

BÖLÜM 6

ORAL POTANSİYEL MALİGN BOZUKLUKLARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Eda İZGİ¹

GİRİŞ

Literatürde artmış malignite riskine sahip bir dizi oral mukozal bozukluk tanımlanmıştır ve bu bozukluklar, Oral Potansiyel Malign Bozukluklar (OPMB) terimi altında listelenmiştir (1–7). OPMB spektrumu arasında oral lökoplaki, eritroplaki, eritrolökoplaki, oral submukoz fibroz (OSF), sigaranın yanan ucunun ağız içine alma alışkanlığı olan kişilerde palatal lezyonlar, oral liken planus, oral likenoid reaksiyonlar, graft-versus-host hastalığı (GVHH), oral lupus eritematozus ve diskeratoz konjenita, epidemolizis bülloza gibi bazı kalıtsal durumlar yer alır. Ayrıca alt dudağın aktinik şelitisi de artmış dudak kanseri riski ile ilişkilidir (7). Bu bozuklukların çoğu, gelişimlerinin erken aşamalarında asemptomatik olabilir. Diş hekimleri tarafından yapılan rutin ağız muayenesi sırasında tespit edilebilir (6). Bu nedenle, sağlık çalışanlarının OPMB’lerin klinik özellikleri ve tanısal yönleri hakkında bilgi sahibi olmaları, konuyla ilgili daha fazla araştırma yapmaları ve gerekli durumlarda ilgili birimlere hastayı yönlendirmeleri son derece önemlidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Ağız Kanseri İş birliği Merkezi 2020’de İngiltere’de OPMB hakkında yaşanan son gelişmeleri tartışmak için bir çalıştay düzenlemiştir (7). OPMB, oral skuamöz hücreli karsinomun (OSCC) teşhisinden önce gelişebilecek önemli bir mukozal bozukluk grubu olarak tanımlanır (8). OPMB terminolojisinin tanıtılmasından itibaren, bu önemli bozukluk grubunun daha iyi raporlanması amacıyla dünyanın dört bir yanındaki araştırmacılar bu terimi ve sınıflandırılmayı benimsemişlerdir (7).

DSÖ’nün 2005’te konuyla ilgili yaptığı çalıştayda bildirdiği ve 2020’de yeniden teyit ettiği OPMB kavramının arkasındaki düşünce, bu kategorideki dokuların gelişmiş malignite potansiyeline sahip olduğu yönündedir. İlk defa 2005’te “kansere öncesi”, “epitelyal öncü lezyonlar”, “prealign”, “prekanseroz” ve “intraepitelyal lezyon” terimlerinden OPMB’ye geçiş önerilmiştir (7).

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD., eda.izgi@ksbu.edu.tr

İlgili alandaki değişikliğin genellikle üst solunum-sindirim sisteminin büyük kısmında çevresel karsinojenlere maruz kalma nedeniyle var olduğu ve kişilerde kanser geliştirme riskini etkileyebilecek değişikliklere sahip olabileceği gerçeği kabul edilerek, lezyonlar tek bir “bozukluk” kategorisinde birleştirilmiştir (9). “Potansiyel malign”, bu mukozal anormalliklerden herhangi birinin teşhis edildiği hastaların tamamında oral malignite gelişeceği anlamına gelmediği gibi; bir karsinomun daha önce OPMB tanısı alan bir bölgeden ortaya çıktığı anlamına da gelmemektedir. OPMB’lerin yalnızca kanser gelişimi riskini artıran çeşitli faktörlerden biri olduğu kavramını vurgulamak bu nedenle önemlidir (10).

Bu kitap bölümünün amacı, revize edilmiş güncel OPMB sınıflamasını ortaya koymak, her bir bozukluğun tanımını yapmak ve klinik özelliklerini vurgulamaktır.

GENEL ÖZELLİKLER

OPMB “istatistiksel olarak artmış ağız kanseri gelişme riski ile ilişkili herhangi bir oral mukozal anormallik” olarak tanımlanır (7).

OPMB’ler, renk varyasyonları (beyaz ve/veya kırmızı), topografik değişiklikler (plak/plato, pürüzsüz, oluklu, verrüköz, granüler, atrofik) dahil olmak üzere çok çeşitli klinik özelliklere sahiptir ve değişken boyutlarda olabilir (10). Ağız boşluğundaki herhangi bir anatomik bölgeyi içerebilir ve uni/multifokal olabilir (11). Ekstraoral bölgelerde (örneğin farinks, larinks, özefagus ve genital bölge) benzer PMB’ler görülebilir. OPMB’lerin öngörülemez bir klinik seyri vardır; statik kalabilir, ilerleme veya gerileme gösterebilir (7,10).

Genellikle erkekler olmak üzere orta yaşlı veya yaşlı hastalarda teşhis konur (10). Etnik köken ve bazı kültürel risk faktörlerinin varlığı belirli popülasyonlarda bildirilen OPMB’lerin tipini ve modelini etkilemektedir. Örneğin, betel nut/areca cevizi çiğneme alışkanlıkları Güney Asya popülasyonlarında geniş çapta yaygındır ve bu da OPMB’lerin bu bölgede daha yaygın görülmesine neden olur (12). Bazı coğrafi bölgelerde sigaranın yanan ucunu ağız içine alma alışkanlığı yaygın olup damakta spesifik mukozal değişiklikler yarattığı bilinmektedir (7).

ORAL POTANSİYEL MALİGN BOZUKLUKLARIN TANIMLARI VE ÖZELLİKLERİ

Lökoplaki

Lökoplaki, klinik uygulamada ve akademik çalışmalarda en yaygın karşılaşılan OPMB arasındadır. DSÖ tarafından 2007’de yayınlanan en son tanım, “Kanser

için yüksek risk taşımadığı bilinen hastalıkları veya bozuklukları dışlayan, ağırlıklı olarak şüpheli riske sahip beyaz bir plak” şeklindedir (13).

