

# ORAL MUKOZANIN ŞÜPHELİ LEZYONLARININ TEŞHİSİNDE KULLANILAN YARDIMCI YÖNTEMLER

## ADJUNCTIVE TECHNIQUES FOR EXAMINATION OF SUSPICIOUS LESIONS OF ORAL MUCOSA

Elif SADIK<sup>1</sup> Meryem TORAMAN ALKURT<sup>2</sup>

### ÖZET

Oral kanserler sıklıkla semptomatik olduklarında teşhis edilir. Bu dönemde vakaların yaklaşık üçte ikisi ilerlemiş kanserdir ve dolayısıyla hastalığın prognozu kötüdür. Oral mukozanın premalign ve erken malign lezyonlarının teşhisi, bu lezyonların ilerlemiş kanserlere dönüşümlerini engelleyecek tedavi seçeneklerine fırsat tanıyacaktır. Gözle muayene, her zaman benign lezyonların premalign ve malign lezyonlardan ayırt edilmesinde tek başına yeterli değildir. Oral mukoza muayenesini geliştirmek, premalign ve malign lezyonları benign lezyonlardan ayırt etmeyi kolaylaştırmak amacıyla yardımcı teknikler geliştirilmiştir. Bu derlemenin amacı oral mukozanın şüpheli lezyonlarını tanımlamak amacıyla kullanılan teknik ve araçların kullanım endikasyonları, çalışma prensipleri, avantaj ve dezavantajlarını anlatmaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Oral kanser, şüpheli lezyonlar, erken teşhis

### SUMMARY

Oral cancer is usually first diagnosed when it becomes symptomatic. By this stage approximately two thirds of patients will have already developed advanced disease and have a consequently diminished prognosis. The detection of premalignant and early malignant lesions of the oral mucosa allows for treatment that may be sufficiently early to prevent their progression to invasive carcinoma. Oral examination alone cannot always distinguish benign from premalignant and malignant lesions. Therefore, adjunctive techniques have been developed to improve the oral mucosal examination and facilitating the detection of and distinctions between oral benign and oral premalignant and malignant lesions. The aim of this review is to explain indications, working principals, advantages and disadvantages of the techniques used for detection of suspicious lesions of the oral mucosa.

**Key Words:** Oral cancer, suspicious lesions, early detection

**Makale Gönderiliş Tarihi** : 29.04.2011

**Yayıma Kabul Tarihi** : 18.07.2011

<sup>1</sup> Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

<sup>2</sup> Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Doç. Dr.

## GİRİŞ

Oral kanserler dünya çapında yaklaşık 500.000 olgu ile<sup>30,43</sup> altıncı en sık rastlanılan malign tümördür<sup>13,43</sup>. Diğer kanser tiplerinin morbidite ve mortalite oranlarında son yıllarda azalma olmasına rağmen bu azalma oral kanser olguları için geçerli değildir<sup>43</sup>.

Oral kanserler, erken teşhis edildiği zaman tedavisi kolay olabilir ve hayatta kalma oranı % 80 civarındadır<sup>38,43</sup>. Ancak, lezyonların gelişirken semptom vermemeleri ve belirgin mukozal değişiklikler yaratmamaları nedeniyle vakaların % 40'ından daha azı erken dönemde saptanmaktadır<sup>18</sup>. Olgular genellikle semptomatik hale geldiği zaman teşhis edilmektedir<sup>22</sup> ve semptomlar % 60 oranında ilerlemiş evrede görülür<sup>27</sup>. Hastaların 5 yıllık yaşama oranları; lezyon metastatik düzeydeyken saptandığında % 15 iken, bölgesel düzeydeyken saptandığında % 30'a ve lokal düzeydeyken saptandığında % 50-60'a ulaşmaktadır<sup>18,21</sup>.

Diş hekimleri oral bölgenin malign ve premalign lezyonlarının erken teşhisinde önemli rol oynar ve yüksek risk grubu hastaları belirleyip sağlıklı alışkanlıklar yönünden eğiterek insidansın azalmasına büyük bir katkı sağlayabilir<sup>16,33,43</sup>. Oral kanser riski yüksek olan bireylerin periyodik olarak muayene edilmesiyle bu hastalık sebebiyle meydana gelen ölüm oranında % 32 azalma sağlanacağı bildirilmiştir<sup>18</sup>.

Günümüzde ağız mukozasında epiteliyal değişiklikleri belirlemek için en sık kullanılan yöntem görsel muayene ve palpasyonun kombinasyonudur<sup>8,33,43</sup>. Ancak premalign ve malign lezyonların klinik olarak benzer görünümlü benign lezyonlardan ayırt edilmesinde zorluklarla karşılaşmaktadır. Frik-siyonel keratoz lökoplakiye, enflamatuar lezyonlar ise eritroplakiye benzeyen klinik görünümüne sahiptir<sup>1,18</sup>. Bu nedenle; oral mukoza muayenesini geliştirmek, oral benign, premalign ve malign lezyonları belirlemek ve aralarında ayırım yapmayı kolaylaştırmak amacıyla yardımcı teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler aşağıda sıralanmıştır<sup>31</sup>:

Toluidin mavisi (TB) ile vital boyama,

ViziLite® (Zila Pharmaceuticals, Amerika),

ViziLite® Plus (ViziLite+TB) (Zila Pharmaceuticals, Amerika),

Microlux DL (AdDent, Amerika),

Orascope DK (Orascope, Kerr Company, Amerika),

VELscope® mukoza görüntüleme sistemleri (LED Dental, Kanada),

OralCDx® bilgisayar destekli fırça biyopsisi sitolojik analiz teknikleri (CDx Laboratories, Amerika)

Bu derlemenin amacı; oral mukozanın şüpheli lezyonlarını tanımlamak amacıyla kullanılan yöntem ve araçların kullanım endikasyonları, çalışma prensipleri, avantaj ve dezavantajlarını anlatmaktır.

