

## ORAL LÖKOPLAKİNİN MALİGN TRANSFORMASYONU: OLGU SUNUMU

### *Malign Transformation of Oral Leukoplakia: A Case Report*

Alp Saruhanoğlu<sup>1</sup>, Nazlı Altın<sup>1</sup>, Sertan Ergun<sup>1</sup>, Hakkı Tanyeri<sup>1</sup>

*Makale Gönderilme Tarihi: 27/03/2012*

*Makale Kabul Tarihi: 07/02/2013*

### ÖZ

Oral lökoplaki, oral mukozada en sık görülen premalign lezyon olup klinik ya da patolojik olarak herhangi bir hastalığa ait olmayan beyaz-gri plaklar ile karakterizedir. Lökoplakinin de dahil olduğu premalign lezyonlar, biyolojik davranışı selim olan ancak histopatolojik olarak hücrelerde atipi kriterleri ve maligniteye dönüşme potansiyeli taşıyan lezyonlardır. Premalign lezyonların başlangıcından itibaren düşük dereceli maligniteler olarak değerlendirilerek belirli aralıklarla takip edilmeleri önerilmektedir. Bu olguda oral lökoplaki tanısıyla takip edilen hastada lökoplakinin malign transformasyon ile oral skuamöz hücreli karsinom gelişimi göstermesi rapor edilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Lökoplaki, malign transformasyon, oral kanser*

### ABSTRACT

Leukoplakia considered as the most common premalignant oral lesion of the oral cavity and defined as, "a white patch or plaque that cannot be characterized clinically as any other disease". Precancerous lesions including oral leukoplakia have a benign biological, but the histopathological examination demonstrates atypical cells confined to the epidermis. These lesions have carcinogenic potential. Patients should be followed up in terms of malignancy risk. In this case transformation of leukoplakia into oral squamous cell carcinoma is reported.

**Keywords:** *Leukoplakia, malign transformation, oral cancer*

---

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A. D.

## Giriş

Oral skuamoz hücreli karsinom (OSHK) baş boyun kanserlerinin en yaygın olarak görülen tipi olup, çeşitli tedavilere rağmen son beş yıldaki sağ kalım oranı %50'dir (1). Oral mukoza hücrelerinde bazı morfolojik değişikliklerin indüklenmesi sonucu oral mukozada klinik olarak gözle görülebilir premalign lezyonların oluşması OSHK'a öncülük eder. Bu lezyonların biyolojik davranışı değişken olup, lezyonların bazıları gerileme gösterirken bazıları malignite gösterir (2). Oral mukozada en sık rastlanan prekanseröz lezyon oral lökoplakidir (3,4,5,6). Oral lökoplaki, 2007'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 'yüksek kanser riski taşımayan diğer hastalıklar grubuna dahil edilmeyen ve kanser riski taşıdığı şüphe edilen beyaz plak şeklindeki lezyon' olarak tanımlamıştır (4,5,7). Dünya genelindeki prevalansı %1.7 ile 2.7 arasındadır ve erkeklerde daha çok görülmektedir (8). Etyolojisinde sigara, alkol, tütün çiğneme ve kötü ağız hijyeni gibi etkenler rol oynamaktadır (9). Lökoplakilerin oral mukozadaki lokalizasyonları, dünya genelinde tütün ve diğer alışkanlıkların kullanımına bağlı olarak değişim göstermektedir (9,10). Yapılan çalışmalar incelendiğinde oral lökoplakilerin sıklıkla bukkal mukozada, ağız tabanında, bukkal kommissuralarda, dilin yan yüzeylerinde ve alveol kretlerinde yer aldığı görülmüştür (11).

Bu makalede 65 yaşındaki erkek hastada bulunan oral lökoplakinin malign transformasyon göstermesi anlatılmaktadır.

