

# LÖKOPLAKİ KÖKENLİ EPİDERMOİD KARSİNOM (2 VAKA NEDENİYLE)

Gülsüm Ak<sup>1</sup> Meral Ünür<sup>2</sup>

Yayın kuruluna teslim tarihi : 27.10.1997

Yayına kabul tarihi : 5.1.1998

## Özet

Lökoplaki WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından, kazanamayan ve başka bir spesifik diagnostik isim verilemeyen keratotik, beyaz plak olarak tanımlanmıştır. Lökoplaki genellikle 40 yaşın üzerinde, erkeklerde ve ağızın her bölümünde görülebilir. Histopatolojik görüntü hiperkeratoz, akantoz, displazi ve in situ karsinomaya kadar değişebilir. Olgularımız lökoplaki kökenli epidermoid karsinom tanısı konulan iki hastadır. Bu yazının amacı prekanseröz bir lezyon olan lökoplakinin teşhis ve tedavisine ışık tutmaktır.

**Anahtar kelimeler:** Lökoplaki, epidermoid, karsinom, ağız mukozası.

## GİRİŞ

Lökoplaki WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından "Oral mukozada, kolaylıkla sıyrılamayan ve diğer hastalıklar gibi klinik olarak karakterize edilemeyen beyaz leke veya plak şeklinde oluşumlar gösteren klinik bir terim" olarak tanımlanmış ve prekanseröz bir lezyon olarak kabul edilmiştir (26).

Lökoplakilerde belirgin bir etiyolojik faktör bilinmemesine rağmen tedavi edilmemiş dişler, iyi yapılmamış dolgu veya köprüler, uyumsuz total veya bölümlü protezler, yanak ısırma gibi kötü alışkanlıklar, farklı restoratif metaller arasında oluşan elektrolitik reaksiyonlar, sigara ve alkol kullanımı, oklüzal travma, kandida enfeksiyonları, ultraviyole ışınları lökoplakiye neden olabilir (6,7,17,18,21,23,28).

Son yıllarda yapılan bir araştırmada oral lökoplakiler dört gruba ayrılarak incelenmektedir:

- 1) Prelökoplaki veya ince lökoplaki,
- 2) Kahn, düz lökoplaki,
- 3) Granüler veya nodüler lökoplaki;

## EPIDERMOID CARCINOMA OF LEUKOPLASTIC ORIGIN (REPORT OF TWO CASES)

### Abstract

*Leukoplakia is defined, by WHO (World Health Organization) as a keratotic white plaque that is unscrapable and cannot be diagnosed specifically as any other lesion. Leukoplakia is seen most frequently in men older than 40 in any site of the mouth. Histologic changes range from hyperkeratosis, acanthosis, dysplasia and carcinoma in situ. The cases presented are diagnosed as epidermoid carcinoma of leukoplakic origin. The aim of this article is to shed light on the diagnosis and treatment of leukoplakia.*

**Key words:** Leukoplakia, epidermoid carcinoma, oral mucosa.

4) Eritrolökoplaki (Malignite riski en fazla)

(6)

Lökoplakiler klinik olarak benzer şekilde ortaya çıkarlar. Fakat önemli mikroskopik farklılıklar gösterirler. Histopatolojik olarak selim hiperkeratozlardan, invaziv skuamöz hücreli karsinomaya kadar değişebilir. Bu nedenle kesin teşhis için biopsi şarttır (4,18,24,29).

Lökoplakiyi kanserleşmeye yönelten faktörler henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu nedenle etnik ve sosyokültürel farklar nedeniyle, değişik ülkelerden elde edilen bulgulara dayanılarak karşılaştırma yapmak pek mümkün değildir (27). Örneğin ABD'de yapılan çalışmalarda, bu ülkede lökoplaki olgularındaki malignite oranının çok düşük olduğu, fakat Hindistan ve Avrupa ülkelerinde bu oranın %1-17 arasında değiştiği bildirilmektedir (18,29).

Amacımız lökoplaki kökenli epidermoid karsinom tanısı konulan iki olgu nedeniyle prekanseröz bir lezyon olan lökoplakinin teşhis ve tedavisini tartışmaktır.