## Vital Doku Boyama (Toluidin Mavisi ile Boyama Yöntemi)

Tolonyum klorit olarak da bilinen toluidin mavisi, nükleik asitleri boyayabilen, vital doku boya maddesidir<sup>20</sup>. Tolonyum kloritin terapötik ajan olarak kullanımı, 1949'da Allen ve arkadaşları tarafından bazı kanama düzensizliklerinde antiheparin ajan olarak intravenöz yoldan uygulanmasıyla başlamıştır<sup>18,24</sup>. Oral kavite ve serviksin mukozal anomalilerinin belirlenmesinde yardımcı olarak da kırk yıldan uzun süredir kullanılmaktadır<sup>31</sup>. Toluidin mavisi; dokularda hızlı bölünen hücrelere (inflamatuar, rejeneratif ve neoplastik dokular gibi), oral premalign/malign lezyonlar ile ilişkili deoksiribonükleik asit (DNA)'de farklılaşma olan alanlara ya da her ikisine birden bağlanabilir<sup>31</sup>. Hücre çekirdeğindeki DNA ile hücre sitoplazmasındaki ribonükleik asit (RNA) tolonyum kloriti spesifik olarak sabitler, mitozun fazla olduğu hücrelerde boya nükleik asitler tarafından tutulur ve koyu mavi renkte sergilenmesine neden olur<sup>18</sup>. Klinik muayenede gözden kaçabilecek erken dönem malign lezyonlarda mitoz hızı fazla olduğundan, bu lezyonlar toluidin mavisiyle boyama yöntemi ile tespit edilebilir<sup>6,12,24</sup>. Ayrıca, biyopsi alınacak alanların ve eksizyonu planlanan displazik epitel veya karsinomanın sınırlarının belirlenmesinde<sup>12,18</sup>, birden fazla kaynaklı ya da ikincil tümörlerin araştırılmasında<sup>6,12,18</sup> toluidin mavisiyle boyamaya başvurulmaktadır.

Toluidin mavisi, rutin hastaların ve yüksek risk gruplarının geniş ölçekli taramalarında ağız çalkalama solüsyonu veya topikal ajan olarak uygulanır<sup>17,31</sup>. Tek başına topikal uygulamada % 6,7 oranında hatalı negatif sonuç bildirilmiştir<sup>26</sup>. Ağız

çalkalama solüsyonu ile gargara yapıldığında ise oral kavitenin tamamı kaplandığı için başarılı olarak kullanılmaktadır<sup>26</sup>. Ağız çalkalama solüsyonu ile muayene protokolü aşağıdaki sıraya göre uygulanmaktadır<sup>39</sup>:

- a. 20 saniye 30 ml % 1'lik asetik asit ile,
- b. 20'şer saniye iki kez su ile,
- c. 5-10 ml % 1'lik toluidin mavisi solüsyonu ile,
- d. 1 dakika 30 ml % 1'lik asetik asit ile,
- e. Son olarak su ile ağız çalkalattır.

Daha sonra oral kavite muayene edilir, boyanmış alanların lokalizasyonu, boyutu ve boyanma yoğunluğu kaydedilir. Normal, sağlam mukoza boyayı absorbe etmez. Ancak dil sırtı, gingival oluklar, debrisle kaplı yüzeyler gibi bazı alanlarda boya mekanik olarak tutunabilir. Bu alanları azaltıp hatalı pozitif değerini düşürmek için boyamadan sonra mutlaka asetik asit gargarası yapılmalıdır<sup>26</sup>.

Boyanın displazik veya malign hücreler dışındaki hücrelerce de tutulması hatalı pozitif oranını arttırmakta ve boyanın etkinliği konusunda şüphelere yol açmaktadır<sup>18</sup>. Klinik uygulamalarda yaygın olarak görülen hatalı pozitif sonuçlar inflamatuvar ve travmatik lezyonlarda boyanın tutunması ile ilişkilidir<sup>22,42</sup>. Mekanik travmayla ilişkili olduğu düşünülen lezyonlarda, etken ortadan kaldırılıp 14 gün beklenir ve 14 gün sonra boyama işlemi tekrarlanır<sup>18,26</sup>. İkinci uygulamanın sonunda da lezyon koyu mavi boyanırsa malignansi olasılığı artar<sup>26</sup>.

