

Çocuklarda Görülen Ağız İçi Premalign Lezyonlar

Intraoral Premalignant Lesions in Children

Esra Özkan Kaya, Seçil Çalışkan

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı,
Eskişehir, Türkiye

Özet: Ağız boşluğu farklı histolojik yapı ve fonksiyona sahip dokulardan oluşur ve iyi huylu, premalign ve malign lezyonlar oluşabilir. Malignite potansiyeli olan lezyonlar için; premalign, potansiyel malign, prekanseröz, intraepitelyal neoplazi terimleri kullanılır. Malign lezyonlar premalign lezyonlardan kaynaklanabilir. Premalign lezyonların normal dokulara göre malign karakterlere dönüşme olasılığı daha yüksektir. Bununla birlikte, erken teşhis edildiğinde, malign dönüşüm riski azalır ve büyüme ve gelişme sürecinde olan çocuklar için tedavi daha kolaydır. Oral mukozanın prekanseröz lezyonlarının etiyolojik faktörleri tam olarak anlaşılmamıştır, ancak ana faktörler sigara içme, alkol tüketimi veya areca nut çiğneme gibi bağımlılık alışkanlıkları olabilir. Bu zararlı alışkanlıklar, özellikle erken yaşlarda çocuklarda önemli ölçüde artar ve bir halk sağlığı sorunu yaratır. Oral kanserler ve prekanseröz lezyonlara çocukluk çağında nadiren rastlanır. Beslenme yetersizliği, genetik yatkınlığı olan ve insan papilloma virüsü olan kişilerin premalign lezyonlar için yüksek risk grubu oluşturduğu belirtilmektedir. Diş hekimleri, okul öncesi çocuklarda oral bölgenin premalign / malign lezyonlarının erken tanısında önemli bir rol oynar ve yüksek riskli hastaların tanımlanmasına katkıda bulunabilirler. Bu derlemenin amacı, çocuklarda premalign lezyonların tanı, klinik özellikleri, etiyolojisi ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: Hekim yaklaşımı; Oral kavite; Premalign lezyonlar

Abstract: The oral cavity consists of tissues with different histological structure and function, and benign, premalignant and malignant lesions may occur. For lesions with malignancy potential; the terms premalignant, potential malignant, precancerous, intraepithelial neoplasia are used. Malignant lesions may originate from premalignant lesions. Premalignant lesions are more likely to turn into malignant characters than normal tissues. However, when diagnosed early, the risk of malignant transformation is reduced and treatment is simpler for children which in growth and development process. The etiological factors of the precancerous lesions of the oral mucosa are not fully understood, but the main factors may be addictive habits such as smoking, alcohol consumption, or areca nut chewing. These harmful habits increase dramatically in children, especially at an early age, and create a public health problem. Oral cancers and precancerous lesions are rarely encountered in childhood. It is stated that people with nutritional deficiencies, genetic predisposition and people with human papilloma virus constitute a high risk group for premalignant lesions. Dentists play an important role in the early diagnosis of premalignant / malignant lesions of the oral region in preschool children and can make a contribution in identifying high-risk patients. Aim of this review was to provide recent information about the diagnosis, clinical features, etiology and treatment approach of premalignant lesions in children.

Keywords: Dentist approach; oral cavity; premalignant lesions

ORCID ID of the authors: E.Ö.K 0000-0001-8025-4489, S.Ç 0000-0002-8099-584X

Received 20.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

Correspondence: Esra ÖZKAN KAYA - Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye
e-mail: esra.ozkan15@gmail.com

Cite this article as:

Ozkan Kaya E, Caliskan S, Intraoral Premalignant Lesions In Children, Ağız Kanserleri Özel Sayısı, Eylül 2020:254-259

