



# Oral Mukozanın Kansere Öncüsü Lezyonları

## Precancerous Lesions of the Oral Mucosa

Oya Gürbüz

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı, Academic Hospital, İstanbul, Türkiye

### Özet

Bu başlık altında lökoplaki, eritrolökoplaki/eritroplaki lezyonları ve çok daha nadir görülen proliferatif verrüköz lökoplaki klinik özellikleri ele alınacak ve bu lezyonlar ile ilgili oral skuamöz hücreli karsinom (OSHK) gelişme riski ve etkileyen faktörler incelenecektir. (Türkderm 2012; 46 Özel Sayı 2: 86-9)

**Anahtar Kelimeler:** Lökoplaki, eritroplaki, proliferatif verrüköz lökoplaki, prekanseröz

### Summary

In this review of oral precancerous lesions, leukoplakia, erythroleukoplakia/erythroplakia and the least common variant proliferative verrucous leukoplakia will be focused with their clinical characteristics and their potential to develop oral squamous cell carcinoma and related factors will be discussed. (Turkderm 2012; 46 Suppl 2: 86-9)

**Key Words:** Leukoplakia, erythroplakia, proliferative verrucous leukoplakia, pre-cancer

### Lökoplaki

#### Tanım

Lökoplaki teriminin tanımı, kapsamı nedeni ile eleştirilerek yıllar içinde değişikliklere uğramıştır. "Kanser açısından artmış risk taşımadığı bilinen diğer hastalık ve durumlar dışlandığında, şüpheli kanser riski olan beyaz plak" bugün pek çok kaynakta yer alan bir tanımdır<sup>1</sup>. Ancak yine de kendi içinde bazı çelişkileri içerdiğini de eklemek gerekir. Oral liken planus'un çok nadir olmakla birlikte OSHK geliştirebilmesi gibi.

#### Etiyolojik Faktörler

Tütün kullanımı ve tütün kullanım biçimi ile lökoplaki arasında iyi bilinen bir ilişki vardır ve bu ilişki, tütün kullanımının bırakılması sonrasında lökoplakinin gerilemesi ya da, tamamen kaybolabilmesi ile bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak tütün ve alkol kullanımının malin transformasyondaki rolleri ile ilgili veriler halen sınırlıdır. Hiç tütün kullanmayan kadınlarda görülen lökoplakilerin malin potansiyellerinin yüksek olması da tütünün

oral kanser gelişimindeki rolünü sınırlamaktadır<sup>2,3</sup>. Ülkemizde pek bilinmeyen, daha çok Hindistan'da yaygın olan "ters sigara içimi" ve "betel quid" (öforizan amaç ile) çiğnenmesi gibi alışkanlıkların ise daha çok palatal bölgede lökoplaki ve fibrozis nedeni oldukları ve oral karsinom gelişimindeki rolleri bilinir<sup>2,3</sup>. Pek çok çalışmada lökoplakide "Human papilloma virüs" (HPV) varlığı gösterilmiş, ancak halen lökoplaki patogenezinde ve karsinoma dönüşmesinde rolü olduğu yönünde yeterli kanıt elde edilememiştir<sup>2</sup>.

#### Klinik Özellikleri

Lökoplaki en sık bukkal, alveoler mukoza ve alt dudakta görülmekte, ancak displastik ve malin değişiklikler en sık ağız tabanı, dil yan ve alt dudakta yerleşen lökoplakilerde ortaya çıkmaktadır.

Klinik olarak lökoplakileri homojen ve homojen olmayan lökoplakiler olarak 2 ana grupta ele almak, OSHK riskini değerlendirebilmek açısından kolaylık sağlamaktadır. Homojen lökoplakiler mukoza seviyesinde ince, veya mukoza seviyesinden

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Oya Gürbüz, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Vakfı, Academic Hospital, İstanbul, Türkiye  
Tel: +90 212 351 86 38 E-posta: oyaagurbuz@doruk.net.tr

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.