Oral lökoplakinin klinik tanısını koyarken aşağıdaki kriterler göz önünde bulundurulmalıdır: (7)

- a) Silinemeyen, ağırlıklı olarak beyaz bir plak.
- b) Çoğu homojen lökoplakidir. Sınırlı bir alanı etkiler ve sınırları belirgindir. Daha küçük bir alt kümesi ise diffüz sınırlara sahiptir. Tipik olarak asemptomatiktir ve düzgün ince beyaz bir plak olarak bulunur.
- c) Homojen olmayan lökoplaki tipik olarak daha dağınık kenarlarla ortaya çıkar ve kırmızı veya nodüler bileşenlere sahip olabilir.
- d) Bölgede kronik travmaya dair bir kanıt yoktur (örneğin keskin bir diş yüzeyi, agresif diş fırçalama alışkanlığı, oklüzal travma)
- e) Gözle görünür travmatik nedenlerin uzaklaştırılmasından sonra ortadan kalkmaz. Bu durum lezyonun kalıcı özelliği olarak tanımlanır.
- f) Dokular retrakte edildiğinde kaybolmaz ya da rengi solmaz.

Lökoplaki teriminin, klinik olarak tanınabilen diğer beyaz veya beyaz/kırmızı lezyonları dışlayarak klinik tanı olarak kullanıldığı vurgulanmaktadır (7). Lezyonun kalıcı özelliği dahil etme kriterleri arasındadır. Ancak klinik özellikler net olduğunda, kalıcılığı kesin olarak belirlemek her zaman önemli değildir. Beyaz bir plağın klinik muayenesi sırasında önce lokal bir travmatik neden aranmalıdır. Bu neden belirgin ise, beyaz leke lökoplaki olarak kabul edilmemelidir; bunun yerine friksiyonel keratoz olarak adlandırılmalıdır. Friksiyonel keratozlar tipik olarak dağınıktır ve varsayılan travmatik kaynağın ortadan kaldırılması üzerine iyileşmesi beklenir. Bir OPMB olarak kabul edilmemeleri ve lökoplakiden ayırt edilmeleri önemlidir. Lökoplaki homojen ve homojen olmayan tipler olarak alt sınıflara ayrılabilir (Tablo 1) (7). Homojen olmayan lökoplaki, homojen lökoplakiden daha yüksek bir transformasyon riski taşır ve homojen olmayan lökoplakilerin biyopsisi sonrası şiddetli displazi ve hatta yüzeysel olarak invaziv squamoz hücreli karsinom (SCC) sonuçları ortaya çıkabilir (10). Bu nedenle homojen olmayan lökoplakide değişken alanların gerekli histopatolojik incelemesinin yapılması, yanlış teşhisten kaçınmak için doğru biyopsi bölgesinin (veya bölgelerinin) seçilmesi ve hatta çoklu biyopsilerin yapılması gerekli ve önemlidir.

2007 sınıflandırmasında, beyaz ve kırmızı karışımı lezyonlar, eritrolökoplaki terimi altında ayrı bir antite olarak değerlendirilmiştir. Fakat güncel 2020 sınıflandırmasında, eritrolökoplakinin homojen olmayan lökoplaki başlığı altında yer alması konusunda uzlaşmıştır (7).

Tablo 1: Bazı yaygın OPMB'lerin ve yeni eklenen bozuklukların klinik özellikleri ve ayırıcı tanıları			
Bozukluk	Semptomları	Klinik Görüntüsü	Ayırıcı Tanı
Oral Lökoplaki	Genellikle asemptomatik	<i>Homojen lökoplaki:</i> Düzgün beyaz, düz ve ince, sig çatlaklar sergileyebilen pürüzsüz bir yüzeye sahip. Silinemez. <i>Homojen olmayan Lökoplaki:</i> (Alt türleri) Nodüler lökoplaki: Küçük polipoid veya yuvarlak büyümeler, kırmızı veya beyaz çıkıntılar. Verrucos lökoplaki: Yüzeyi kabarık, ekzofitik, buruşuk veya oluklu. Eritrolökoplaki: Karışık, beyaz ve kırmızı (benekli) ancak ağırlıklı olarak beyaz. Kenar boşlukları düzensiz.	White sponge nevüs, Friksiyonel keratoz, Kimyasal yaralanma, Kronik kandida enfeksiyonu, Lökoödem, Fordyce granülleri, Oral tüylü lökoplaki, Lökokeratoz, Nicotina palati (Sigara içenlerin damaklarında), HPV lezyonları, Coğrafik dil, Liken planus, Likenoid lezyonlar
Oral Eritroplaki	Rahatsızlık, karıncalanma ve dokunma hassasiyeti, sıcak içecekler veya baharatlı yiyeceklerde yanma	İyi sınırlı kenar boşlukları ve mat bir yüzeye sahip lokalize bir kırmızı plak.	Eritematöz kandidiyazis, Proteze ilişkili stomatit, Eritema migrans, İnflamatuvar/enfektif bozukluklar, Deskuamatif diş eti iltihabı, Diskoid lupus eritematozus, Eroziv liken planus, Pemfigoid, Pemfigus vulgaris, Vasküler hamartomlar, Vasküler neoplazmalar
Proliferatif Verrüköz Lökoplaki	Nadiren rahatsızlık	Sıklıkla diş eti, alveoler kreterler ve damakta bulunan, ikiden fazla farklı oral bölgede yer alan, çoklu, kalın, beyaz lekeler. Çoğunlukta verrüköz bir patern mevcuttur. Lezyonlar gelişim sırasında yayılır ve birleşir. Daha önce tedavi edilen bir bölgede nüks görülebilir.	Liken planus (özellikle erken evrede)

