

# Fanconi Anemili Hastada Gingival Skuamöz Hücreli Karsinom: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

## Gingival Squamous Cell Carcinoma in a Fanconi Anemia Patient: Case Report and Review of Literature

<sup>1</sup>Ezgi Doğan, <sup>2</sup>Hüseyin Gencay Keçeli, <sup>2</sup>Feriha Çağlayan

<sup>1</sup>Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Özet:** Fanconi anemisi; kromozomal instabilite, aplastik anemi ve kansere yatkınlık ile karakterize nadir görülen, otozomal resesif geçişli genetik bir bozukluktur. Bu hastalarda skuamöz hücreli karsinom yaygın olarak baş boyun bölgesinde görülmüştür. Kliniğimize sağ alt birinci büyükazı dişindeki sallanma şikayeti ile başvuran 29 yaşındaki kadın hastada Fanconi anemisi hikayesine rastlandı. Klinik ve radyografik muayene sonucunda generalize periodontitis teşhisi konulduktan sonra dişin çekimine karar verildi. Hematoloji bölümüne yapılan konsültasyon doğrultusunda diş çekimi yapıldı ve aynı seansta lingualdeki dişetinden alınan örnek histopatolojik incelemeye gönderildi. İnceleme sonucunda iyi diferansiye skuamöz hücreli karsinom teşhisi konuldu. Tümör rezeksiyonu amacıyla yapılan commando cerrahisi ve sonrasında uygulanan kemoterapi, radyoterapi sonucunda dört sene boyunca rekürrens görülmedi. Bu vaka raporu; Fanconi anemisi gibi kansere yatkınlığı olan hastalarda periodontal hastalık gibi eş zamanlı malignensi riski yaratabileceği düşünülen faktörlerin farkında olmanın, Fanconi anemisi teşhisi alan hastaların düzenli diş hekimisi kontrolünün ve dolayısıyla erken teşhisin önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Fanconi anemisi; skuamöz hücreli karsinom; periodontal hastalık

**Abstract:** Fanconi anemia (FA) is a rare autosomal recessive genetic disorder characterized by chromosomal instability, aplastic anemia, and predisposition for malignancies. Squamous cell carcinomas(SCC) are commonly seen in head and neck region. A 29-year-old female, diagnosed with FA, was referred to our clinic with chief complaint of loose tooth in right mandibula. Clinical and radiological examination revealed diagnosis of generalized periodontitis and extraction of tooth was decided. An incisional biopsy was performed from lingual gingiva at time of extraction. After histopathological examination, lesion was diagnosed as well-differentiated SCC. The patient underwent commando surgery and postoperative concurrent chemoradiotherapy was performed. No evidence of recurrence was found after four-year follow-up. This case highlights malignancy possibility of patients, exhibiting periodontal disease, who also have concurrent risk factors for SCC development such as FA and emphasizes importance of regular dental review of all patients receiving a diagnosis of FA.

**Keywords:** Maxilla; Fanconi anemia; squamous cell carcinoma; periodontal disease

**ORCID ID of the author:** E.D. 0000-0001-8774-8537, G.K. 0000-0001-6695-2133, F.Ç. 0000-0002-0039-2965

*Received* 16.07.2020

*Accepted* 20.08.2020

*Online published* 24.09.2020

**Correspondence:** Ezgi DOĞAN - Erciyes Üniversitesi, Diş hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
e-mail: [ezgi.dogan@ksbu.edu.tr](mailto:ezgi.dogan@ksbu.edu.tr)

## 1. Giriş

Fanconi Anemisi (FA); DNA tamirinden sorumlu genlerdeki mutasyona bağlı olarak ortaya çıkan otozomal resesif, nadir görülen bir hastalıktır (1, 2). Hastalığın hücresel düzeydeki tipik özellikleri; genomik instabilite ile diepoksibutan (DEB), mitomisin C (MMC) gibi DNA çapraz bağlayıcı ajanlara karşı aşırı duyarlılıktır (3). Bu ajanlarla uyarılmış periferel kan lenfositlerinde gözlenen kromozomal kırıklar ile hastalığa tanı konulur. Klinik olarak; aplastik anemiye yol açan progresif kemik iliği yetmezliği, konjenital malformasyonlar ve akut miyelojenöz lösemi (AML) başta olmak üzere birtakım malignitelere yatkınlık ile karakterizedir (4). Konjenital malformasyonlar arasında en önemlileri olarak değişik tarzlarda başparmak anomalisi, mikrocefali, mikroftalmi, ciltte pigmentasyon değişiklikleri, kalp ve böbrek anomalileri sayılabilir.

FA hastalarında en yaygın görülen malignensiler hematolojik olsa da bu hastaların nonhematolojik (solid) tümörlere, özellikle baş boyun bölgesinde skuamöz hücreli karsinom (SHK) oluşumuna normal popülasyona göre daha yüksek oranlarda ve daha küçük yaşlarda maruz kaldıkları belirlenmiştir (5, 6). Baş boyun bölgesinde görülen SHK'ların üçte ikisinin ağız boşluğunda, en sık olarak dil ve dişeti bölgelerinde lokalize olduğu görülmüştür (2). Literatürde FA hastalarında bildirilmiş gingival SHK vakası az sayıda (7-10) olup bu olgu raporuyla, başlangıçta şiddetli periodontitisten etkilendiği düşünülen mandibular molar dişin çekimi sonrası SHK

tanısı konmuş bir FA hastasını tanımlamak amaçlanmıştır.