1 Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı

2 Prof Dr İÜ Diş Hek Fak Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Bilim Dalı

## OLGULAR

**Olgu 1:** S.E., 43 yaşında erkek hasta, sol retromoler bölgesinde 1 yıldır mevcut olan beyaz lezyon nedeniyle 3.4.1989 tarihinde kliniğimize başvurdu. Hastanın anamnezinden 20 yıldır sigara ve alkol kullandığı tespit edildi. Klinik muayenede sol retromoler bölgede yutağa doğru uzanan 2-3 cm çapında beyaz, keratinize lezyon saptandı. İÜ Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalında 608/89 biopsi nolu biopsi raporu ile düz lökoplaki tanısı kondu. Mikroskopik bulgular; Yüzeyi örten çok katlı yassı epitelde, akantoz, papillomatöz ve hiperkeratoz, epitelin hemen altındaki bağ dokusunda orta derecede lenfosit infiltrasyonu görülmekteydi. Daha derinde bağ dokusunun kollajenden zengin olduğu saptandı. Hastanın sigara ve alkol kullanması yasaklandı. Ağız hijyeni iyileştirildi ve konservatif tedaviler yapıldı. Beş ay sonra yapılan kontrolde lezyonda görülen değişim ve büyüme üzerine tekrar biopsi alındı ve bu kez epidermoid karsinom tanısı kondu. Histopatolojik olarak yüzeyi örten çok katlı yassı epitelde akantoz ve hiperkeratoz izlenmekteydi. Bu epitel içinde yer yer saydam sitoplazmalı ve diskeratotik hücrelere rastlanmaktadır. Altındaki bağ dokusunda yoğun lenfoplasmositer hücre infiltrasyonu görülmektedir ve bağ dokusu içinde yer yer gruplar yapan ya da tek tek dağılım gösteren atipik spinal tabaka hücreleri izlenmektedir. Hasta İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi ABD Polikliniğine sevk edildi. Hastaya parsiyel mandibulektomi yapıldı.

**Olgu 2:** Z.A., 67 yaşında kadın hasta 25.12.1992 tarihinde dilinin üzerindeki beyaz lezyon sebebiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın klinik muayenesinde dilinin üst, sağ tarafında, 1 cm çapında, beyaz renkli, keratinize lezyon saptandı. Kliniğimizde lezyondan biopsi alındı. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Onkoloji Enstitüsü Tümör Patolojisi Bilim Dalı'nda 2830/92 protokol nolu biopsi raporu ile düz lökoplaki tanısı kondu. Mikroskopik bulgular; yüzeyi örten çok katlı yassı epitelde akantoz, papillomatöz ve hiperkeratoz gözlenmekte, bazı alanlarda epitelin bazal tabakasının düzensiz olduğu, epitelin altındaki bağ dokusunda lenfosit infiltrasyonu görülmekteydi. Mikrobiyolojik kültürde Candida Albicans üredi. Antifungal ajan olarak Flukonazol 50 mg 1x1 ve Nistatin süsp. 3x1, 7 gün süreyle uygulandı. Tedavinin bitiminden 3 gün sonra tekrar mikrobiyolojik kültür yapıldı ve maya üremedi. Hasta 3 aylık sü-

relerle kontrole alındı. 23.6.96 tarihinde yapılan kontrolünde dil lezyonuna ilaveten sol alt çenede premoler dişler bölgesinde, alveol kreti üzerinde üzeri ülserle lezyon saptandı. Tekrar biopsi alındı. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 6028/96 protokol nolu biopsi raporu ile alveol kreti üzerindeki lezyona epidermoid karsinom, dil üzerindeki lezyona da ağır derecede displazik değişiklikler gösteren lökoplaki teşhisi kondu. Histopatolojik olarak kesitlerde atipik skuamöz hücrelerin oluşturduğu keratin içermeyen solid topluluklar şeklinde organize malign tümör yapısı izlenmekteydi. Hasta plastik ve rekonstrüktif cerrahiye gönderildi. Dildeki lezyon eksize edildi, alveol kreti üzerindeki lezyona parsiyel mandibulektomi yapıldı.

Hastalarımız 3 aylık periyodlarla takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Lökoplaki ağız içinde her yerde oluşabilir. Ağız içindeki lökopolizasyon bölgeleri sırayla yanak mukozası, dişeti, damak, dil, ağız tabanı ve dudaklardır (18,23,28).