Oral Liken Planus	Asemptomatik Eroziv/ülseratif tipinde yangı	Çoğunlukla beyaz çizgiler veya beyaz bir plak. <i>Retiküler</i> : Dantel benzeri beyaz çizgiler, <i>Doğrusal, dairesel</i> : Çizgiler veya halkalar olarak çeşitli görüntüler, <i>Papüller</i> : Beyaz noktalar, <i>Plak tipi</i> : Beyaz yama, <i>Atrofik, aşındırıcı ve ülseratif</i> : Kırmızı ve ülserli, <i>Bülöz</i> : veziküller.	Oral likenoid temas aşırı duyarlılık reaksiyonları, Oral likenoid ilaç reaksiyonları, Oral likenoid lezyonlar, Pemfigoid liken planus, Pemfigoidler, Kronik ülseratif stomatit, Kronik graf-versus-host hastalığı, Liken sklerozus, Oral lupus eritematozus, Proliferatif verrüköz lökoplaki
Oral Submukozal Fibrozis	Baharatlı gıda tüketiminde yangı, Şiddetli vakalarda ağız açıklığında kısıtlılık	Oral mukozanın beyazlaması, Dil papillasında belirgin kayıp, Derimsi mukoza lifli bantlar, Sınırlı dil hareketleri, Deforme olmuş uvula, Ağız açıklığının kısıtlanması, Çökük yanaklar.	Skleroderma
2020 Sınıflamasına Yeni Eklenen Bozukluklar			
Oral Likenoid Lezyonlar	Asemptomatik Kırmızı ve atrofik alanlarda yangı	Beyaz çizgiler (retiküler: dantel benzeri, doğrusal veya halka şeklinde), papüller, bazen de plak tipi. Beyaz çizgili, kırmızı ve ülseratif alanlar. Asimetrik lezyonlar.	Oral liken planus
Oral Graft Versus Host Hastalığı	Kırmızı ve atrofik alanlarda yangı	Allojenik hematopoietik hücre öyküsü transplantasyon	Oral liken planus Oral likenoid temas reaksiyonu Oral likenoid ilaç reaksiyonu

Bozukluğun tespiti sırasında oral lökoplakinin diğer beyaz lezyonların dışlanmasıyla yapılan geçici bir klinik teşhis olduğu vurgulanmaktadır. Bu klinik tanıyı doğrulamak için tanısal biyopsi endikedir. Basit epitelyal hiperplazi ile hiperparakeratoz veya hiper(orto)keratoz arasında değişen altta yatan bir veya daha fazla histopatolojik tanı, epitelyal displazinin değişen şiddeti oral lökoplaki ile uyumludur (7). Patoloğun, incelenen örneğin lökoplakinin klinik tanısıyla uyumlu olup olmadığını belirtmesi, displazinin varlığını veya yokluğunu ve varsa displazi derecesini belirtmesi önemlidir. Raporlamada tekdüzelik elde etmek için, “oral lökoplaki ile uyumlu/yok/hafif/orta/şiddetli displazili keratoz” ifadesini içeren bir patoloji raporu önerilir (7).

Proliferatif Verrüköz Lökoplaki

Proliferative Verrüköz Lökoplaki (PVL), ilerleyici bir klinik seyir, değişen klinik ve histopatolojik özellikler ile karakterize edilir. Diğer OPMB’lerle karşılaştırıldığında en yüksek oral kavite kanseri gelişimi oranı ile ilişkili olan, multifokal oral lökoplakinin farklı bir formu olarak tanımlanır (14). Klinik bakış açısıyla, bu tip OPMB’nin gelişimi genellikle bir veya daha fazla lökoplaki olarak başlar, daha sonra bir odağın kademeli olarak yayılması veya birkaç odağın zaman içinde birleşmesiyle birlikte birden fazla yerde ortaya çıkar (15).

PVL kriterleri arasında ikiden fazla oral bölgeyi etkileyen bozukluk ve verrüköz bir bölgenin varlığı vardır (16). İlk klinik görüntü düz beyaz lezyonlar olabilir (herhangi bir verrüköz bileşen olmadan) ve başlangıçta bazen likenoid klinik görünümüne de sahip olabilir. Bu nedenle patolog likenoid lezyon olarak tarif edebilir (15,17). Böyle bir durumda, bir vakanın yıllarca yanlışlıkla OLP olarak tedavi edilmesi söz konusu olabilir ve bunun sonucunda malignite riski gözden kaçırılabilir.

PVL tanısı konan hastalarda ağız kanseri görülme ihtimali yüksektir. Güncel bir sistematik derlemede bu oranın %49,5 olduğu tahmin edilmiştir (14). PVL tanısı alan hastalarda daha sonra ya geleneksel skuamöz hücreli karsinomlar ya da verrüköz karsinomlar gelişebilir (18).

Eritroplaki

Eritroplaki, klinik veya patolojik olarak başka bir tanımlanabilir hastalık kategorisine girmeyen, ağırlıklı olarak yangılı kırmızı bir plak olarak tanımlanan soliter bir lezyondur. Mat görünümlü, sınırları belirgin, düz veya basık, eritematöz bir mukoza alanı şeklinde klinik görünümüne sahiptir. Bu tanıya varmadan önce kırmızı klinik görünümüne neden olabilecek inflamatuvar durumların (eroziv liken planus, lupus eritematozus ve eritematöz kandidiyazis gibi) dışlanması gerekir (5) (Tab-

lo 1). Ayırıcı tanıda kullanılması gereken diğer durumlar arasında benzer klinik özellikler gösterebilen otoimmün bozukluklar, enfeksiyonlar ve vasküler hamartomlar/vasküler neoplazmalar sayılabilir. Tanı anında oral eritroplakilerin çoğu ya histopatolojik olarak yassı hücreli karsinomdur ya da yüksek dereceli epitel displazisi gösterir (19).