Yapılan çalışmalarda toluidin mavisi ile boyama yönteminin sensitivitesi % 93,5-97,8 spesifitesi ise % 73,3-92,9 arasında bildirilmiştir<sup>6,23,36,39</sup>. Mashberg<sup>24</sup> yaptığı bir çalışmada benign travmatik ülserlerin fissürleri arasında tolonyum kloritin tutunması nedeniyle, ülserlerin boyanmış gibi göründüğünü ancak malign lezyonların aksine, boyayı hemen kaybettiklerini bildirmiştir. Redman ve arkadaşlarının<sup>34</sup> yaptıkları çalışmanın sonucunda toluidin mavisinin topikal kullanımında herhangi bir karsinojen veya kanseri ilerletici etki görülmemiştir. Wysocki<sup>46</sup> ise toluidin mavisinin RNA ile tepkimeye girmesi nedeniyle, vital olarak boyanan hücrelerde, özellikle ışık gibi yüksek enerjili ışınlarla maruz kaldığında mutajenik etkilerin görülebileceğini öne sürmüştür.

Toluidin mavisi dokuyu yalnızca 3-4 hücre derinliğinde boyayabilir. Bu nedenle oral kavite ile ilişkisi olmayan erken invaziv skuamoz hücreli karsinoma, sağlam epitel tabakası ile kaplı olabileceğinden, bu lezyonlarda boyanma olmaz<sup>28,46</sup>. Ayrıca Ram ve Siar<sup>33</sup> yaptıkları bir çalışmada; tolonyum klorit gargarası ile hiperkeratinize alanların çoğunda boyanmanın zayıf olduğunu veya hiç olmadığını bildirmişlerdir. Büyük veya semptomatik karsinomaların nekrotik kısımları ve submukozal uzantıları da keratinin boyanın penetrasyonuna izin vermemesi nedeniyle boyayı tutmamaktadır<sup>18</sup>.

Lezyona uygulanması basit, hızlı ve ucuz bir teknik olmasına rağmen, hatalı-pozitif oranının yüksek olması nedeniyle tolonyum klorit kullanımı zaman içinde popülerliğini yitirmiştir. Ancak yukarıda sayılan dezavantajlarına rağmen, toluidin mavisi diş hekimleri tarafından kullanılan yardımcı bir yöntem olmaya devam etmektedir<sup>18</sup>.

#### **ViziLite®**

Kemilüminesans ışıkla belirleme sistemi olarak tanımlanan ViziLite® sistemi (Zila Pharmaceuticals, Amerika) 2002 yılında, baş ve boyun muayenesinde erken kanser lezyonlarının görüntülenmesinin geliştirilmesi için Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanan ilk sistem olmuştur<sup>43</sup>. Kemilüminesans sistemler temel olarak, obstetrik ve jinekolojik alanda servikal kanser ve pre-kanser lezyonlarının erken dönemde belirlenmesi için kullanılmaktadır<sup>33</sup>.

Toluidin mavisiyle boyama yöntemine benzer olarak, ViziLite uygulaması da hücre çekirdeğini temel almaktadır<sup>18</sup>. Bu sistem; düşük frekanslı ışık karşısında sağlıklı ve kanserli dokularda hücre çekirdeğinin ışığı yansıtma özelliğinin farklı olduğu esasına dayanmaktadır<sup>18</sup>.

ViziLite sisteminin kitinde; % 1 asetik asit çözeltisi, kapsül (ışık çubuğu) ve retraktör bulunmaktadır<sup>33</sup>. ViziLite kapsül veya kemilüminesans ışık çubuğu, dışta asetilsalisilik asit içeren esnek plastik kapsül ve içte hidrojen peroksit içeren kırılabilir cam şişeden oluşur<sup>10,27,33</sup>. Aktive etmek için kapsül bükülür ve içteki şişe kırılır. Böylece kimyasal ürünler tepkimeye girer ve 430-580 nm dalga boyunda, yaklaşık 10 dakika süren mavimsi beyaz ışık üre-

tir<sup>33,43</sup>. Üretilen kemilüminesan ışık, ısıdan bağımsız (soğuk ışık) olarak oluşmaktadır ve termojenik olmadığından dokulara zarar vermez<sup>18</sup>. Sistem kullanılırken ilk olarak oral mukozadaki glikoprotein engelini temizlemek için hasta bir dakika boyunca % 1'lik asetik asit çözeltisi ile gargara yapar<sup>18,43</sup> ve mukoza hafifçe kurutulur<sup>43</sup>. Böylece dehidrate edilen dokuların hücrelerindeki nükleer yapılar daha belirgin hale gelir<sup>18</sup>. Ortam karartıldıktan sonra yaygın mavimsi beyaz kemilüminesans uygulanır<sup>43</sup>. Sağlıklı epitel dokusu ışığı absorbe ederek koyu görünürken<sup>45</sup>, yüksek çekirdek/sitoplazma oranına sahip, epitelde hiperkeratinizasyon bulunan ve/veya önemli enflamasyon olan alanlardaki anormal hücreler tarafından ışık yansıtılır ve daha parlak, sınırları ayırt edilebilen, belirgin aseto-beyaz alanlar olarak görülür<sup>16,43</sup>. "Aseto-beyaz etki" olarak tanımlanan renk değişikliği, anormal epitel hücrelerinde artmış olan çekirdek içeriği ve proteinin asetik asit tarafından koagüle edilmesi ve bunun da daha altta yer alan stromaya ışığın ulaşmasını engellemesiyle ortaya çıkar<sup>5</sup>. Oluşan aseto-beyaz alan, çevresindeki sağlıklı skuamöz epitelinin pembemsi rengi ile karşılaştırıldığında farklı olarak görülür<sup>18</sup>. Normal ve anormal alanları keskin sınırlarla ayıran bu aseto-beyaz etki bir süre (30-40 saniye) sonra ortadan kaybolur<sup>5</sup>. ViziLite sistemi intraoral beyaz lezyonların görülebilirliğini artırabilmesine rağmen oral malignansi, potansiyel malign lezyonlar, benign keratozlar ve oral liken planus gibi diğer mukozal inflamatuvar durumlar arasında ayırım yapamaz<sup>10</sup>.