Doi: 10.20515/otd.771772

1. Giriş

Oral kavite, histolojik yapısı ve işlevleri farklı dokulardan oluşur. Bu da benign, premalign ve malign karakterli lezyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Malignite potansiyeli olan lezyonlar için ‘prealign’, ‘potansiyel malign’, ‘prekanseröz’, ‘intraepitelyal neoplazi’ terimleri kullanılır. Malign karakterli olan lezyonların kökenlerinin büyük oranda premalign lezyonlar olduğu düşünülmektedir. Premalign lezyonların maligniteye dönüşüm riski normal dokuya göre daha fazladır ancak erken teşhis malign transformasyon riskinin azalması açısından önemlidir. Büyüme-gelişim döneminde olan çocuklarda erken teşhis tedavi yöntemini kolaylaştırır. (1)

Premalign lezyonlar; displazik değişimler, karsinoma in-situ ya da oral kanserlere dönüşüm gibi risklere sahiptir. Çocuklarda görülme sıklığının değişmesine rağmen en sık görülen premalign lezyonlar; oral liken planus, oral lökoplaki, oral eritroplaki, oral submukoz fibrozis, diskeratozis konjenita ve epidermolizis bülloza vb.dir. Bu lezyonların etiyolojik faktörleri kesin değildir ancak ana faktörlerin sigara kullanımı, alkol tüketimi ya da areca nut çiğneme gibi bağımlılık yapan alışkanlıklar olduğu düşünülmektedir. (2)

Oral kanser ya da potansiyel malign bozuklukları düşündürecek klinik görünümmler aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

-Kazındığında çıkmayan beyaz, kırmızı veya beyaz ve kırmızının birlikte görüldüğü lezyonlar,

-Fark edilir boyutta kitle lezyonu,

-Lokelize pigmente lezyonlar,

-Şüpheli görülen oral lezyonlar,

-Hızlı büyüyen, infiltrate olmuş, sert ve fikse lezyonlar,

-Klinik muayenede gözle görülmeyen kitleler,

-Dört haftadan uzun süren, herhangi bir nedene bağlanamayan orofasiyal ağrı,

-Boyunda kısa zamanlarda görülen açıklanamayan şişlik

-Üç haftadan fazla süren açıklanamayan yutkunma zorluğu,

-Dişlerde, herhangi bir travma veya periodontal hastalık ile ilişkili olmayan, üç haftadan daha uzun süren açıklanamayan mobilite, kistik lezyonlar, orofasiyal hassasiyette azalma ve nedeni bilinmeyen paralizi. (3)

Bu derlemenin amacı, çocuklarda premalign lezyonların tanı, klinik özellikleri, etiyolojisi ve tedavi yaklaşımları hakkında bilgi vermektir.

2. Premalign Lezyonlar

2.a. Oral liken planus

Oral liken Planus (OLP), etiyolojisi belirsiz olan kronik inflamatuvar mukokutanöz bir hastalıktır. (4) Hastalığı HCV enfeksiyonunun tetiklediği düşünülmektedir. Oral lezyonlar genellikle bukkal veya labiyal mukozayı tutan retiküler desenli beyaz lezyonlardır. (5) Oral liken planus lezyonlarına yanma hissi eşlik edebilir. (4) Genellikle ekstansör yüzeyleri tutan son derece kaşıntılı cilt lezyonları ile birlikte. (5)

Tedavide topikal kortikosteroid kullanımı yeterli olabiliyorken, şiddetli vakalarda kortikosteroid enjeksiyonu yapılır. (5)

2.b. Oral lökoplaki

Klinik veya patolojik olarak herhangi bir hastalık grubuna dahil olmayan oral mukozanın gri-beyaz lezyonlarıdır. Oral mukozanın en sık premalign lezyonudur. (6) Oral lökoplakinin malign dönüşüm prevalansı % 0.13 ile % 17.5 arasında değişmekte olup, gözlem süreleri 1 ile 30 yıl arasındadır. (7) Etiyolojisi çok faktörlüdür ve başlıca risk faktörleri tütün ve alkol kullanımıdır. Ayrıca, insan papilloma virüsü (HPV), diş restorasyonları, mekanik tahriş, kandidiazis, düşük serum A vitamini ve karoten diğer etiyolojik faktörlerdir. Oral lökoplaki lezyonları ağzın herhangi bir yerinde

bulunabilir; ancak, en yaygın yerleşim yeri bukkal mukozadadır. (8)

Oral lökoplaki dört klinik tipte sınıflandırılır:

Tip I: Düz beyaz bir yama veya kırmızı bileşenleri olmayan plak.