Oral Submukozal Fibrozis

Oral submukozal fibrozis (OSF), oral mukozanın (submukoza dahil) fibrozu ile karakterize edilen iyi bilinen bir OPMB'dir ve OSF'li hastalarda oral kanser gelişimi riski daha yüksektir (20).

OSF ağız mukozasını etkileyen, başlangıçta lamina proprianın fibroelastisitinin kaybına neden olur. Hastalık ilerledikçe lamina proprianın ve ağız boşluğunun submukozasının fibrozisi ve epitelyal atrofi ile sonuçlanan kronik, sinisi bir hastalıktır (21). OSF'nin ortaya çıktığı andaki klinik özellikler hastalığın evresine bağlıdır. Genellikle oral mukozada yanma hissi ve baharatlı yiyeceklere karşı intolerans hastaların şikayetleri arasındadır. İlk belirtiler kösele bir mukoza, solgunluk, dil papillalarının kaybı, peteşi ve nadiren vezikülleri içerir. Hastalık ilerledikçe dudaklarda, yanak mukozasında ve yumuşak damakta fibröz bantlar gelişir. Tüm bu özellik sınırlı ağız açıklığına neden olur (21).

Oral Liken Planus

Oral liken planus (OLP) yanak mukozasını, dili ve diş etlerini etkileyen iki taraflı beyaz retiküler plaklar ile kendini gösteren bir hastalıktır (22). Daha şiddetli vakalar, eroziv/atrofik ve ülser alanları içerir. OLP, hem klinik hem de histopatolojik özellikler kullanılarak teşhis edilmelidir. OLP tanı kriterleri Tablo 2'de listelenmiştir. Klinik görünümler oral likenoid lezyonlar, oral likenoid ilaç reaksiyonları,

Tablo 2: Oral liken planusun tanı kriterleri

Klinik Özellikler	Bukkal mukozayı ve/veya dili ve/veya dudağı ve/veya diş etini etkileyen iki taraflı, az çok simetrik beyaz lezyonların varlığı Erozyonlar ve ülserasyonlar olsun ya da olmasın, beyaz papüler lezyonların ve dantel benzeri hafif kabarık beyaz çizgilerin (retiküler, dairesel veya lineer model) varlığı Bazen deskuamatif diş eti iltihabı olarak ortaya çıkar
Histopatolojik Özellikler	Bağ dokusunun yüzeysel kısmı ile sınırlı, iyi tanımlanmış, bant benzeri, lenfositik infiltrasyon ağırlıklı Keratinosit apoptozu ile bazal ve/veya supra bazal hücre katmanlarının vakuoler dejenerasyon belirtileri Atrofik tipte epitel incilmesi ve bazen de epitelyal yetmezlikten kaynaklanan ülserasyon vardır. Enflamatuvar bir sızıntı bulunabilir.

oral likenoid temas aşırı duyarlılık reaksiyonları dahil olmak üzere başka nedenlere (liklen planus pemfigoidler, kronik ülseratif stomatit, akut ve kronik graft-versus-host hastalığı, liken sklerozus, lupus eritematozus ve PVL'nin erken evreleri) bağlı olabilir (22,23).

Aktinik Keratozis/Aktinik Şelitis

Aktinik Keratoz (AK) güneş, ağırlıklı olarak ultraviyole radyasyonunun yüzün açıkta kalan bölgelerine, dolayısıyla ağırlıklı olarak deriye ve alt dudaka etkisiyle oluşur. AK, ağırlıklı olarak açık havada meslekleri olan orta yaşlı ve açık tenli erkeklerde görülür (24). Beyaz pul pul dökülen plakların lokalize/yaygın lezyonları veya yer yer kırmızı alanlara sahip pullu lezyonlar olabilir. Çok hafif vakalarda, hastalar basitçe dudak kuruluğu ile başvurabilir (25). Beyaz yüzey hiperkeratozdan kaynaklanırken, kırmızı alanlar epitel atrofisinden ve erozyondan kaynaklanır (26).

Likenoid inflamasyon sıklıkla mevcuttur ve likenoid aktinik keratozun histopatolojik tanısı daha sonra yapılmalıdır. Benign likenoid keratoz (lichen planus benzeri keratoz), vermilyon sınırı da dahil olmak üzere yüz derisinde önemli bir ayırıcı tanıdır. Brezilya'dan bildirilen bir vaka serisinde (n = 124), biyopsi örneklerinin %25'inde erken SCC görülmüştür (12).

Sigaranın Yanan Ucunu Ağız İçine Alma (Reverse Smokers) Alışkanlığı Olan Kişilerde Palatal Lezyonlar

Sigaranın yanan ucunu ağız içine alma Hindistan, Latin Amerika gibi bazı bölgelerde uygulanan endemik bir tütün alışkanlığıdır. Bu bölgelerde görülen tüm oral kavite malignitelerinin %50 kadarı sert damakta bulunur. Bu bireylerde damak değişiklikleri damakta kalın beyaz plaklar, mukozal nodülerite, palatal (minör) mukozal bezlerin ağızlarının belirginleşmesi, sarımsı kahverengi lekelenme, eritem ve ülserasyon şeklinde tanımlanır. Lezyonlar tütün lekesi zemininde kırmızı, beyaz veya kırmızı-beyaz lekeler olarak ortaya çıkabilir (27).