Epstein ve arkadaşları<sup>7</sup> ViziLite'in etkinliğini inceledikleri çalışmada, kemilüminesansın kırmızı lezyonların görülebilirliğini arttırmadığını, fakat beyaz ve beyaz-kırmızı renkli lezyonların parlaklığında ve sınırlarının belirginliğinde artış görüldüğünü bildirmişlerdir. Ram ve Siar<sup>33</sup> yaptığı bir çalışmada ViziLite sisteminin sensitivitesini % 100, spesifitesini % 14,2 olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada epitelyal displazi ve skuamöz hücreli karsinom lezyonları % 100 oranında belirlenmiştir, fakat oral liken planus lezyonlarının tamamı skuamöz hücreli karsinom bulgusu (hatalı pozitif) vermiştir. Aynı çalışmada lezyonun ViziLite sistemi ile gözlenen sınırlarının gözle yapılan muayenede belirlenenden genellikle daha geniş olduğunu bildirmiştir. Farah ve McCullogh<sup>9</sup>, 55

hasta üzerinde yaptıkları pilot çalışmada ViziLite sisteminin sensitivitesini % 100, spesifitesini % 0 olarak bildirmişlerdir.

Oh ve Laskin<sup>29</sup>, lezyonların büyük çoğunluğunun parlak ışık altında teşhis edilebildiğini, diğerlerinin de asetik asit ile gargara yapıldıktan sonra belirlendiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada kemilüminesans ışık ile muayenede ek olarak hiçbir lezyon tespit edilmemiştir.

ViziLite sisteminin en büyük dezavantajı, düşük spesifite ve dolayısıyla yüksek hatalı pozitif oranıdır. Diğer sınırlamalar ise yüksek maliyet ve biyopsi için uygun alanı belirtmede yetersiz olmasıdır<sup>43</sup>. Bu nedenle ViziLite sisteminin ağız boşluğunun rutin muayenesinde gerçek yararını tespit etmek, ayrıca oral epitelin klinik, sitolojik ve histolojik özelliklerinin değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesini belirlemek için daha fazla çalışma yapılmalıdır<sup>43</sup>.

#### **ViziLite® Plus (ViziLite+TB)**

ViziLite sistemi ile ilgili çalışmalarda bu sistemin oral malign, benign ve inflamatuvar lezyonları ayırt etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir<sup>9,33</sup>. Sistemin en büyük sınırlaması hatalı pozitif oranının yüksek olmasıdır. Bu da gereksiz biyopsiye artışa neden olur<sup>43</sup>. Bu nedenle, hatalı negatif oranını arttırmadan hatalı pozitif sayısını azaltmak için ViziLite'in toluidin mavisi ile birleştirilmesi (ViziLite Plus®) önerilmiştir<sup>8</sup>. Ayrıca ViziLite Plus sistemindeki toluidin mavisi, aseto-beyaz lezyonda kemilüminesans ışık kaynağı uzaklaştırıldığında bile biyopsi için uygun alanın belirlenmesine yardımcı olur<sup>20</sup>.

ViziLite sisteminin toluidin mavisi ile birleştirilmesiyle birlikte spesifite ve pozitif belirleyici değerleri artmış olmasına rağmen, literatürde bu kombinasyonla ilgili çok az bilimsel kanıt yayımlanmıştır<sup>40</sup>.

#### **Microlux DL**

ViziLite'in temel özelliklerini gösteren Microlux DL sistemi; batarya ile çalışan ışık yayan diyot (LED) ve otoklavlanabilen ışık rehberinden oluşmaktadır<sup>10,27,31</sup>. % 1'lik asetik asit solüsyonu ile ağız çalkalandıktan sonra düzensiz hücreler çevre dokular ile kontrast oluşturan beyazımsı (aseto-beyaz alan) renk alır. Lezyonların beyazlaşmasının ardından yay-

gın mavi-beyaz ışık üreten cihaz ile oral kavite aydınlatılarak incelenir<sup>27</sup>.

McIntosh ve arkadaşlarının<sup>27</sup> yaptıkları çalışmada; Microlux DL sistemi ile oral mukozanın prekanseröz lezyonlarının belirlenmesinde sensitivite % 77,8, spesifite % 70,7, pozitif belirleyici değeri % 36,8 olarak rapor edilmiştir. Bu sonuçlara göre Microlux DL sisteminin benign ve malign lezyonları ayırt etmede yetersiz olduğu bildirilmiştir<sup>27</sup>.

Microlux DL sistemi geleneksel oral muayeneye göre lezyonların görülebilirliğini ve sınırlarının keskinliğini arttırsa da, oral muayenede tespit edilemeyen yeni lezyonların teşhisinde avantaj sağlamadığı, klinik tanıyı ve düşünülen biyopsi alanını doğrulamaya yardımcı olmadığı bildirilmiştir<sup>27</sup>.

