. Ancak hastalık nadiren tamamiyle iyileşir. Liken planus yaygın bir lezyon olduğu için cerrahi olarak çıkartılmaları güçtür. Ancak uzun süreli lezyonların tedavisinde cerrahi uygulanır.

ORAL SUBMUKOZ FİBRÖZİS

Bu lezyon ülkemizde oldukça nadirdir. Özellikle Uzakdoğu ve Güneydoğu Asya'da sık rastlanılmaktadır (1). Farinks, özofagus, damak, yanak ve dudakın submukozal katında fibröz dokunun depolanması ile karakterize sinsice ilerleyen kronik bir hastalıktır. Etyolojisinde, baharatlı yiyecekler ile beslenme, nutrisyonel eksiklikler (B kompleks vitaminleri, demir, çinko gibi elementlerin eksiklikleri), immünolojik faktörler (HLA A-10 ve DR-3 genotipleri) sayılabilir. 10 yıllık bir periyotta oral karsinoma gelişme insidansı %7.6 olarak bildirilmiştir (10). Yaş grubu olarak, 20 ile 40 yaş arasında ortaya çıkmakta ve kadınlarda daha sık görüldüğü dikkati çekmektedir. Klinik olarak, retromolar bölge ve bukkal mukoza daha sık tutulmaktadır. Yemek sırasında ağızda oluşan yanma hissi ve ağzın açılmasında kısıtlılık sık görülen semptomlardır. Ağzın açılmasındaki azal-

ma, etkilenen alanlardaki fibröz bandlar nedeniyle oral mukozanın kalınlaşmasıdır. Yine salivasyonda azalma, ağız kuruluğu ve nazal konuşma diğer semptomlardır. Erken dönemde oral mukozada beyazlaşma görülür. Bu görünüm lokalize, diffüz ya da örümcek ağı şeklinde olabilmektedir.

Dudakların tutulumu rima oris çevresindeki sirküler bandlarla karakterizedir. Damak tutulumunda ön tonsillar plika kısalır, kalınlaşır ve sıklıkla tonsiller atrofik ve ağarmış bir görünüm alırlar. Yumuşak damak tutulumuna bağlı olarak nazal konuşma ve uvulanın tomurcuk şeklini aldığı görülür. Dil etkilendiğinde tamamen kalınlaşma, hareketlerinde sınırlanma ve papiller atrofinin olduğu görülür. Ağız tabanı ve gingiva yine soluk beyaz bir görünüm alırlar (10).

Klinik tanı kriteri, bu etkilenen alanlarda fibröz bandların bulunmasıdır. Olguların %7-25'inde mukozal biyopsilerde epitelyal displazi izlenmektedir. OSF prekanseröz bir lezyondur. 10 yıllık bir periodda %7.6 oral kanser gelişmektedir (10).

Tedavide amaç, risk faktörlerinin azaltılarak bu lezyonun oluşumunun engellenmesidir. OSF geliştiğinde ise tedavi medikal ya da cerrahidir (10). Ağızın açılmasına yönelik olarak, kollajenin azaltılması için steroid enjeksiyonları ya da enteral steroid verilebilir. Ancak sonuçları çok yüzgüldürücü değildir. Yine alternatif olarak bazı plasental ekstreler submukozal olarak uygulanabilir. Ağızın yeterli açılması için yapılan cerrahi ise fibröz bandları bölmektir, ancak bu işlem skar doku oluşumuna daha fazla

yol açmaktadır. Bu yüzden bilateral temporal myotomi veya koroidektomiye tabi split thickness deri greftleri uygulanabilmektedir.

NIKOTİN STOMATİTİ

Özellikle pipo içenler başta olmak üzere uzun süreli sigara içme öyküsü olan yaşlı erkeklerde sık görülür. Esas neden doku-ları hasar veren ısıdır. Lezyonlar önce değişik sayıda 1-2 mm boyutunda ortası eritemli papüller şeklindedir ve bunlar minör tükrük bezlerinin enflame ağızlarıdır (4). Daha sonra diffüz beyazlaşmış damak mukozaları haline gelir. Tüm bu değişiklikler genelde sert ve yumuşak damağın ön kısımlarında izlenir. Erken evrede mukozaya kırmızıdır daha sonra gri beyaz olur kalınlaşır ve fissürleşir (4). Lezyonlar tipik olmasına rağmen bir papül çok fazla büyüdüğünde lökoplaki ve tükrük bezi lezyonlarından ayırmak için biyopsi almak gerekir. Çok az da olsa malign transformasyon riski vardır (6). Sigara ve tütün kullanımının kesilmesi ile lezyonlar gerileyebilir. Persistan lezyonların varlığında tedavi cerrahi eksizyondur.