Oral Lupus Eritematozus

Lupus eritematozus (LE), sistemik, ilaca bağlı ve diskoid olmak üzere üç alt forma ayrılabilen kronik bir otoimmün hastalıktır. Oral lezyonlar, sistemik lupuslu hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkabilir. LE'nin oral lezyonları (OLE), OLP'ye benzer klinik sunumlar sergiler. Tipik olarak OLE, merkezinde dairesel atrofik mukozanın olduğu etrafında beyazımsı çizgilerle çevrili yüzeysel ülserasyon alanları şeklinde ortaya çıkar. Bukkal mukoza, damak ve dudaklar en sık etkilenir. OLE lezyonlarında gelişen karsinomlar intraoral olarak nadirdir ve çoğu dudak-

larda ortaya çıkar (28). OLP'yi ağız içinde OLE'den güvenle ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir; bu nedenle tabloya sistemik özelliklerin eşlik edip etmediğini değerlendirmek gerekir.

Diskeratozis Konjenita

Diskeratozis Kongenita (DKC) (Zinsser-Cole-Engman sendromu), potansiyel olarak malign bir bozukluk olarak kabul edilen, işlevsiz telomer bakımının nadir bir kalıtsal durumudur. Bu durumdan etkilenen hastalar arasında daha yüksek bir ağız kanseri sıklığı kaydedilmiştir (29).

2020 Sınıflamasına Yeni Eklenen Durumlar

Oral Likenoid Lezyonlar (OLL)

Oral likenoid lezyonlar (OLL), OLP'de olduğu gibi tipik bir klinik veya histolojik görüntüye sahip değildirler; yani simetrik olmayabilirler ve tek taraflı olabilirler. OLL, OLP ile uyumlu kabul edilen klinik ve/veya histopatolojik özellikleri göstermeyen bozukluklar olarak kabul edilirler (30).

Oral likenoid lezyonlar arasında;

- (a) Atipik OLP ve tek taraflı likenoid lezyonlar,
- (b) Yakın temas akrabaları oral likenoid temas reaksiyonları (OLCR),
- (c) Likenoid ilaç reaksiyonları (LDR),
- (e) Tarçın gibi gıda veya bazı maddelerin alımını takiben gelişen oral lezyonlar
- (f) Graft-versus-host hastalığının oral lezyonları yer alır (31).

OLL'yi OLP'den klinik olarak ayırt etmek zordur. Son zamanlarda, OLP ve OLL'leri, klinik veya histopatolojik açıdan başka herhangi bir spesifik hastalık ile ilişkilendirilemeyen oral mukozanın potansiyel malign bir bozukluğu olarak tanımladıkları "oral likenoid hastalık" terimi altında gruplandırılması önerilmiştir (20). Oral likenoid hastalıklar hem OLP hem de OLL'yi kapsar ve karakteristik olarak beyaz papüller (ve retiküler oluşum) gösterir ve bazen diğer tipler (eroziv-ülseratif, atrofik, plak ve büllöz) eşlik eder. Sistemik incelemelerinden elde edilen kanıtlar, OLL'li hastaların aşağı yukarı OLP'ye benzer malign potansiyele sahip olduğunu göstermektedir (32).

Oral Graft-Versus-Host Hastalığı (OGVHH)

Allojenik kök hücre nakli alan hematolojik maligniteli hastalarda OGVHH bildirilmiştir (33). Genellikle birkaç organı tutan akut ve kronik formlarda bulunurlar. GVHH'den müzdarip hastaların %90'ından fazlasında likenoid görünümlü oral lezyonlar, eritem, atrofi ve ülserasyon bildirilmiştir (20). Kronik GVHH, tüm solid

tümörlerin gelişimi için önemli bir risk faktörüdür; ağız kanseri görülme olasılığı ise özellikle transplantasyondan 1 yıl sonra önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (34). Oral skuamöz hücreli karsinomun gelişimi üzerindeki kronik graft-versus-host hastalığı için immünosupresan tedavinin olası rolü dikkate alınmalıdır (20).

Malign Potansiyeli İçin Sınırlı Epidemiyolojik Kanıtı Olan Bozukluklar

Muhtemelen artan oral kanser sıklığı ile ilişkili olan ve malign potansiyeli olduğuna dair sınırlı epidemiyolojik kanıtı bulunan üç hastalık: a) Epidermolizis bülloza, b) Kronik hiperplastik kandidoz, c) Ekzofitik verrüköz hiperplazi bulunmaktadır (20).

Oral Epidermolizis Bülloza

Epidermolizis bülloza, 2007 OPMB sınıflandırmasında potansiyel olarak malign bir hastalık olarak dahil edilmiştir. Skuamöz hücreli karsinomlar, resesif distrofik tip epidermolizis bülloza (RDEB) olan hastalarda güneşe maruz kalan alanlarda yaygındır (35).

Kronik Hiperplastik Kandidozis

Kronik Hiperplastik Kandidozis (KHK) genellikle *Candida albicans* olmak üzere kronik bir mantar enfeksiyonunun neden olduğu yapışık beyaz bir plak olarak kendini gösterir (20). Klinik prezentasyon, en yaygın olarak anterior bukkal mukozayı ve komissürleri veya dilin dorsumunu tutan kalın beyaz plaklar veya karışık kırmızı ve nodüler homojen olmayan beyaz yamalardır (36). *Candida albicans*'ın yaygın olarak *candida lökoplaki* olarak adlandırılan oral beyaz plakların klinik ve histolojik yönlerini önemli ölçüde değiştirdiği bilinmektedir. *Candida*, orta ve şiddetli displazi biyopsilerinde sıklıkla bulunur ve *Candida* türlerini barındıran *Leukoplakia candida*'nın epitelinde önemli displastik değişiklikler görülür (37).

Candida lökoplaki ile kronik hiperplastik kandidoz arasındaki ayırım net değildir ve lezyonlar antifungal tedaviye kolayca yanıt verir. Yine de unutulmamalıdır ki birçok vaka antifungal tedavi ile düzelerken tamamen ortadan kalkmaktadır (38). Antifungal tedavinin teşhis sürecinin bir parçası olması gerektiğini belirtmek gerekir (20).