### Orascope DK

Orascope DK sistemi Microlux DL sistemindeki gibi batarya ile çalışan mavi-beyaz (440 nm) ışık yayan diyot (LED) ışık kaynağı, ışığın iletilmesini sağlayan steril edilebilen yarısaydam cam uç ve % 1'lik asetik asit solüsyonundan oluşur<sup>31,35,41</sup>. Her iki sistemde de LED ışık kaynağından oral dokulara ışığı iletmek için benzer problemler kullanılır<sup>35</sup>.

Literatürde Orascope DK sistem ile ilgili bugüne kadar yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

### VELscope®

Oral kavitede doku floresansı yapısal değişiklikler, metabolik aktivite, dokuda hemoglobin varlığı, damar dilatasyonu ve inflamasyona bağlı olarak değişir<sup>31</sup>. İngiliz Kolombiya Kanser Ajansı (BCCA) bilim adamları ile birlikte LED Medikal Diagnostik tarafından geliştirilen VELscope® sistemi (Visually Enhanced Lesion Scope, LED Dental Inc., Kanada), doğrudan floresans uygulayarak görülebilir ve görülemeyen yüksek riskli oral lezyonlarda floresans kaybını algılayan basit bir el cihazıdır<sup>43</sup>.

VELscope® sistemi 400-460 nm dalga boyunda ışık yayan bir kaynak ve direkt görüntüleme için manuel bir üniteden oluşur<sup>43</sup>. Bu ışık altında, normal oral mukoza yeşil oto-floresans yayarken anormal alanlar floresans ışığını absorbe eder ve koyu görünür<sup>2,32,43,44</sup>. Böylece erken biyokimyasal değişiklikler gözle gö-

rülür hale gelmeden önce belirlenebilir, patolojik lezyonlar erken teşhis edilebilir<sup>43</sup>.

BCCA'ya göre, bu sistem normal doku ve ağır displazi, karsinoma in situ veya invaziv karsinom ayırımında % 98 sensitivite ve % 100 spesifiteye sahiptir<sup>43</sup>. Ancak özellikle inflamasyon durumlarında hatalı pozitif yanıtlar bildirilmiştir<sup>19</sup>. Bu nedenle, Velscope bir tanı aracı olarak değil daha ziyade çok dikkatli yapılmış gözle muayene ve palpasyonu tamamlayıcı olarak kullanılır<sup>43</sup>. VELscope sistemi için diğer bir kullanımın Slaughter'ın "alan kanserleşmesi" kavramı ile ilgili olduğu iddia edilmiştir<sup>43</sup>. Bu hipoteze göre, genetik olarak değişmiş hücreler oral kanser hastalarında epitel boyunca, klinik ve histolojik olarak normal olan doku içinde yayılabilir<sup>32</sup>. Bu nedenle ağız kanserleri, komşuluğundaki normal mukoza ile birlikte eksize edilir<sup>43</sup>. Bu yaklaşıma rağmen, marjinlerde mikroskopik olarak değişim gözlenmemesi durumunda bile primer karsinomların nüks oranı yüksektir (% 10-30)<sup>43</sup>. Cerrahi sınırlarda p53 mutasyonel analiz veya mikrosatellit analiz tarafından tespit edilen, histolojik olarak normal fakat genetik olarak değişmiş hücrelerin varlığı lokal rekürrens güçlü bir belirleyicisidir<sup>44</sup>. Cerrahi operasyon sırasında biyopsinin yeterli olmadığı ve marjinlerin genetik değerlendirilmesi için uzun bir süre (5 saat) gerektiği dikkate alındığında, bazı yazarlar operasyon esnasında gerçek zamanlı ve yeterli sonuçlar sunan objektif, basit yöntemlerin gerekli olduğunu bildirmişlerdir<sup>43,44</sup>. Poh ve arkadaşları<sup>32</sup> yaptıkları bir çalışmada alan kanserleşmesini algılamak ve cerrahi sınırları belirlemek için VELscope® sistemini kullanmışlardır. Marjinlerden alınan biyopsinin incelenmesi moleküler heterozigot kaybı ile mikrosatellit analize göre alanların kanser, displazi veya risk alanları olduğunu doğrulamıştır. Çalışılmış 20 tümörün 19'unda floresans kaybı olan alanlar, lezyonun klinik görünümünden daha geniş olarak belirlenmiştir. Biyopsi alınan 102 marjin arasında kanser veya displazi olarak belirlenen 33 biyopsinin 32'sinde floresans kaybı belirlenmiş ve yüksek dereceli displazi ve floresans kaybı arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. Bu nedenle, bu sistemin operasyon esnasında yüksek riskli alanların belirlenmesinde faydalı olabileceğini savunmuşlardır<sup>32</sup>.

VELscope® sisteminin, oral lezyonların yapısı hakkında klinik kararın verilmesinde ve biyopsi ala-



nının belirlenmesinde yardımcı olduğu bildirilmiştir<sup>19</sup>. Ancak, inflamasyon gibi mukozanın görsel özelliklerini etkileyebilen faktörleri dikkate almayı gerektiren geniş örnekler ile daha fazla çalışma yapılmalıdır<sup>43</sup>. Her ne kadar bu cihaz özel merkezlerde faydalı olabilir gibi görünse de, yüksek hatalı pozitif yanıt riski, yüksek maliyeti ve yeterli bilimsel kanıt olmamasından dolayı rutin kullanıma geçmemiştir<sup>43</sup>.