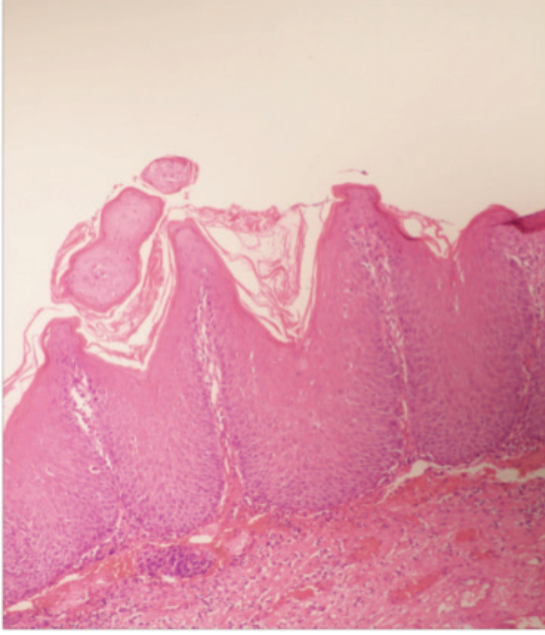
## Olgu sunumu

65 yaşındaki erkek hasta, ağızında bulunan beyaz lezyonlarla ilgili şikayeti nedeni ile dört yıl önce İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'ne başvurdu. Sistemik olarak sağlıklı olan hastanın alınan anamnezinde yaklaşık 30 yıl sigara içtiği ancak 10 yıl önce sigara içmeyi bıraktığı öğrenildi. Edante ağızda alt üst tam protez kullanan hastanın ağız içi muayenesinde sağ bukkal mukoza - alveolar sulkus bölgesinde hiperkeratotik, mukozaya yapışık, beyaz renkli, lökoplaki görünümünde lezyonlar olduğu saptandı (şekil 1).



Şekil 1. Bukkal mukozada lökoplaki görüntüsü.

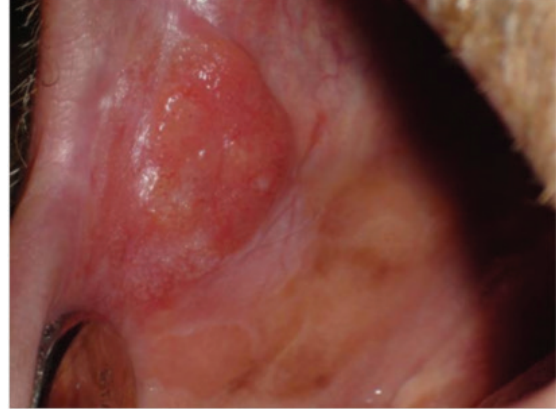
İlgili bölgeden alınan biyopsi histopatolojik inceleme için lökoplaki ön tanısı ile İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Histopatolojik incelemede displazi göstermeyen epitelyal hiperplazi, yüzeyi örten çok katlı yassı epitelde izlenen verrusiform akantoz ve orta dereceli hiperkeratoz sonucu lezyona lökoplaki tanısı konulduğu rapor edildi (şekil 2).



**Şekil 2.** Orta dereceli hiperkeratoz, verrusifom akantoz ve epitelyal hiperplazi (hematoksilen-eozin×20).

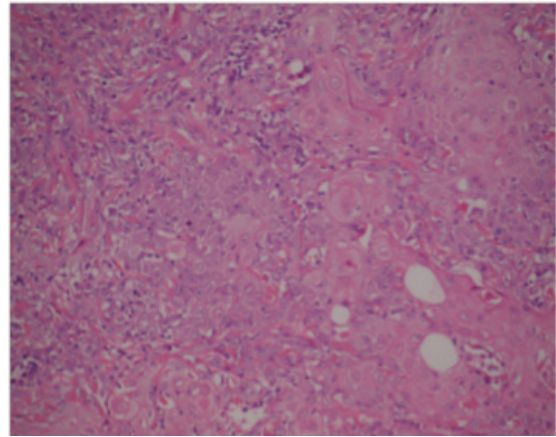
Hastaya tedavi olarak topikal kortikosteroid (Triamsinolon asetonid/Kenacort-A orabase®) günde 3 kere olmak üzere 1 ay süreyle kullanıldı. Topikal kortikosteroid tedavisine cevap alınmadı ve hasta 6 aylık rutin muayenelerle kontrol altında tutuldu. Hastamız iki sene boyunca dört kere kontrole geldi ve herhangi bir displazik değişiklik saptanmadı. Hasta son gelişinden iki sene sonra ilgili lezyonun bulunduğu sağ bukkal mukozada şişlik şikayetiyle tekrar kliniğimize başvurdu.