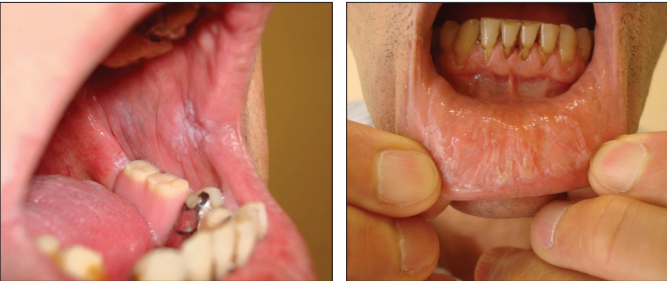
kabarık kalın, iyi sınırlı (**Resim 1**) veya sınırları belirsiz/düzensiz (**Resim 2,3**) olabilen beyaz lezyonlardır. Homojen olmayan lökoplakiler ise granüler, verrüköz (**Resim 4**), eroziv, ve nodüler (**Resim 5**) yüzey değişiklikleri gösteren veya renk açısından beyaz ve kırmızının birbiri içine girdiği (eritrolökoplaki) bir renk düzensizliği gösteren lökoplakilerdir.

#### **Prognoz ve Malin Transformasyon Riski**

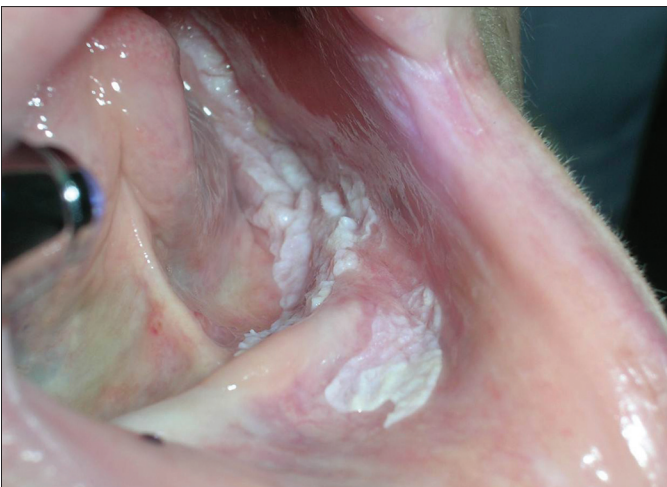
Oral lökoplaki, hastanın yaşamı boyunca değişmeden kalabilir, genişleyerek oral mukozada daha büyük bir alanı kaplayabilir ya da boyutu küçülebilir veya tümüyle kaybolabilir<sup>3</sup>. Malin transformasyon oranı, farklı ülkelerden izlem süresi 1-30 yıl arasında değişen 15 farklı çalışmada %0,13-17,5 arasında saptanmıştır<sup>2</sup>. Bu çalışmalarda, farklı yöntemler ve hasta grupları, farklı tütün kullanma alışkanlıkları, uygulanan farklı tedaviler ve izlem süreleri nedeniyle transformasyon oranları, çok geniş bir aralıkta bildirilmiştir.



**Resim 1. Homojen, kalın, sınırları belirgin lökoplaki**



**Resim 2,3. Homojen, ince sınırları belirsiz lökoplaki**



**Resim 4. Homojen olmayan verrüköz lökoplaki**

Lökoplaki erkeklerde daha sık görülmekle birlikte, kadınlarda malin transformasyon oranı paradoksal bir biçimde erkeklerden yüksektir. Bu fark, pek çok çalışmada desteklenen bir bulgudur<sup>2,3</sup>.

Oral mukozada bazı alanların, OSHK gelişimi açısından riskli bölgeler olduğu bildirilmiştir. Ancak tütün kullanım biçimiyle de ilgili olarak, değişik ülkelerden farklı yüksek riskli lokalizasyonlar tanımlanmaktadır. Örneğin Hindistan'dan yapılan çalışmalarda ters sigara içilmesi ve tütün çiğneme alışkanlığı nedeniyle bukkal mukoza ve labial komissuralardaki lökoplakiler daha riskli bildirilirken, genellikle Avrupa ülkeleri, Uzakdoğu ve ABD'den olan çalışmalarda, dil ve ağız tabanı malin transformasyon açısından daha yüksek riskli alanlar olarak bildirilmiştir. Çin'den yapılan 320 hastalık ve uzun izlem süresi (1-20 yıl) olan bir yayında; ileri yaş (>60 yaş), lateral ve ventral dil lokalizasyonu, homojen olmayan lökoplaki, şiddetli derecede displazi, yüksek kanser transformasyon riski ile ilişkili bulunmuştur<sup>4</sup>.