### Oral Eksfoliyatif Sitoloji / OralCDx

Oral kanserler erken aşamalarında genellikle asemptomatiktir ve ilerlemiş oral kanserler ile ilgili ülser, sertleşme, şişlik, kanama ve servikal adenopati gibi klasik klinik özellikleri göstermezler<sup>25,37,43</sup>. Ayrıca genel popülasyonda epitelyal anomalilerin prevalansı (% 5-15) yüksektir ve bunların tümünün histolojik çalışması pratik olarak yapılamaz<sup>4,37,43</sup>. Günümüzde, histopatolojik inceleme displazinin varlığı ve derecesinin belirlenmesinde tek güvenilir yöntemdir<sup>43</sup>. Ancak, insizyonel biyopsi agresif, invaziv bir yöntemdir<sup>37</sup> ve bazı hastalarda olumsuz psikolojik etkileri vardır<sup>43</sup>. Bu yöntem oral kanserlerin kesin teşhisi için altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, eksfoliyatif sitoloji potansiyel premalign oral mukoza lezyonlarının non-invaziv olarak incelenmesinde kullanılan değerli bir yöntemdir<sup>3</sup>. Ancak 1960'ların ortalarında yapılan, premalign ve erken malign oral lezyonların belirlenmesinde eksfoliyatif sitolojinin rolünü inceleyen çalışmalarda hatalı negatif oranının çok yüksek olduğu bildirilmiştir<sup>11,18,37</sup>. Sitolojik smearın mikroskopik taraması bazen çok az sayıdaki ve küçük boyuttaki anormal hücrelerin yüz binlerce sağlıklı hücre arasında taranmasını gerektirir<sup>18,37</sup>. Eksfoliyatif sitoloji oral mukozal anomalilere uygulandığında bu sınırlamalar daha da artmaktadır<sup>18,37</sup>. Bu sınırlamanın nedeni, sitolojik örneklemede anormal hücrelerin toplam sayısının keratin tabakası tarafından azaltılmış olması ve oral kavitedeki yüksek epitelyal dönüşüm hızıdır<sup>37</sup>. Epitelde görülen yüksek dönüşüm hızı daha fazla sayıda sağlıklı hücre dökülmesine ve böylece smardaki anormal hücrelerin daha da seyreltilmiş olmasına yol açar<sup>18,37</sup>.

1980 ve 1990 yıllarında bilgisayarların gelişmesine paralel olarak oral smearların sağlıklı veya anormal olarak sınıflandırılmasında bilgisayar kullanılmaya başlanmıştır<sup>18</sup>. Oral fırça biyopsisi ile toplanan örneklerde hücrelerin bilgisayar programı

kullanılarak tanınması esasına dayalı<sup>18</sup> OralCDx sistemi (CDx Laboratories, Amerika) 1999 yılında ticari olarak kullanılmaya başlanan<sup>14,20</sup> oral transeptelyal biyopsi sistemidir<sup>43</sup>. Sistem, fırça biyopsisi için özel fırça, lam, test istek formu, sabitleştirici (alkol/polietilen glikol) ve örnekleri CDx laboratuvarına göndermek için kullanılan bir konteynırdan oluşur<sup>37,43</sup>. Fırça lezyonun yüzeyine yerleştirilir ve kızarıklık veya hemorajik noktalar oluşuncaya kadar 5-10 kere döndürülür<sup>37,43</sup>. İşlem topikal veya lokal anestezi gerektirmez. Elde edilen hücre materyalleri lam üzerine taşınır, sabitlenir ve uygun barkod ile kutuya yerleştirilerek analiz için gönderilir. Örnek CDx laboratuvarında uzman bir patoloğ tarafından incelenir<sup>37,43</sup>. Örnekler; "negatif": epitelyal anomali yok, "atipik": diagnostik anlamı şüpheli epitelyal değişiklikler (displazi lehine atipik veya inflamasyon lehine atipik olup olmadığı belirtilir), "pozitif": displazi veya karsinoma bulgusu veya "yetersiz": eksik transeptelyal örnek (oral mukozanın üç epitelyal tabakasından -yüzeyel, orta, bazal- yeterli hücre örneği içermeyen) olarak sınıflandırılır<sup>4,37,43</sup>. Fırça biyopsisi kesin tanıyı sağlamadığından dolayı, sonuç atipik veya pozitif olarak rapor edildiğinde klinisyen lezyondan bistüri ile biyopsi almalıdır<sup>20</sup>.