Lökoplaki çoğunlukla 40 yaşın üzerinde ve erkeklerde görülür (6,18,28). Yapılan çalışmalarda lökoplakinin ağız içindeki lokalizasyon bölgelerine göre displazi ve kanserleşme oranları farklılıklar göstermektedir. Ağız tabanında meydana gelen lökoplakilerde malignite oranı en yüksektir (%43) (12,16,18).

Lökoplakilerde klinik özellikler ile histopatoloji arasında önceden belirlenebilen bir ilişki yoktur. Bu nedenle biopsi şarttır. Çünkü bazen zararsız görülen lökoplakiler ciddi histopatolojik değişimler gösterebildiği gibi, klinik olarak çok ciddi görünüm sergileyen lökoplakiler zararsız histopatolojik bulgular gösterebilirler (18,28).

Lökoplakilerde histopatolojik görüntü hiperkeratoz, akantoz, displazi ve insitu karsinomdan, invaziv skuamöz hücreli karsinoma kadar değişebilir. Displazi terimi düzensiz bir büyümeyi gösterirken, atipi anormal hücresel görüntüyü belirtir (18,26,28). Displazinin karsinoma dönüşümü henüz tam açıklanmamıştır. Genel olarak değişiklik ne kadar ciddiye, lezyonun kansere dönüşüm eğilimi o kadar fazla olduğu kabul edilmektedir.

Waldron ve Shafer, yaptıkları bir çalışmada oral lökoplakilerin %20 oranında displazi, karsi-

Resim 1. Hastanın alveol kretindeki lezyonun görüntüsü



noma in situ ya da yassı hücreli invaziv karsinomu simgeleyen atipik sitolojik bulgular tespit etmişlerdir (25).

Diğer bir araştırmada, mikroskopik olarak atipi içermeyen oral lökoplakili hastaların %6'sından fazlasında ortalama 8 yılın sonunda invaziv karsinoma gelişirken, başlangıçta atipiye rastlanan vakaların %36'sında karsinom geliştiği saptanmıştır (23).

Orta Avrupa'da yapılan bazı araştırmalar sonucunda vakaların %4-6'sında malign değişimler tespit edilmiştir (1,7,9). Klinik görünümüne ve değişik displazi dereceleri gözönüne alınmasıyla malign değişikliklerin oranı %43'e kadar çıkabileceği bildirilmiştir (22).

Kandidiazis bir potansiyel risk faktörü veya lökoplakilerin bir komplikasyonu olarak kabul edilmiştir (19). Yapılan bir çalışmada lökoplakili hastaların %31'inde fungal organizma tespit edilmiştir (23).

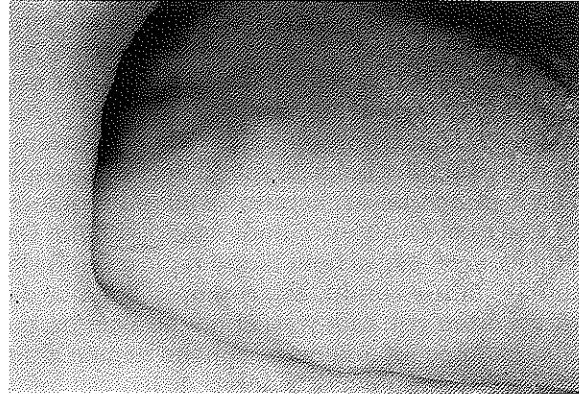
Biz de olgularımızın birinde Candida Albicans ürediğini saptadık.

Lökoplakilerdeki yüksek kandida prevalansı, azalmış doku direnci veya sellüler aşırı duyarlılığın sonucu oluşabilir. Lökoplakilerin malign dönüşümünde kandida enfeksiyonunun bir faktör olabileceği görüşü ortaya atılmış fakat kesinlik kazanmamıştır (8,20).

Lökoplaki tedavisinde şu noktalar gözönünde bulundurulmalıdır.

1) Dil, ağız tabanı, dudaklar ve dişetindeki lökoplakiz lezyonlarda malignite oranı daha yüksektir.

Resim 2. Hastanın alveol kretindeki lezyonun görüntüsü



2) Kırmızı ve verrükoz görünümlü lökoplakiler homojen lökoplakilere göre daha fazla malignite gösterirler.