Ekzofitik Verrüköz Hiperplazi/Oral Verrüköz Hiperplazi

Oral mukozanın verrüköz hiperplazisi (VH) hem klinik hem de histolojik olarak verrüköz karsinomaya benzeyebilen bir lezyondur ve verrüköz karsinomun öncüsü olarak kabul edilir (39). Bu bozukluk iki şekilde ortaya çıkabilir:

- (a) Beyaz ve/veya pembe yüzey rengine sahip ekzofitik, verrüko-papiller çıkıntı
- (b) Beyaz, plak benzeri ekzofitik verrüköz lezyon.

Tipik olarak ayrı veya soliter bir lezyon olarak ortaya çıkar ve oral submukoz fibrozis ile başvuran hastada ilaveten bulunabilir. Klinik sunum, SCC veya verrüköz karsinom gibi görünebilir. Derin endurasyonun olmaması önemli bir özelliktir (40).

OPMB'den Müzdarip Hastalarda Ortaya Çıkabilecek Karsinomlar

OPMB'li hastalarda en yaygın bildirilen histopatolojik tanı SCC'dir (20). OPMB'ler heterojen bir gruptur ve 12 aydan 20 yıla kadar değişen bir takip süresi boyunca kansere ilerleme oranlarında (%1,4-%49,5) değişkenlik gösterir (14). Spektrumun bir ucunda, PVL ve eritroplaki tanısı alan hastalarda yüksek kanser gelişimi sıklıkları (%30-50) görülürken, diğer yandan OLP daha düşük kanser gelişme sıklıkları (%1-2) gösterir (7).

Oral Kavitede Kansere Yatkınlığı Arttıracak Sendromlar

Yirmiye yakın ailesel kanser sendromu tanımlanmıştır ve genetik yatkınlıklarla doğan bireylerde daha genç yaşta, nispeten yüksek sıklıkta hematolojik maligniteler ve solid kanserler gelişir. Önemli örnekler Fanconi anemisi, Kseroderma pigmentosum, Li Fraumeni sendromu, Blooms sendromu, Ataksi-telanjipektazi ve Cowden sendromudur. Tanımlanan birçok ailesel kanser sendromundan Fanconi anemisi, ağız kanserine yatkınlık için en güçlü kanıtlara sahiptir (7).

OPMB Olan Hastaların Tedavi Protokolleri ve Yönetimi

OPMB'den müzdarip hastaların 5 yıllık sağ kalım oranında son 30 yıl içinde yaşanan gelişmeler yetersiz kalmıştır ve 5 yıllık sağ kalım oranları %57 olarak raporlanmıştır (41). Bu durum klinisyenlerin OPMB'nin erken teşhisi ve tedavisinin önemini açıkça ortaya koymaktadır.

OPMB'nin saptanması ve tanısında klinik muayene ve biyopsi altın standarttır. Ayrıca pek çok yardımcı yöntem (otofloresans, vital boyama ve fırça sitolojisi/biyopsisi gibi) mevcuttur. Bu testler minimal invazivdir; ancak önemli ölçüde yanlış pozitif/negatif sonuçlar verebilir (4).

Kapsamlı bir baş ve boyun muayenesinin bir parçası olarak ağız kanseri tarama muayenelerinin tüm hasta ziyaretlerinde yapılması faydalı olabilir (42). Hasta değerlendirmesi, hastadan ayrıntılı bir anamnez alınmasıyla başlar. Demografik veriler, başlangıcı, ilerlemesi ve semptomları dahil olmak üzere başlıca şikayetin öyküsü, tıbbi geçmişi ve sistemik hastalıkları, alkol tütün ve diğer zararlı alışkanlıkları, ailesel kanser öyküsü ve çevresel nedenler değerlendirilmeli ve kaydedilmelidir (42).

Klinik muayene ekstraoral muayene ile başlar. Muayenede herhangi bir baş ve boyun asimetrisi ve kutanöz lezyon aranmalı, ardından orta hat ve lateral boyun ve major tükürük bezlerinin palpasyonu yapılmalıdır. İntraoral muayene, ağız boşluğunun tüm bölgelerinin inspeksiyonunu ve palpasyonunu içermelidir; lökoplaki genellikle multifokal olduğundan bu özellikle önemlidir (41,42). Bir lezyon tespit edilirse konumu, boyutu, rengi, yüzeyi, dokusu ve palpasyondaki semptomları gibi özellikleri değerlendirilmelidir. Lezyona neden olabilecek bir etken araştırılmalıdır. Lezyonun nedeninin travmatik bir etkenden kaynaklandığından şüpheleniliyorsa, etken ortadan kaldırılmalı ve lezyon 1-2 ay içinde yeniden değerlendirilmelidir. Lezyonların fotoğrafları yeniden değerlendirme sürecine yardımcı olabilir. Etken yoksa veya etken ortadan kaldırılmasına rağmen lezyonda herhangi bir değişiklik gözlemlenmediyse lezyondan biyopsi alınması zorunludur (41,43). Oral premalign lezyonların tanısında histopatoloji en önemli faktördür (42).

Bir OPMB'nin malign transformasyon riskinin artmasıyla ilişkili risk faktörleri değerlendirilmelidir. Bu riski artıran OPMB ile ilişkili faktörler yer aldığı bölge (ağız tabanı, ventral-lateral dil, yumuşak damak ve retromolar alan), lezyonun boyutu (>200 mm²), klinik görünümü (homojen olmayan lezyonlar, çoklu lezyonların varlığı) ve daha yüksek displazi derecesini içerir (41).