Tip II: Düz beyaz bir yama veya kırmızı bileşenli plak.

Tip III: Hafif yükselmiş beyaz plak.

Tip IV: Belirgin şekilde yükselmiş beyaz plaktır.

Bu sınıflandırma sistemine göre, tip II lökoplakinin epitelyal displazi ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. (7)

Epitelyal displazili lezyonların klinik tanısı her zaman biyopsi örneği veya cerrahi numunenin histopatolojik incelemesini içermelidir. Epitelyal displazi derecesinin teşhisi için iyot boyaması sonrası lezyonun rengi ile histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışmışlardır. % 3 Lugol çözeltisi ile boyandıktan sonra, boyanmamış lezyonların ve boyanmamış lezyonları çevreleyen lekeli lezyonların rengi bir kolorimetre kullanılarak ölçülmüştür. Orta ve şiddetli displazi olan lezyonlar ile hafif ve epitelyal displazi olmayan lezyonlar arasında anlamlı bir renk farkı olduğu tespit edilmiştir. Premalign lezyonların iyot boyaması ve kolorimetri ile ölçülmesi, biyopsi alınmadan önce orta ve şiddetli displaziyi, hafif displaziden ayırt etmeye yardımcı olabilir. (7)

Schepman ve diğ., premalign lezyonlarda malign transformasyonun risk faktörlerini;

-Kadın olmak.

-Sigara içme alışkanlığının bulunmaması.

-Homojen olmayan klinik bir görüntü olduğunu bildirmişlerdir. (9)

Amagasa ve ark., anlamlı bir cinsiyet farkı bulunmamasına rağmen, lökoplaki için malign transformasyon oranının kadınlarda (% 11.2) erkeklerden (% 6.2) daha yüksek olduğunu göstermiştir. (7)

Tedavisinde; A vitamini, retinoidler, bleomisin, karışık çay ve beta karoten yapılan randomize çalışmalarla test edilmiştir. Lazer tedavisi ve kriyoterapi de cerrahi tedavi yöntemlerindedir. Ancak daha önce bu konuda randomize bir çalışma yapılmamıştır. Sonuç olarak, lökoplakinin malign dönüşümünü önlemede etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Tedaviler lezyonun çözülmesinde etkili olabilir; ancak, relapslar ve yan etkiler yaygındır. (10)

2.c. Oral eritroplaki

Oral eritroplaki nadir görülen bir lezyon türüdür ve lezyonun kökeni hakkında çok az şey bilinmektedir. Geleneksel olarak oral lökoplakinin kırmızı karşılığı olarak tanımlanmıştır, bu da klinik veya patolojik olarak tanımlanabilir herhangi bir lezyon olarak karakterize edilemeyen kırmızı bir lezyon olduğu anlamına gelir. (11)

Oral mukozada en nadir görülen premalign lezyondur ancak maligniteye dönüşüm riski en yüksek olandır. Lezyonların %40-50'sinde histopatolojik olarak şiddetli displazi, in situ karsinoma veya invaziv karsinoma gözlenebilmektedir. Oral mukozada en sık görüldüğü yerler; yumuşak damak, ağız tabanı ve bukkal mukozadır ve genellikle çapı 1,5 cm'den küçük, keskin sınırlı kırmızı bir lezyondur. Sigara ve alkol kullanımının fazla olması oluşumundan sorumlu faktörlerdir. Sıklıkla lökoplaki ile birlikte, eritrolökoplaki şeklinde görülür. Eritrolökoplaki, lökoplakiye kıyasla klinik olarak çok yüksek malignite şüphesi gerektiren bir lezyondur. Beyaz ve kırmızı alanlar içeren böyle bir lezyondan tanı amaçlı alınacak biyopsinin, mutlaka bu kırmızı alanları da içermesi, mevcut malign transformasyon odaklarının atlanmaması açısından çok önemlidir. (12)