3) Displazik değişiklik gösteren lökoplakiler, displazik değişiklik göstermeyenlere göre skuamoz hücreli karsinomaya dönüşmeye daha fazla eğilimlidirler.

4) Hiç sigara içmeyen kişilerdeki lökoplakilerde malign değişim daha fazladır.

5) Kadınlarda dildeki lökoplaki lezyonlarında malign değişim erkeklerdekine oranla daha fazladır (5,28,29).

Bu sayılan özelliklerden birine sahip hasta malignite için bir risktir. Eğer bir lezyon bu özelliklerden iki veya daha fazlasına sahip ise yüksek risk grubuna girer. Düşük risk grubundaki lökoplaki lezyonlarında ağızda iritasyona neden olabilecek hiçbir şey bırakılmamalıdır. Nikotin ve alkol kullanımı yasaklanmalı, hasta uygun periyotlarda izlenmelidir (13,18,21,24,28).

Oral lökoplakilerin tedavisi, lezyonların yaygınlığı ve tekrarlama oranının yüksek olması nedeniyle genellikle zordur. Chu tarafından yapılan bir çalışmada CO<sub>2</sub> laserin oral lökoplakilerin tedavisinde en uygun seçim olduğu bildirilmiştir (7).

Fleiner ve ark. 1993 yılında yaptıkları bir çalışmada öncelikle lezyonun sınırlarını tespit edip, ince bir çengelcik ile rezeksiyon kenarlarını yükseltmişler ve düşük randımanda (4-6 W) lezyonu subepitelial olarak eksize etmişlerdir. Yara kenarlarını serbest granülasyona ve sekonder epitelizasyona bırakmışlardır (10).

Gerlach ve ark. (1993)'nın çalışmalarında laser tedavisinden önce bir veya birkaç bölgeden biopsi almışlar ve displazi dereceleri de gözönünde tutularak histolojik olarak incelemişler, hastalarına nikotin ve alkol kullanımını yasaklayıp, oluşan kandida infeksiyonlarını tedavi etmişlerdir. Lezyonları lokal anestezi altında CO<sub>2</sub> laser ile (15-20 W) yüzeysel olarak buharlaştırmışlardır. Araştırmacılar tedavi ettikleri 159 hastadaki toplam 233 lökoplakik lezyonun hepsinde komplikasyonsuz yara iyileşmesi olduğunu ve lezyonun büyüklüğüne göre epitelizeasyonun 2-4 haftada tamamlandığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada iyileşme oranı %85.8 olarak tespit edilmiştir. Klasik cerrahi yöntemiyle %34'e kadar ulaşan residiv

oranı ile kıyaslandığında başarı oranı dikkat çekicidir (11).

Sikatri bırakmadan oluşan tam iyileşme, lokal anestezi altında yapılan basit bir operasyon tekniği ve diğer metodlara göre düşük residiv oranları bize lökoplakilerin tedavisinde CO<sub>2</sub> laserin kullanılmasının uygun olduğunu düşündürmüştür.

Sistemik ve topikal retinoid bileşikleri ve diete β-karoten ilavesi, topikal belomycin uygulaması tedavide faydalı sonuçlar vermektedir. Kandidaların ürettiği lökoplaki vakalarında antifungal ilaçların mutlaka uygulanması gerekir (2,3,4,14,15,21).