Epitelyal anomalili oral lezyonları teşhis etmek, onların benign yapılarını doğrulamak veya premalign veya malign lezyonları açığa çıkarmak amacıyla OralCDx sisteminin kullanımını desteklenmiştir<sup>37,43</sup>. Ancak, malignansi şüphesinin yüksek olduğu durumlarda lezyondan direkt olarak bistüri ile biyopsi alınmalıdır<sup>37,43</sup>. Gelişmiş karsinomlarda sıklıkla nekroz ve/veya aşırı enfeksiyon mevcuttur, transeptelyal erişim imkansızdır<sup>43</sup>. İltihaplı durumlar sıklıkla atipik sonuç verir<sup>43</sup>. Ayrıca, yüksek derecede keratinizasyon içeren lökoplakide yeterli bazal hücre toplanması mümkün olmaz ve bu durum yöntemin kullanımını için kontrendikasyon oluşturur<sup>43</sup>. Keratinizasyonu fazla olan oral premalign lezyonların aksine, benekli lökoplaki veya eritroplaki gibi malign dönüşüme uğrama olasılıkları daha fazla olan lezyonlar eksfoliyatif sitoloji ile örnek toplamaya uygundur<sup>18</sup>. Risk gruplarını oluşturan bireylerde alan kanserizasyonu açısından değerlendirme yapılırken, klinisyenler özellikle oral kanser nedeniyle takip altında olan kişilerde veya oral mukozalarında yaygın lezyonlar

olan hastalarda, biyopsi alma konusunda tedirgin olabilir; ancak mukozadaki bir anomaliden smear alma konusuna daha sıcak bakabilirler<sup>18</sup>.

Oral lezyonların belirlenmesinde eksfoliyatif sitoloji cerrahi biyopsi ile karşılaştırıldığında; non-invaziv, ağrısız, zararsız, hasta tarafından kabul edilebilir, hızlı ve basit bir yöntem olmasının yanı sıra, geniş lezyonlarda birden fazla cerrahi biyopsi alma gereksinimini ortadan kaldırması gibi avantajlar sunar<sup>15</sup>. Oral lezyonlar ile ilgili epidemiyolojik araştırmalarda eksfoliyatif sitolojinin uygun olabileceği bildirilmiştir<sup>15</sup>. Trullenque-Eriksson ve arkadaşlarının<sup>43</sup> yaptığı derlemede, 1999-2007 yılları arasında yapılan, bu sistemin değerlendirildiği on beş çalışma incelenmiş ve sensitivite değerleri % 71,4-100, spesifite değerleri ise % 32-100 arasında bildirilmiştir.

Literatürlerin analizi; OralCDx sisteminin oral kanser taraması için iyi bir yardımcı sistem olabileceğini göstermektedir<sup>43</sup>. Yapılan araştırmalar, tekniği geliştirmekte ve moleküler analizler ile birleştirerek spesifitesini arttırmaktadır<sup>43</sup>. Ancak malignansi şüphesinin yüksek olduğu lezyonlarda histopatolojik analiz için insizyonel biyopsi zorunludur<sup>43</sup>.

## SONUÇ

Oral mukozanın şüpheli lezyonlarının teşhisinde kullanılan yardımcı tanı yöntemleri, özellikle spesifiteleri hakkında çok fazla tutarsız sonuç gösterdiğinden, bu yöntemlerin gerçek sensitivite ve spesifite değerlerini doğrulamak için daha fazla kontrollü klinik çalışma yapılmalıdır.

Diş hekimlerinin oral lezyonların teşhisinde yardımcı olarak kullanılan bu yeni yöntem ve gereçleri tanımaları ve gelişmeleri takip etmeleri önem taşımaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. *J Oral Pathol Med* 1996; 25: 49-54.
2. Balevi B. Evidence-based decision making: should the general dentist adopt the use of the VELscope for routine screening for oral cancer? *J Can Dent Assoc* 2007; 73: 603-606.
3. Böcking A, Sproll C, Stöcklein N, Naujoks C, Depprich R, Kübler NR, Handschel J. Role of brush biopsy and DNA cytometry for

prevention, diagnosis, therapy, and followup care of oral cancer. *J Oncol* doi:10.1155/2011/875959.

4. Christian DC. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002; 133: 357-362.
5. Duman O. Süleymaniye Doğumevi Kolposkopi Ünitesine 1994-2000 Yılları Arasında Başvuran Hastaların Demografik Analizi. Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Uzmanlık tezi, İstanbul, 2004.
6. Epstein JB, Feldman R, Dolor RJ, Porter SR. The utility of toloum chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. *Head Neck* 2003; 25: 911-921.
7. Epstein JB, Gorsky M, Lonky S, Silverman S Jr, Epstein JD, Bride M. The efficacy of oral lumenoscopy (ViziLite) in visualizing oral mucosal lesions. *Spec Care Dentist* 2006; 26: 171-174.
8. Epstein JB, Silverman S Jr, Epstein JD, Lonky SA, Bride MA. Analysis of oral lesion biopsies identified and evaluated by visual examination, chemiluminescence and toluidine blue. *Oral Oncol* 2008; 44: 538-544.
9. Farah CS, McCullough MJ. A pilot case control study on the efficacy of acetic acid wash and chemiluminescent illumination (ViziLite) in the visualisation of oral mucosal white lesions. *Oral Oncol* 2007; 43: 820-824.
10. Farah CS, McCullough MJ. Oral cancer awareness for the general practitioner: new approaches to patient care. *Aust Dent J* 2008; 53: 2-10.
11. Folsom TC, White CP, Bromer L, Canby HF, Garrington GE. Oral exfoliative study. Review of the literature and report of a three-year study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1972; 33: 61-74.
12. Gandolfo S, Pentenero M, Broccoletti R, Pagano M, Carrozzo M, Scully C. Toluidine blue uptake in potentially malignant oral lesions in vivo: clinical and histological assessment. *Oral Oncol* 2006; 42: 89-95.
13. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001; 51: 15-36.
14. Hall DL. Oral brush biopsy technique instruction outcomes for senior dental students. *J Dent Educ* 2006; 70: 820-824.
15. Huang MF, Chang YC, Liao PS, Huang TH, Tsay CH, Chou MY. Loss of heterozygosity of p53 gene of oral cancer detected by exfoliative cytology. *Oral Oncol* 1999; 35: 296-301.
16. Huber MA, Bsoul SA, Terezhalmay GT. Acetic acid wash and chemiluminescent illumination as an adjunct to conventional oral soft tissue examination for the detection of dysplasia: a pilot study. *Quintessence Int* 2004; 35: 378-384.
17. Kao SY, Chu YW, Chen YW, Chang KW, Liu TY. Detection and screening of oral cancer and pre-cancerous lesions. *J Chin Med Assoc* 2009; 72: 227-233.
18. Kaya A. Oral mukozal malignansilerin erken tanısında kullanılan non-invaziv yöntemlerin karşılaştırılması değerlendirilmesi. EÜ Diş Hek Fak Sağlık Bil Enst, Doktora Tezi, İzmir, 2007.
19. Kois JC, Truelove E. Detecting oral cancer: a new technique and case reports. *Dent Today* 2006; 25: 94, 96-97.
20. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008; 44: 10-22.