Tedavide ilk seçenek cerrahi eksizyon ve Mohs mikrocerrahisidir. Kriyoterapi, lazer eksizyon, topikal veya oral retinoidler, bleomisin veya beta karoten gibi terapötikler alternatif olarak düşünülebilir. (13)

2.d. Oral submüköz fibrozis

Oral submüköz fibrozis (OSF); lamina propria ve daha derin bağ dokuları dahil oral

submukoz dokuların kronik enflamasyonu ve progresif fibrozis ile karakterize premalign bir oral mukoza lezyonudur. (14) Oral submüköz fibrozisin ana bulguları kronik ve ilerleyici tarzda skar oluşumudur. Fibroelastik hiperplazi ve yüzeysel dokudaki değişim sonucu mukozal sertlikte artış görülmektedir.

Etiyoloji çok faktörlü tütün, areca nut ve betel- quid çiğneme, biber tüketimi, genetik ve beslenme eksikliğidir. (15) Areca nut ürünlerinin son yıllarda genel halka açık alanlarda çekici ve renkli ambalajlarda satışı, genç popülasyonlarda oral submüköz fibrozisin prevalansının artmasına neden olmuştur. Areca nut bağımlılığı ve özellikle 5-12 yaş arası çocuklarda artan oral submüköz fibrozis riski açısından büyük endişe yaratmaktadır. (14) Areca nut bitkisinde bakır içeriği yüksektir ve bakırın fibrozisi artırmadaki rolü, oral submüköz fibrozis biyopsilerinde lizil oksidaz regülasyonunun artışının gösterilmesiyle desteklenir. (16) Hastada trismus şikayeti vardır. Ağız içerisinde vezikül, peteşi, renklenme, kserostomi ve yanma hissi olabilir. Alışkanlık bırakılsa bile geri dönüşü yoktur. (17)

Demir ve vitaminlerle diyet takviyesi yapılabilir. Trismusun rahatlatılması amacıyla cerrahi tedavi de uygulanabilmektedir. (18)

2.e. Diskeratozis konjenita

Diskeratozis konjenita belirgin klinik ve genetik heterojenite gösteren karmaşık bir sendromdur. Klasik formunda mukokutanöz anormallikler, kemik iliği yetmezliği ve kansere yatkınlık ile karakterizedir. (19) Diskeratozis konjenita, cildin lacey retiküler hiperpigmentasyonu, distrofik tırnaklar, mukoz membran lökoplakisi ve pansitopeni ile birlikte görülür. Diskeratozis konjenita hastalarında orofaringeal skuamöz hücreli karsinoma gelişme riski yüksektir ve bu hastaların erken mortalite sebebi sıklıkla şiddetli pansitopenidir. (20) Oral bulguları; diş çürükleri, diş eti çekilmesini, kısa künt kökler, diş eti kanaması, dişlerde şiddetli mobilite ve alveolar kemik kaybıdır. (21) Diskeratozis konjenita çoğunlukla erkeklerde görülür ve klinikte görülme yaş aralığı 5 ile 12 arasındadır. (22)

Diskeratozis konjenitalı hastaların başlangıç yaşı, belirtileri ve şiddeti çeşitlilik göstermektedir. Hastalar aynı gen mutasyonuna sahip olsa bile, hastalığın görülme zamanı ve şekli değişkendir, bu yüzden bazen doğru tanı koymak zordur. (23) Diskeratozis konjenita, multisistemik bir bozukluktur, bu nedenle vücudun birçok sistemini gözlemlemek önemlidir. Kemik iliği yetmezliği en yaygın ve ciddi komplikasyonlardan biridir ve ölümün ana nedenidir, bunu maligniteye ve ölümcül akciğer yetmezliğine yatkınlık izlemektedir. (24)