## KAYNAKLAR

1. Banoczy J, Csiba A. Occurrence of epithelial dysplasia in oral leukoplakia. *Oral Med Oral Pathol* 1976; 42:766.
2. Benner SE, Winn RJ, Lippman SM, Poland J, Hansen KS, Luna MA, Hong WK. Regression of oral leukoplakia with α-tocopherol: A community Clinical Oncology Program Chemoprevention Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1993; 85:44-7.
3. Bertram JS, Kolonel LN, Meykens FL. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987; 47:3012-31.
4. Bouqout JE, Weiland LH, Kurland LT. Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with invasive oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Min, 1935-1984. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 199-207.
5. Bouquot JE. Reviewing oral leukoplakia-Clinical concepts for the 1990s. *J Am Dent Assoc* 1991; 122:80-32.
6. Bouquot JE, Whitaker JB. Oral leukoplakia-Rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence Int* 1994; 25:133-40.
7. Chu FWK, Silvarman S, Dedo HH. CO<sub>2</sub> Laser treatment of oral leukoplakia. *Laryngoscope* 1988; 98:125-30.
8. Daftary DK, Mehta FS, Gupta PC, Pindborg JJ. The presence of candida in 723 oral leukoplakia among Indian villagers. *Scand J Dent Res* 1972; 8:75.
9. Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa *Cancer* 1967; 20:2189.
10. Fleiner B, Lüttges J, Haffmeister B. Histologische beurteilbarkeit von mundschleimhautveränderungen nach CO<sub>2</sub>-Laserresektion. *Dtsch Zahnärztl Z* 1993; 48:53-5.
11. Gerlach KL, Roodenburg JLN, Herzog M, Horch H, Panders AK, Pape HD, Fe'aux de Le Croix W, Vermey A. Die Therapie oraler leukoplakien mit dem CO<sub>2</sub> laser. *Dtsch Zahnärztl Z* 1993; 48:48-50.
12. Girod SC, Fischer U, Knüfermann R, Krämer Ch, Krüger GRF, p53-Mutationen bei leukoplakien, lichen planus und karzinomen der Mundschleimhaut. *Dtsch Z Mund Kiefer Gesichts Chir* 1994; 18:250-3.
13. Jones JH, Mason DK. Oral Manifestations of Systemic Disease. Second Ed. London: Bailliere Tindall; 1990; 561-6.
14. Kaugars GE, Brandt RB, Carcaise-Edinboro P, Strass R. Beta-carotene supplementation in the treatment of oral lesions [Abstract]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1990; 70:607-8.
15. Kaugars GE, Silverman S, Lovas JGL, Thompson JS, Brandt RB, Singh VN, Use of antioxidant supplements in the treatment of human oral leukoplakia, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 81:5-14.
16. Krutchkoff DJ. Differential Diagnosis of white lesions of oral mucosa. *Bull of Kanagawa Dent Col* 1988; 16:5-10.
17. Mocan A. Ağız mukozasının prekanseröz lezyonları. *AÜ Diş Hek Fak Derg* 1979; 6:83-104.
18. Regezi JA, Sciubba J. Oral Pathology. Second Ed. Philadelphia: *WB Saunders Company* 1993; 114-20.
19. Renstrup G. Occurrence of candida in oral leukoplakias. *Acta Pathol. Microbiol Scand* 1970; 78:42.
20. Roed-Petersen B; Renstrup G, Pindborg JJ. Candida in oral leukoplakia. *Scand J Dent Res* 1970; 78: 323-8.
21. Scully C. Clinical Dentistry in Health and Disease, The Mouth and perioral tissues. Oxford: *Heinemann Medical Books*, 1989.
22. Seifert G, Bukhardt A. Neuere morphologische Gesichtspunkte bei malignen Tumoren der Mundschleimhaut.

*Dtsch Med Wschr* 1977; 102:1596.

23. Silverman S, Gorsky M, Lozada F, Leukoplakia and Malignant Transformation, A Follow-up study of 257 Patients. *Cancer* 1984; 53:563-8.

24. Sonis S, Fazio R, Fang L. Principles and practice of Oral Medicine 2nd ed. WB Saunders Com. Philadelphia 1995.

25. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited. A clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 1975; 36:1386-92.

26. WHO. Definition of leukoplakia and related lesions; an aid studies on oral precancer. *Oral Surg* 1978; 46:518-39.

27. Wilsch L, Hornstein OP, Brüning H; Schwigger V et al. Orale leukoplakien II. Ergebnisse einer 1 jährigen poliklinischen Pilotstudie. *Dtsch Zahnärztl Z* 1978;33:132-42.

28. Wood NK, Goaz PW. Differential Diagnosis of oral lesions. Fourth ed. St Louis, *Mosby Year Book*. 1991.

29. Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia, A report of ten cases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1996; 82:396-401.

*Yazışma adresi:*

*Dr. Gülsüm Ak*

*İ Ü Diş Hek Fakültesi*

*Ağız Diş ve Çene Hastahkları ve Cerrahisi*

*Ana Bilim Dalı*

*34390 Çapa / İstanbul*