Oral prekanseröz lezyonları olan hastaların tedavisi ve yönetimi, malign progresyon riskleri değerlendirilerek belirlenir. Hastaları sınıflandırmak için kullanılan en önemli faktörler, yukarıda bahsedildiği gibi klinik faktörleri ve histolojik dereceyi içerir. Biyopside hafif displazi gösteren düşük riskli lezyonların tedavisi, alışkanlığın bırakılması, gözetim veya cerrahi müdahaleyi içerebilir (6). Hafif displazi lezyonununun tedavi edilip edilmeyeceğine karar verilirken lezyonun boyutu, lezyonun multifokal olup olmadığı ve risk faktörleri dikkate alınmalıdır (41,43).

Yüksek riskli lezyonlar ve biyopside orta veya şiddetli displazi gösteren lezyonlar tedavi edilmelidir. Tedavinin amacı, oral prekanseröz lezyondan etkilenen tüm epiteli çıkarmaktır (41,43). Bistüri veya elektrokoter eksizyonu ile cerrahi olarak çıkarılması, lezyonun transformasyon riskini önemli ölçüde azaltır. Lezyon lazer ablasyon ile de tedavi edilebilir. Lezyonun nasıl tedavi edileceğine bakılmaksızın, 1-2 mm normal mukoza sınırı önerilir (44).

OPMB'nin uygun tedavisinden sonra uzun süreli takip zorunludur. Her 3 ila 6 ayda bir intraoral ve ekstraoral muayenenin yapılması önerilmiştir. Herhangi bir değişiklik veya yeni lezyon fark edilirse biyopsi gerekir (43). Hastanın risk fak-

törleri ve önceki tedavileri ne olursa olsun, ömür boyu gözlem altında tutulması önerilir (41).

SONUÇ

Sonuç olarak, klinisyenler OPMB hakkında yeterli bilgi düzeyine sahip olmalı ve bu bozukluklarla karşılaştıklarında dikkatli olmalıdır. Klinik özellikler ve histopatolojik doğrulama ile birlikte hasta öyküsü, şüpheli lezyonların yönetiminde köşe taşlarıdır. Prognozu daha iyi hale getirebilmek için erken tanı ve uygun multidisipliner yaklaşım şarttır. OPMB için bu protokole bağlılık, maligniteye dönüşümün önlenmesinde altın standart olmaya devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lorini L, Atín CB, Thavaraj S, et al. Overview of oral potentially malignant disorders: From risk factors to specific therapies. *Cancers (Basel)*. 2021;13(15). doi:10.3390/cancers13153696
2. Kumari P, Debta P, Dixit A. Oral Potentially Malignant Disorders: Etiology, Pathogenesis, and Transformation Into Oral Cancer. *Front Pharmacol*. 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.825266
3. Soares AB, Perschbacher K, Perez-Ordóñez B. Oral potentially malignant disorders. *Diagn Histopathol*. 2018;24(5):161-165. doi:10.1016/j.mpdhp.2018.03.005
4. Awadallah M, Idle M, Patel K, Kademani D. Management update of potentially premalignant oral epithelial lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):628-636. doi:10.1016/j.oooo.2018.03.010
5. Warnakulasuriya S. Oral potentially malignant disorders: A comprehensive review on clinical aspects and management. *Oral Oncol*. 2020;102. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.104550
6. Warnakulasuriya S. Clinical features and presentation of oral potentially malignant disorders. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):582-590. doi:10.1016/j.oooo.2018.03.011
7. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862-1880. doi:10.1111/odi.13704
8. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2007;36(10):575-580. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
9. Johnson NW. Cancer biology and carcinogenesis: fundamental biological processes and how they are deranged in oral cancer. In: Warnakulasuriya S., Greenspan J.S., eds. *Textbook of Oral Cancer Prevention, Diagnosis and Management*. Springer; 2020:399-425.
10. Speight PM, Khurram SA, Kujan O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(6):612-627. doi:10.1016/j.oooo.2017.12.011
11. Farah CS, Woo S Bin, Zain RB, Sklavounou A, McCullough MJ, Lingen M. Oral cancer and oral potentially malignant disorders. *International Journal of Corrosion*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/853479
12. Mello FW, Miguel AFP, Dutra KL, et al. Prevalence of oral potentially malignant disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2018;47(7):633-640. doi:10.1111/jop.12726
13. Warnakulasuriya S, Johnson NW, Van Der Waal I. Nomenclature and classification of po-