Diskeratozis konjenita hastalığında görülen kemik iliği yetmezliği, immünsüpresif tedaviye cevap vermez. Androjenlerin çoğu hastada faydalı olduğu gösterilmiştir. Hastalığın tek küratif tedavisi transplantasyondur. (25)

2.f. Epidermolizis bülloza

Epidermolizis bülloza (EB) nadir görülen, kronik seyirli, deride ve müköz membranlarda bül ve erozyonların olduğu heterojen bir hastalık grubudur. Otozomal dominant ya da resesif geçiş gösterebilir. (26) Teşhisi; anamnez, klinik değerlendirme, vital doku boyama ve biyopsi materyalinin immünohistokimyasal incelenmesi, ışık mikroskobu veya elektron mikroskobu değerlendirmesi ile yapılır. Sıklıkla doğumda veya yaşamın ilk yılı boyunca ortaya çıkar. (27)

Kutanöz bulgular oldukça değişkendir ve kabarcıklar, kabuklu erozyonlar, yara izi, granülasyon dokusu, pigmentasyon değişiklikleri, sikatrisyel alopesi ve tırnakların yokluğu veya distrofisini içerebilir. Deri dışı tutulum göz, diş, oral mukoza, yemek borusu, bağırsak yolu, anüs, genitoüriner sistem ve / veya kas-iskelet sistemini içerebilir. Hafif epidermolizis formlarında, oral mukozada, zaman zaman skarlaşmadan hızla iyileşen ve hastanın hayatını önemli ölçüde etkilemeyen küçük veziküller şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte, daha ciddi vakalarda, tüm oral mukoza etkilenir ve daha sonra skar oluşumu, mikrostomi, oral vestibül sulkusun yok olması ve ankiloglossi ile

şiddetli ağız içi bül formasyonu ile karakterize olabilir. Rampant çürükler, malokluzyon ve mine hipoplazilerine rastlanır. Aşırı diş çürüğü ve yumuşak doku tutulumu ile birlikte diyet ve hastanın oral hijyeninde değişiklikler görülür. Kişiler normal ağız hijyeni ve koruyucu uygulamadan yoksundur. (28)

Hastaya yoğun bir oral hijyen motivasyonu verilmeli, sürekli plak kontrolü yapılmalı, diş tedavileri sırasında travmatik yaklaşımlardan kaçınılmalıdır. (29)