Lökoplaki tipleri göz önüne alındığında, homojen olmayan lökoplakilerde OSHK gelişme sıklığı, homojen olanlara kıyasla oldukça yüksektir (homojen olmayan lökoplakilerde %20-25, homojen olanlarda ise %0,6-5)<sup>5</sup>. Alanı 200 mm<sup>2</sup>'den büyük olan lökoplakilerde, 200 mm<sup>2</sup> den küçük olanlara kıyasla 5,4 kat artmış malin transformasyon riski bildirilmiştir<sup>6</sup>.

Histopatolojik olarak displazinin hafif, orta ya da şiddetli derecede olması ile malin transformasyon riski arasında ilişki olduğunu ve olmadığını bildiren çelişkili ve yetersiz yayın vardır. Aslında orta ve şiddetli displazi saptanan vakaların büyük çoğunluğunda hemen cerrahi eksizyon uygulanması, bu konuda kesin veriler elde etmeyi güçleştirmektedir. Ancak halen displazinin varlığı ve derecesi, bu vakalarda malin potansiyeli ve tedavi yaklaşımını belirleyecek en önemli veridir<sup>7</sup>.

Konu ile ilgili kontrollü çalışmalar yetersiz, elde edilen veriler çelişkili olmakla birlikte, lökoplakinin malin transformasyonu ile ilgili çalışmaların pek çoğunda ortak olarak bildirilen risk faktörleri **Tablo 1**'de yer almaktadır.

#### **Proliferatif Verrüköz Lökoplaki**

Çok nadir karşılaşılan, daha çok yaşlı kadın hastalarda (%65) ve paradoksal olarak daha çok tütün kullanmayan hastalarda (%60-80) görülen, ayrı bir antite olduğu tartışılan bir klinik tablodur. Multifokal, ilerleyici ve yayılımcı seyir göstermesi, oral mukozada ince düz beyaz



**Resim 5. Nodüler bileşeni olan lökoplaki**

lezyondan verrüköz lezyona ve eritroplakiye kadar değişen klinik görünümde ve geniş bir histopatolojik yelpazede çok sayıda odakların saptanabilmesi nedeniyle agresif seyirli bir lökoplaki tipi olduğu da ileri sürülür (Resim 6). Uygulanan tedaviler ile yüksek oranda yinedeği vurgulanır (%85)<sup>8,9</sup>.

Aynı hastada değişik odaklardan alınan biyopsilerde, histopatolojik olarak basit lökoplakiden şiddetli displaziye, karsinoma insitu ve OSHK'ya kadar değişen bulgular saptanabilir. Malin transformasyon riski %40-100 oranlarında bildirilmiştir<sup>9</sup>. Tıpkı çok yaygın aktinik keratozları olan hastalarda söz edilen "kansersizasyon alanı" kavramı gibi, bu hastalarda tüm oral mukozanın "kansersizasyon alanı" olduğu ileri sürülür. Vakaların tütün kullanımı ile ilişkili olmaması, infeksiyöz bir ajan ile ilişkisi olup olmadığı yönünde çalışmalara yönelmiş, ancak HPV, kandida, EBV ile henüz kanıtlanmış bir ilişki saptanamamıştır. Bir çalışmada hücre siklusu düzenleyici genlerde (p16INK4a, p14ARF) bir değişim bildirilmiştir<sup>10</sup>.

**Tablo 1. Lökoplakilerde bildirilen malin transformasyon risk faktörleri**

**Hasta ile ilgili faktörler**

- Kadın cinsiyet ve yaşlı olmak
- Hiç tütün kullanmamış olmak! (paradoksik olarak)

**Lezyon ile ilgili faktörler**

- Dil, ağız tabanı, retromolar-yumuşak damak bölgesi lokalizasyonu
- Homojen olmayan tip lökoplaki
- Büyük (>200 mm<sup>2</sup>) ve multifokal lökoplaki
- Lezyon süresinin uzun olması
- Epitelyal displazi varlığı