Hastanın alınan anamnezinde, 3 ay önce lökoplakinin olduğu bölgede ağrısız lezyonların görülmeye başladığını belirtti. Yapılan ağız içi muayenesinde sağ bukkal mukozada, lökoplakinin olduğu bölgede, palpasyonda sert kıvamlı, ağrısız, 2.5cm çapında ve yüzeysel ülser görünümüne lezyon tespit edildi (şekil 3).



**Şekil 3.** Lökoplakinin olduğu bölgede yüzeysel ülser görünümüne lezyon.

Histopatolojik inceleme için mukozadan farklı görünüme sahip olduğu düşünülen santral bölgeden ve lezyonun sağlıklı dokuya ilişkisini belirlemek için normal mukozaya komşu periferik bölgeden olmak üzere punch biyopsi ile iki farklı doku parçası alındı ve OSHK ön tanısı ile İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'na gönderildi. Histopatolojik incelemede rastlanılan atipik hücreler ve skuamöz görünümde adalar sonucunda lezyona OSHK tanısı kondu (şekil 4,5).



**Şekil 4.** Atipik hücreler ve skuamöz adalar ile doku içine invaze olmuş OSHK (hematoksilen-eozin ×40).



Şekil 5. Cerrahi eksizyon sonrası görünüm.

Palpasyonla yapılan boyun muayenesinde lenfadenopati tespit edilmedi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı ile yapılan konsültasyon sonucu boyun MR (Manyetik Rezonans) incelemesi istendi. Boyun MR incelemesinde sadece yanak tutulumu olduğu görülerek metastatik lenfadenopati düşündürecek bulgulara rastlanmadı ve lezyon T1 olarak değerlendirildi. OSHK tanısı konan hastanın tedavisi için ilgili lezyonun cerrahi olarak eksize edilmesi hastanın isteği üzerine özel bir hastanede gerçekleştirildi. Hastanın 6 ay sonraki takibinde herhangi bir maligniteye rastlanmadı.

### Tartışma

Oral lökoplaki, oral kavitede en sık görülen premalign lezyon olup beyaz plaklar ve hiperkeratozla karakterizedir (3,12). İleri yaş (özellikle 50 yaşından sonra) ve erkek cinsiyette daha sık görülmesine rağmen kadınlar malignite açısından daha yüksek risk taşımaktadır (13,14). Waldron ve ark (15); onüç yıl süre takipli çalışmalarında, toplanan 3256 lökoplaki tanısı almış patoloji örneğinin incelenmesi sonucunda; oral

lökoplakinin bukkal, alveolar ve mandibular mukozada sık görüldüğünü, dudak (%24), ağız tabanı (%42), ve dilde (%24) yerleşen lezyonlarda displastik karakterin ya da maligniteye dönüşümün daha sık olduğunu bildirmişlerdir. Olgumuz 65 yaşında bukkal mukozasında lökoplaki lezyonu olan erkek hastadır. Literatüre göre yaş, cinsiyet ve lezyon lokalizasyonuna göre daha düşük malignite riskine sahip olmasına rağmen hastamızda OSHK saptanmıştır.

Oral lökoplakinin etyolojisinde alkol, sigara kullanımı, uyumsuz protezler, kötü ağız hijyeni, kronik travma ve enfeksiyonlar (kandida enfeksiyonları, human papilloma virus, Epstein Barr virus, hepatit C) sorumlu tutulmaktadır. Sigara güçlü bir karsinojen maddedir ve lökoplaki oluşumunda en önemli risk faktörü olarak düşünülmektedir (16). Oral lökoplaki hastalarının %80 oranında sigara ve tütün kullandığı bilinmektedir (17). Sigara içenlerde daha sık lökoplaki gelişmesine karşın, lökoplakinin malign transformasyona dönüşmesi sigara içmeyenlerde daha sık görülmüştür (13,18). Hastamızdan alınan anamnezde hastamızın 10 yıl önce sigarayı bıraktığı belirlenmiştir.