21. Maraki D, Becker J, Boecking A. Cytologic and DNA-cytometric very early diagnosis of oral cancer. *J Oral Pathol Med* 2004; 33: 398-404.
22. Martin IC, Kerawala CJ, Reed M. The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 444-446.
23. Mashberg A. Reevaluation of toluidine blue application as a diagnostic adjunct in the detection of asymptomatic oral squamous carcinoma: a continuing prospective study of oral cancer III. *Cancer* 1980; 46: 758-763.
24. Mashberg A. Final evaluation of toluidine chloride rinse for screening of high-risk patients with asymptomatic squamous carcinoma. *J Am Dent Assoc* 1983; 106: 319-323.
25. Mashberg A, Feldman LJ. Clinical criteria for identifying early oral and oropharyngeal carcinoma: erythroplasia revisited. *Am J Surg* 1988; 156: 273-275.
26. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 328-351.
27. McIntosh L, McCullough MJ, Farah CS. The assessment of diffused light illumination and acetic acid rinse (MicroLux/DL) in the visualisation of oral mucosal lesions. *Oral Oncol* 2009; 45: e227-231.
28. Missmann M, Jank S, Laimer K, Gassner R. A reason for the use of toluidine blue staining in the presurgical management of patients with oral squamous cell carcinomas. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 741-743.
29. Oh ES, Laskin DM. Efficacy of the ViziLite system in the identification of oral lesions. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 424-426.
30. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
31. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2008; 139: 896-905.
32. Poh CF, Zhang L, Anderson DW, Durham JS, Williams PM, Priddy RW, Berean KW, Ng S, Tseng OL, MacAulay C, Rosin MP. Fluorescence visualization detection of field alterations in tumor margins of oral cancer patients. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6716-6722.
33. Ram S, Siar CH. Chemiluminescence as a diagnostic aid in the detection of oral cancer and potentially malignant epithelial lesions. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 521-527.
34. Redman RS, Krasnow SH, Sniffen RA. Evaluation of the carcinogenic potential of toluidine blue O in the hamster cheek pouch. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 74: 473-480.
35. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR, Koch WM, Lambert PM, Linggen MW, Oettmeier BW Jr, Patton LL, Perkins D, Reid BC, Sciubba JJ, Tomar SL, Wyatt AD Jr, Aravamudhan K, Frantsve-Hawley J, Cleveland JL, Meyer DM; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010; 141: 509-520.
36. Rosenberg D, Cretin S. Use of meta-analysis to evaluate toluidine chloride in oral cancer screening. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 621-627.
37. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 1445-1457.
38. Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 239-251.
39. Scully C, Bagan JV, Hopper C, Epstein JB. Oral cancer: current and future diagnostic techniques. *Am J Dent* 2008; 21: 199-209.
40. Seoane Lestón J, Diz Dios P. Diagnostic clinical aids in oral cancer. *Oral Oncol* 2010; 46: 418-422.
41. Siegel MA, Kahn MA, Palazzolo MJ. Oral cancer: a prosthodontic diagnosis. *J Prosthodont* 2009; 18: 3-10.
42. Silverman S Jr, Migliorati C, Barbosa J. Toluidine blue staining in the detection of oral precancerous and malignant lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1984; 57: 379-382.
43. Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009; 14: E210-216.
44. Westra WH, Sidransky D. Fluorescence visualization in oral neoplasia: shedding light on an old problem. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6594-6597.
45. Wong DT. Towards a simple, saliva-based test for the detection of oral cancer 'oral fluid (saliva), which is the mirror of the body, is a perfect medium to be explored for health and disease surveillance'. *Expert Rev Mol Diagn* 2006; 6: 267-272.
46. Wysocki GP. Toluidine blue--viewpoints. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 87:527-528, 1999; author reply 528-529.

#### Yazışma Adresi

Doç. Dr. Meryem TORAMAN ALKURT  
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Ankara  
e-posta: mtalkurt@gmail.com