XERODERMA PİGMENTOZUM

Güneş gören yerlerde, oral kavitede ise dudaklarda görülen bir lezyondur. Yedi farklı tipi tanımlanmıştır. %20-30 nörolojik bulgular bulunabilir (6). Kuruma, çillerin oluşması, eritem ve telenjektazi ile başlar. Pigmente çiller koyulaşır, birleşir, hiper ve hipopigmente alanlar oluşur. Ardından neoplastik dejenerasyon başlar. Skuamöz hücreli karsinom ve malign melanom

gelişebilir (6). Tedavi olarak 5-FU ve retinoidler kullanılır.

KERATOAKANTOMA

Premalign bir lezyondur. Sınırlı epitelyal bir lezyon olup oral kavitede alt dudak ve kommissürleri tutar. Daha çok 50 yaşın üstünde erkeklerde görülür. Hemen daima soliter hızlı büyüyen, iyi sınırlı deriden hafifçe kabarık nadiren 1 cm'den büyük olan, ülserleşmiş bir tümör ve keratinize santral bir alan ile endure bir tabana sahip bir lezyondur (7). Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinomaya benzer (6). Lezyonların çoğu spontan olarak gerilemektedir. Ancak gerilemesini beklemeden aktif olarak cerrahi olarak tedavi edilmesi tercih edilmektedir. Diğer tedavi modaliteleri sekiz ile on dozda verilen 20 ila 40 Gy radyoterapi, intralezyoner olarak uygulanan 5-flurourasil kullanılmaktadır. Yine intralezyoner olarak bleomisin, metotrekstat, triamnisolonasetonid de verilebileceğini belirten görüşler olmakla birlikte uygun kullanımı yoktur (6).

GRANÜLER HÜCRELİ TÜMÖR

Geçmişte granüler hücreli miyoblastoma veya Abrikosov tümörü olarak da adlandırılan bu tümör, orijini ve natürü tam olarak anlaşılamayan yumuşak dokunun benign bir lezyonudur. Uzun yıllar bu lezyonun kaslarla ilişkili benign bir neoplazm olduğu düşünülürken, son yıllarda nörojenik kökenli olma olasılığının daha yüksek olduğu görülmektedir. Lezyonun görülmesinde yaş, ırk ve cinsiyet arasında bir özellik yoktur. Lezyon çocuklarda da

hatta doğum sırasında da görülebilir. Özellikle dil olmak üzere oral kavite dışında vücudun diğer bölgelerinde de görülebilir. Histopatolojik olarak skuamöz hücreli karsinom ile karışabileceği gibi malign transformasyon gösterebileceğini bildiren çalışmalar da vardır (7). Primer tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur. Radyoterapi bu lezyonda başarısızdır.

KAYNAKLAR

1. Delilbaşı Ç, Akman H. Prevalence of oral precancerous lesion in a selected Turkish population. *Turkish Medical Journal* 33 (2003), 39-42.
2. Van Der Waal I, Shepman KP. Oral Leukoplakia: A Clinicopathologic Review. *Oral Oncology*, 1997, 33:5 291-301.
3. Yalıtırık M, Özveren A, Alathı C. Detection of Human Papilloma Virus in Benign Malign and Precancerous Lesions of Oral Mucosa by insitu Hybridization, *Turkish Medical Journal* 31 (2001), p. 509-515.
4. Prof. Dr. Onur Çelik. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş Boyun Cerrahisi, 2002, p. 602.
5. Vinay Kumar MD, Ramzi S. Kotran, Stanley L. Robbins Basic Pathology, 1995, p. 473-475.
6. Braun-Falco O, Flewig G, Wollf HH, Burgdorf C. *Dermatology Revised Edition*, 1996, p. 1177- 1179, 1466.
7. Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery 1993, Vol 2, p. 1237-1247.
8. Mollaoğlu N. Oral Lichen Planus: A review, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000, p. 370-377.

9. Scala M, Comandini D. *Precancerous Lesions of the Oral Cavity: Review of the literature and an analysis of a case series*, *Acta Otorhinolaryngology Italy*, 1998, 18(1), p. 7-10.

10. Cox SC, Walker DM. *Oral submukosis fibrosis: A review*. *Austrilian Dental Journal*, 1996; 41(5): 294-299.