Klinik olarak lökoplakiler homojen ve non-homojen olmak üzere iki gruba ayrılır. Homojen lökoplaki düzgün sınırlı, yüzeyinde fissurlar olan ince beyaz plak şeklinde lezyonlardır (13). Homojen tip oral lökoplakiler kaybolabilir veya değişmeden kalabilir (19). Çoğunlukla benign bir prognoza sahip olmalarına rağmen, zaman zaman epitel displazi ve malign transformasyon bu lezyonlarda da görülebilmektedir (4,6,20). Non-homojen oral lökoplakiler düzensiz yüzeylere sahip, çoğunlukla beyaz veya beyazımsı-kırmızımsı olarak görülen lezyonlardır (6). Homojen lökoplakilerin çoğunlukla asemptomatik ol-

masına karşın non-homojen lökoplakilerde yemek yemede rahatsızlık, yanma ve ağrı gibi subjektif şikayetler olasıdır (20). Non-homojen oral lökoplakilerde malign transformasyon riski homojen tipe göre daha yüksek olup (21,22,23) Reibel ve ark. (4) non-homojen oral lökoplakilerde malignite görülme oranını %25 olarak belirtmişlerdir. Hastamızın lökoplaki lezyonu yüzeyi pürüzsüz, beyaz, düzgün sınırlı olduğundan homojen lökoplaki sınıflamasında değerlendirilmiştir. Homojen tip lökoplakiye rağmen görülen OSHK, bu tipteki lökoplakilerde de malignite riskine dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir.

Oral lökoplakinin klinik olarak en önemli riski malign transformasyon göstererek karsinoma dönüşmesidir. Çeşitli populasyonlar ve coğrafik alanlarda OL'nin malignite göstermesinin tahmin edilen yıllık ortalama oranı %1.36 olarak belirtilmiştir (4). Haya-Fernandez ve ark. (24) oral lökoplaki ile OSHK arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada OSHK'ü olan 138 hastanın teşhis anında oral lökoplakisi olup olmadığını araştırmış ve hastaların %19,57'sinde oral lökoplakiye rastladıklarını bildirmişlerdir. Ak ve Ünür (25) sundukları vaka raporunda oral lökoplaki tanısı koydukları iki hastanın rutin muayenelerinde epidermoid karsinom gelişimi saptadıklarını rapor etmişlerdir.

Oral lökoplakiler için ortak tedavi protokolü bulunmamaktadır (16). Oral lökoplaki lezyonlarının tedavi yaklaşımında öncelikli olarak lezyonun gelişmesine sebep olabilecek predispozan faktörlerin değerlendirilmesi ve ortadan kaldırılması önerilmektedir (6,17,19,23). Etyolojik faktör tespit edilip ortadan kaldırılırsa lezyonlar gerileme gösterebilir. Bunun dışında tedavide topikal 5-flourasil, retinoidler, lazer, kriyoterapi ve total

eksizyon uygulamaları tercih edilebilir (6,9). Lökoplakilerde tedavi histopatolojik özelliklere dayanır. Malignite açısından düşük risk taşıyan lökoplakilerde; 6 ayı geçmeyen kontrol seanslarıyla hasta takibi, lezyonların topikal ya da oral retinoidlerle tedavisi, kriyoterapi karbondioksit lazer ile lezyonun çıkarılması gibi tedaviler yapılabilir. Malignite açısından yüksek risk taşıyan lökoplakilerde ilgili bölgenin total eksizyonu düşünülür (16). Lökoplakinin malign transformasyona uğramasını önleyecek bir tedavi yoktur (26). Saito ve ark. (9) yaptıkları çalışmada cerrahi eksizyon, kriyo cerrahi ya da her iki tedaviyi de alan 91 hastanın 5'inde lezyonla aynı bölgede OSHK geliştiğini bildirmişlerdir. Holmstrup ve ark. (27) oral premalign lezyonların cerrahi eksizyon sonrası 7.5 yıllık takibinde %11'inde karsinom geliştiğini saptamışlardır.