2. Sonuç

Diş hekimleri, bireyin ağız mukozasındaki potansiyel malign bozuklukları ilk görebilecek hekim grubudur. Bu yüzden, ayrıntılı muayene yapmalı, uygun teşhis yöntemleri ile lezyonu değerlendirmeli, olası risk faktörleri konusunda ebeveynleri uyarmalı ve uygun yönlendirmeleri yapmalıdır. Özellikle pedodontistler, bebeklik çağından itibaren çocukları takip ettiklerinden lezyonların erken teşhisinde önemli rol oynar ve yüksek risk grubu hastaların belirlenmesine büyük katkı sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Ceyhan D, Akdik C. Okul öncesi çocuklarda oral mukozal premalign durumlar ve teşhis yöntemleri. *SDÜ Tıp Fak Derg.* 2007;8:69-75.
2. Sari S, Kaya I, Demirel A. Oral precancerous lesions in childhood: Attention to the pediatricians and pediatric dentists/Çocuklarda oral prekanseröz lezyonlar: Pediatri ve pedodontistlerin dikkatine. *Meandros Med Dent J.* 2019;20:98-106.
3. Yıldırım B, Şengüven B, Barış E, et al. Potansiyel malign bozukluklar ve ağız kanseri şüphesi bulunan lezyonlara yaklaşım ve diş hekimlerinin erken tanıdaki rolü. *ADO Klinik Bilimler Der.* 2011; 5: 881-6.
4. Ezirganlı A, Kara M, Göze Ö, et al. Oral liken planus: Retrospektif bir çalışma. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg.* 2010;2010:100-104.
5. Tekin M, Çam O. Oral mukoza hastalıkları ve semptomatolojisi. *Klinik Gelişim.* 2012;25:93-8
6. Öztürk B, Coşkun U, Yaman E, et al. Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon. *UHOD.* 2009;19:118.
7. Amagasa T, Yamashiro M, Uzawa N. Oral premalignant lesions: from a clinical perspective. *IJCO.* 2011;16:5-14.
8. Okut E, Ceylan C. Oral leukoplakia: demographic, clinical and histopathological characteristics. *Mucosa.* 2019;2:100-9.
9. Schepman K, Van der Meij E, Smelee L, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral oncology.* 1998;34:270-5.
10. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Systematic review of randomized trials for the treatment of oral leukoplakia. *JDE.* 2002;66:896-902.
11. Reichart P, Philipsen H. Oral erythroplakia—a review. *IJARnD.* 2005;41:551-61.
12. Gürbüz O. Oral mukozanın kanser öncüsü lezyonları/Precancerous lesions of the oral mucosa. *Türkdem.* 2012;46:86.
13. Ekiz Ö. Epitelial prekanseröz lezyonlar/Epithelial precancerous lesions. *Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg.* 2016;7:46-55.
14. Sari Ş, Kaya İ, Demirel A. Oral precancerous lesions in childhood: Attention to the pediatricians and pediatric dentists. *Journal D.* 2019;20:98.
15. Pindborg J, Sirsat S. Oral submucous fibrosis. *Oral Medicine, Oral Pathology, Radiology O.* 1966;22:764-79.
16. Khan S, Chatra L, Prashanth S, et al. Pathogenesis of oral submucous fibrosis. *Therapeutics* 2012;8:199.
17. Angadi P, Rekha K. Oral submucous fibrosis: a clinicopathologic review of 205 cases in Indians. *Oral and maxillofacial surgery.* 2011;15:15-9.
18. Angadi P, Rao S. Management of oral submucous fibrosis: an overview. *Surgery.* 2010;14:133-42.
19. Handley T, McCaul J, Ogden G. Dyskeratosis congenita. *BJHCM.* 2006;42:331-6.
20. Atkinson J, Harvey K, Domingo D, et al. Oral and dental phenotype of dyskeratosis congenita. *Oral Diseases.* 2008;14:419-27.
21. Yavuzylmaz E, Yamalik N, Yetgirir S et al. Oral-dental findings in dyskeratosis congenita. *Medicine.* 1992;21:280-4.
22. Sinha S, Trivedi V, Krishna A, et al. Dyskeratosis congenita-management and review of complications: a case report. *OMJ.* 2013;28:281.
23. Beier F, Foronda M, Martinez P, et al. Conditional TRF1 knockout in the hematopoietic compartment leads to bone marrow failure and recapitulates clinical features of dyskeratosis congenita. *The Journal of the American Society of Hematology.* 2012;120:2990-3000.
24. Gadalla S, Sales-Bonfim C, Carreras J, et al. Outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with dyskeratosis congenita. *BBMT.* 2013;19(8):1238-43.
25. García M, Teruya-Feldstein J. The diagnosis and treatment of dyskeratosis congenita: a review. *J Blood Med.* 2014;5:157-167.

26. Öncel M, Sevim Ü, Yılmaz A, et al. Epidermolizis bülloza tanısı alan yenidoğan olgu serisi. *Türkiye Çocuk Hast Derg.* 2011;5:5-10.
27. Fine J, Eady R, Bauer E, et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): Report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB.JAAD. 2008;58:931-50.
28. Wright J, Fine J, Johnson L. Hereditary epidermolysis bullosa: oral manifestations and dental management. *Pediatric Dentistry.*1993;15:242.
29. Prabhu VR, Rekka P, Swathi S. et al. Dental and anesthetic management of a child with epidermolysis bullosa. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2011;29:155.