**Resim 6. Proliferatif verrüköz lökoplaki**

## Eritroplaki

Oral mukozada en nadir görülen kanser öncüsü lezyonlardan biri olmakla birlikte, malin transformasyon riski en yüksek olanıdır. Lezyonların %40-50'sinde histopatolojik olarak şiddetli displazi, insitu karsinoma veya invaziv karsinoma gözlenebilmektedir. Oral mukozada en sık yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukozada görülür ve genellikle çapı 1,5 cm'den küçük, keskin sınırlı bir kırmızı lezyondur. Asemptomatik ve sabit bir lezyon olması, diğer gelip geçici seyir gösteren inflamatuvar, infeksiyöz hastalıklardan ve travmatik lezyonlardan klinik olarak ayrılmasına yardımcı olur. Yoğun tütün ve alkol kullanımı oluşumunda suçlanan faktörlerdir<sup>7,11</sup>.

Sıklıkla lökoplaki ile birlikte, eritrolökoplaki şeklinde görülür. Eritrolökoplaki, sıradan bir lökoplakiye kıyasla klinik olarak çok yüksek malinite şüphesi gerektiren bir lezyondur. Beyaz ve kırmızı alanlar içeren böyle bir lezyondan tanı amaçlı alınacak biyopsinin, mutlaka bu kırmızı alanları da içermesi, mevcut malin transformasyon odaklarının atlanmaması açısından çok önemlidir.

## Teşekkür

1,4 ve 6 no'lu hasta resimleri sırasıyla Dr. Ayşe Kavak, Dr. Can Baykal ve Dr. Dilek Bayramgürler arşivlerinden alınmıştır.

## Kaynaklar

1. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I: Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med 2007;36:575-80.
2. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N: Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. Int J Clin Oncol 2011;16:5-14.
3. Napier SS, Speight PM: Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. J Oral Pathol Med 2008;37:1-10.
4. Liu W, Shi LJ, Wu L, et al: Oral cancer development in patients with leukoplakia-clinicopathologic factors affecting outcome. PLoS One 2012;7:e34773. doi:10.1371
5. Feller L, Lemmer J: Oral leukoplakia as it relates to HPV infection: a review. Int J Dent 2012;2012:540561. Epub 2012 Feb 28.
6. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K: Long term treatment outcome of oral premalign lesions. Oral Oncol 2006;42:461-74.
7. van der Waal I: Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. Oral Oncol 2010;46:423-5.
8. Bagan J, Scully C, Jimenez Y, Martorell M: Proliferative verrucous leukoplakia: a concise update. Oral Dis 2010;16:328-32.
9. Bagan J, Jimenez Y, Fernandez J, et al: Malignant transformation of proliferative verrucous leukoplakia to oral squamous cell carcinoma: a series of 55 cases. Oral Oncol 2011;47:732-5.
10. Radhakrishnan R: Inherited proliferative oral disorder: A reductionist approach to proliferative verrucous leukoplakia. Indian J Dent Res 2011;22:365-6.
11. Neville BW, Day TA: Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin 2002;52:195-215.

## Hatırlama soruları

1. Aşağıdaki oral mukoza lezyonlarından hangisinin malin potansiyeli en yüksektir?

- Oral liken planus
- Oral eritroplaki
- Oral lökoplaki
- Oral verruka
- Heck hastalığı

Cevap: b

2. Oral prekanseröz lezyonlar için aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- Lökoplaki en sık erkeklerde görülür
- Proliferatif verrüköz lökoplakinin kansere dönüşüm riski %40 ın üzerindedir
- Eritroplaki, kansere dönüşüm riski en yüksek prekanseröz lezyondur
- Tütün kullanmayan hastalardaki lökoplakilerin kansere dönüşüm riski daha yüksektir
- Yukarıdakilerin hepsi doğrudur

Cevap: e

3. Mevcut bilgiler ışığında aşağıdakilerden hangisi lökoplakinin malin transformasyonu için risk faktörü değildir?

- Lezyonda orta derecede displazi varlığı
- Lezyonun verrüköz odaklar içermesi
- Erkek cinsiyet
- Lezyonun eritemli alanlar içermesi
- Lezyonun dil kenarında yerleşmesi

Cevap: c