- tentially malignant disorders of the oral mucosa. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2007;36(10):575-580. doi:10.1111/j.1600-0714.2007.00582.x
14. Iocca O, Sollecito TP, Alawi F, et al. Potentially malignant disorders of the oral cavity and oral dysplasia: A systematic review and meta-analysis of malignant transformation rate by subtype. *Head Neck*. 2020;42(3):539-555. doi:10.1002/hed.26006
 15. Villa A, Menon RS, Kerr AR, et al. Proliferative leukoplakia: Proposed new clinical diagnostic criteria. *Oral Dis*. 2018;24(5):749-760. doi:10.1111/odi.12830
 16. Carrard VC, Brouns EREA, van der Waal I. Proliferative verrucous leukoplakia; A critical appraisal of the diagnostic criteria. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(3). doi:10.4317/medoral.18912
 17. McParland H, Warnakulasuriya S. Lichenoid morphology could be an early feature of oral proliferative verrucous leukoplakia. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2021;50(2):229-235. doi:10.1111/jop.13129
 18. Bagan J, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Leopoldo-Rodado M, Bagan L. Second primary tumors in proliferative verrucous leukoplakia: a series of 33 cases. *Clin Oral Investig*. 2020;24(6):1963-1969. doi:10.1007/s00784-019-03059-9
 19. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia - A review. *Oral Oncol*. 2005;41(6):551-561. doi:10.1016/j.oraloncology.2004.12.003
 20. Warnakulasuriya S, Kujan O, Aguirre-Urizar JM, et al. Oral potentially malignant disorders: A consensus report from an international seminar on nomenclature and classification, convened by the WHO Collaborating Centre for Oral Cancer. *Oral Dis*. 2021;27(8):1862-1880. doi:10.1111/odi.13704
 21. Kerr A, Warnakulasuriya S, Mighell A, et al. A systematic review of medical interventions for oral submucous fibrosis and future research opportunities. *Oral Dis*. 2011;17(SUPPL. 1):42-57. doi:10.1111/j.1601-0825.2011.01791.x
 22. Carrozzo M, Porter S, Mercadante V, Fedele S. Oral lichen planus: A disease or a spectrum of tissue reactions? Types, causes, diagnostic algorithms, prognosis, management strategies. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):105-125. doi:10.1111/prd.12260
 23. Cheng YSL, Gould A, Kurago Z, Fantasia J, Muller S. Diagnosis of oral lichen planus: a position paper of the American Academy of Oral and Maxillofacial Pathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):332-354. doi:10.1016/j.oooo.2016.05.004
 24. Dancyger A, Heard V, Huang B, Suley C, Tang D, Ariyawardana A. Malignant transformation of actinic cheilitis: A systematic review of observational studies. *J Investig Clin Dent*. 2018;9(4):e12343. doi:10.1111/jicd.12343
 25. Savage NW, McKay C, Faulkner C. Actinic cheilitis in dental practice. *Aust Dent J*. 2010;55 Suppl 1:78-84. doi:10.1111/j.1834-7819.2010.01202.x
 26. Fernandez Figueras MT. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma: pathophysiology revisited. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31:5-7. doi:10.1111/jdv.14151
 27. Sreenivasa Bharath T, Govind Raj Kumar N, Nagaraja A, Saraswathi TR, Suresh Babu G, Ramanjaneya Raju P. Palatal changes of reverse smokers in a rural coastal Andhra population with review of literature. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2015;19(2):182-187. doi:10.4103/0973-029X.164530
 28. Arvanitidou IE, Nikitakis NG, Georgaki M, Papadogeorgakis N, Tzioufas A, Sklavounou A. Multiple primary squamous cell carcinomas of the lower lip and tongue arising in discoid lupus erythematosus: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(2):e22-e30. doi:10.1016/j.oooo.2017.08.012
 29. Bongiorno M, Rivard S, Hammer D, Kentosh J. Malignant transformation of oral leukoplakia in a patient with dyskeratosis congenita. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2017;124(4):e239-e242. doi:10.1016/j.oooo.2017.08.001
 30. Van der Meij EH, Van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of

- oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2003;32(9):507-512. doi:10.1034/j.1600-0714.2003.00125.x
31. Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, et al. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*. 2007;103(SUPPL.):S25.e1-S25.e12. doi:10.1016/j.tripleo.2006.11.001
 32. González-Moles MÁ, Ruiz-Ávila I, González-Ruiz L, Ayén Á, Gil-Montoya JA, Ramos-García P. Malignant transformation risk of oral lichen planus: A systematic review and comprehensive meta-analysis. *Oral Oncol*. 2019;96:121-130. doi:10.1016/j.oraloncology.2019.07.012
 33. Elad S, Zadik Y, Caton JG, Epstein JB. Oral mucosal changes associated with primary diseases in other body systems. *Periodontol 2000*. 2019;80(1):28-48. doi:10.1111/prd.12265
 34. Hashimoto K, Nagao T, Koie S, Miyabe S, Saito T. Secondary Squamous Cell Carcinoma of the Tongue Complicated with Bronchiolitis Obliterans as a Manifestation of Graft-versus-Host Disease following Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Case Rep Hematol*. 2019;2019:1-4. doi:10.1155/2019/6015803
 35. Wright JT. Oral Manifestations in the Epidermolysis Bullosa Spectrum. *Dermatol Clin*. 2010;28(1):159-164. doi:10.1016/j.det.2009.10.022
 36. Dilhari A, Weerasekera MM, Siriwardhana A, et al. Candida infection in oral leukoplakia: an unperceived public health problem. *Acta Odontol Scand*. 2016;74(7):565-569. doi:10.1080/00016357.2016.1220018
 37. Shukla K, Vun I, Lov I, Laparidis G, McCamley C, Ariyawardana A. Role of Candida infection in the malignant transformation of oral leukoplakia: A systematic review of observational studies. *Translational Research in Oral Oncology*. 2019;4:2057178X1982822. doi:10.1177/2057178x19828229
 38. Sitheequ MAM, Samaranyake LP. Chronic Hyperplastic Candidosis/Candidiasis (Candidal Leukoplakia). *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*. 2003;14(4):253-267.
 39. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative Verrucous Leukoplakia and Its Related Lesions. *Oral Oncology*. 1999;35(4):354-359.
 40. Patil S, Warnakulasuriya S, Raj T, Sanketh DS, Rao RS. Exophytic oral verrucous hyperplasia: a new entity. *J Invest Clin Dent*. 2016;7(4):417-423. doi:10.1111/jicd.12166
 41. Wetzel SL, Wollenberg J. Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2020;64(1):25-37. doi:10.1016/j.cden.2019.08.004
 42. Nadeau C, Kerr AR. Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):1-27. doi:10.1016/j.cden.2017.08.001
 43. Bewley AF, Farwell DG. Oral leukoplakia and oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Dermatol*. 2017;35(5):461-467. doi:10.1016/j.clindermatol.2017.06.008
 44. Nadeau C, Kerr AR. Evaluation and Management of Oral Potentially Malignant Disorders. *Dent Clin North Am*. 2018;62(1):1-27. doi:10.1016/j.cden.2017.08.001