### Sonuç

Bu olgu raporunda etyolojik faktörler değerlendirildiğinde hastanın yaklaşık 10 senedir sigara ve alkol kullanmadığı, alt-üst tam protezlerine bağlı herhangi bir mekanik travmanın olmadığı görülmüştür. Bukkal mukozada lokalize, klinik olarak homojen görünümlü ve histopatolojik raporunda displastik değişikliklerin görülmediği rapor edilen lökoplaki olgusu 6 aylık rutin muayenelerle kontrol altında tutulmuş ancak bunlara rağmen hastada OSHK görülmüştür. Bu vaka sunumunda vurgulamak istediğimiz malignite açısından risk faktörleri düşük olsa da, oral lökoplaki premalign bir lezyondur ve oral lökoplakili hastalarda iyi hekim-hasta koordinasyonu sağlanarak, hastalar kısa aralıklarla rutin kontrol edilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. *BMC Cancer*, 2010; 10: 685.
2. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK, Lee JS, Martin JW, Lee JJ, Batsakis JG, Lippman SM. Low-dose isotretinoin versus beta-carotene to prevent oral carcinogenesis: long-term follow-up. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89(3): 257–58.
3. Mithani SK, Mydlarz WK, Grumbine FL, Smith IM, Califano JA. Molecular genetics of premalignant oral lesions. *Oral Dis*, 2007; 13(2): 126-33.
4. Reibel J. Prognosis of oral premalignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2003; 14(1): 47-62.
5. Sciubba JJ. Oral cancer. The importance of early diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol*, 2001; 2(4): 239-51.
6. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol*, 1997; 33(5): 291-301.
7. Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. *J Oral Pathol Med*, 2007; 36(10): 575–80.
8. Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*, 2003; 39(8): 770-80.
9. Saito T, Sugiura C, Hirai A, Notani K, Totsuka Y, Shindoh M, Fukuda H. Development of squamous cell carcinoma from pre-existent oral leukoplakia: with respect to treatment modality. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2001; 30(1): 49–53.
10. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH, Schwartz SM. Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med*, 2004; 33(2): 65-70.
11. Sarp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Contemporary oral and maxillofacial pathology. St. Louis: Mosby, 1997, p.156-95.
12. Ma N, Tagawa T, Hiraku Y, Murata M, Ding X, Kawanishi S. 8-Nitroguanine formation in oral leukoplakia a premalignant lesion. *Nitric Oxide*, 2006; 14(2): 137–43.
13. Huber MA. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. *Clin Dermatol*, 2010; 28(3): 262–68.
14. Öztürk B, Coşkun U, Yaman E, Kaya AO, Yıldız R, Benekli M, Büyükberber S. Oral kavite kanserlerinde risk faktörleri, premalign lezyonlar ve kemoprevensiyon. *UHOD*, 2009; 19(2): 117-26.
15. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study 3256 oral leukoplakias. *Cancer*, 1975; 36(4): 1386-92.
16. Martorell-Calatayud A, Botella-Estrada R, Bagán-Sebastián JV, Sanmartín-Jiménez O, Guillén-Baronaa C. Oral leukoplakia: clinical, histopathologic and molecular features and therapeutic approach. *Actas Dermosifiliogr*, 2009; 100(8): 669-84.
17. Neville BW, Damn DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral & maxillofacial pathology. Philadelphia: Saunders, 2002.
18. Maserejian NN, Joshipura KJ, Rosner BA, Giovannucci E, Zavras AI. Prospective study of alcohol consumption and risk of oral premalignant lesions in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(4): 774–81.

19. Ünür M, Dogan Onur Ö. Ağız hastalıklarının teşhis ve tedavisi. İstanbul: Quintessence Yayıncılık, 2003.

20. Cawson RA, Odell EW. Essentials of oral pathology and medicine. 6th ed., Edinburgh: Churchill Livingstone, 1998.

21. Longshore SJ, Camisa C. Detection and management of premalignant oral leukoplakia. Dermatologic Theraphy, 2002; 15(3): 229-35.

22. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. CA Cancer J Clin, 2002; 52(4): 195–215.

23. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. Crit Rev Oral Biol Med, 1995; 6(2): 147-60.

24. Haya-Fernandez MC, Bagan JV, Murillo-Cortes J, Poveda-Roda R, Calabuig C. The prevalence of oral leukoplakia in 138 patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Disease, 2004; 10(6): 346-48.

25. Ak G, Ünür M. Lökoplaki kökenli epidermoid karsinom (2 vaka nedeni ile). İstanbul Üniv Diş Hek Fak Derg, 1998; 32(1): 34-38.

26. Lodi G, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A. Interventions for treating oral leukoplakia (review). The Cochrane Library, 2007; 4: 1-24.

27. Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. Oral Oncol, 2006; 42(5): 461-74.

#### **Yazışma Adresi**

**Alp Saruhanoğlu**

İstanbul Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi A. D.

34093 Çapa- Fatih / İstanbul

Telefon : 0212 4142020/ 30353

e-posta: saruhanoglualp@yahoo.com