## Olgu Bildirisi

Yirmi dokuz yaşındaki kadın hasta sağ alt çenedeki sallanan diş şikayeti ile Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvurdu. Alınan anamnez sonucunda hastanın 2007 yılında FA teşhisi aldığı ve hafif şiddette seyreden aplastik anemi nedeniyle Hematoloji Anabilim Dalı tarafından herhangi bir tedavi görmeden takip edildiği tespit edildi. Ayrıca akraba evliliğinin ikinci çocuğu olduğu ve erkek kardeşinin aşırı kanama hikayesi nedeni ile kaybedildiği öğrenildi. Arı sokmasına ve kiviye alerjisi olması dışında fiziksel olarak sağlıklı olan hastada sigara içme ve alkol kullanma alışkanlığı mevcut değildi.

Klinik ve radyografik muayene sonucunda generalize periodontitis teşhisi konuldu. Hastanın şikayetinin olduğu sağ mandibular birinci molar dişte 7 ile 9 mm aralığında derin periodontal cep ve vertikal mobilite görülürken dişin bukkal ve lingual dişetinde iki aydır var olduğu söylenen asemptomatik lezyon tespit edildi (Resim 1). Lezyonun bukkalde kırmızımsı beyaz, süngerimsi ve ülseratif olduğu görülürken lingualde sıkı bir dişeti büyümesi mevcuttu. Radyolojik inceleme sonucunda interproksimal bölgede ve furkasyon bölgesinde kemik kaybı olduğu görüldü (Resim 2).



Resim 1a. Lezyonun bukkalden görüntüsü



**Resim 1b.** Dentisyonun klinik görüntüsü



**Resim 1c.** Lezyonun lingualden görüntüsü



**Resim 2.** Panoramik radyografi görüntüsü

Yapılan muayeneler sonucunda periodontal olarak tedavi edilemeyecek durumdaki dişin çekimine ve aynı seansta dişetinden biyopsi alınmasına karar verildi. Hematoloji Anabilim Dalı ile yapılan konsültasyon ve hastadan alınan aydınlatılmış onam sonrasında diş sorunsuz bir şekilde çekilerek lezyonun lingual kısmından insizyonel biyopsi alındı ve histopatolojik incelemeye gönderildi (Resim 3). Kanama kontrolünü sağlamak amacıyla çekim soketine rezorbe olan jelatin sünger

yerleştirilerek 3-0 ipek iplikle modifiye horizontal mattress suture uygulandı. Postoperatif dönemde enfeksiyon gelişimini önlemek amacıyla amoksisilin tablet (1g, günde iki kere, 5 gün boyunca) ve klorheksidin glukonat içerikli gargara (% 0,12 oranında, günde iki kere, iki hafta boyunca) reçete edildi. Biyopsiden 7 gün sonra süturların alındığı seansta lezyonun şiddetinin arttığı görüldü (Resim 4).



**Resim 3.** Diş çekimi esnasında alınan biyopsi görüntüsü



**Resim 4.** Biyopsi alındıktan 7 gün sonraki ağız içi görüntü

Histopatolojik inceleme sonucunda lezyona iyi diferansiye SHK teşhisi konuldu. Hematoloji ve Kulak Burun Boğaz Anabilim Dallarıyla yapılan konsültasyon sonrasında malign tümörün cerrahi tedavisine karar verildi. Tümör, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı tarafından uygulanan commando cerrahisi (segmental mandibulektomi ve boyun diseksiyonu) (11) ile eksize edildi. Segmental mandibulektomi, lateral kesici ve yirmi yaş dişi arasındaki bölgeyi kapsayacak şekilde yapılmış olup tümör lateral ve superior güvenlik marjinleriyle rezeke edildi. Kanama kontrolünden sonra intraoral defekt rekonstrüksiyonu için Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı tarafından serbest fibula osteomiyokütan flep uygulandı. Postoperatif patoloji incelemesi iyi diferansiye SHK teşhisini doğrulamış olup tümörün 5x3x2.5 cm boyutlarında; mandibular, bukkal ve perinöral bölgeye invaziv olduğu görüldü. Lingual marjinler ve ağız tabanının tümörden etkilenmediği, diseke edilen bazı lenf nodlarının reaksiyonel olduğu tespit edildi.

Yapılan incelemeler sonucunda T4 tümör teşhisi ve boyunda görülen okült metastaz

nedeniyle kemoterapi (Cetuximab) ve eş zamanlı radyoterapi yapılmasına karar verildi. Tedavilerden sonra dördüncü yılını tamamlayan hastada nüks gözlenmedi.

## 2. Tartışma ve Sonuç

FA; her ırk ve etnik grupta oldukça nadir gözlenen bir hastalık olmasına karşın Türkiye’de akraba evlilikleri nedeniyle görülme prevalansının daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir (3). Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 4 ile 7 yaşları arasında olup kemik iliği yetmezliği ikinci veya üçüncü dekada doğru gelişir ve hastaların çoğunluğu 5 yıl içinde anemiden dolayı kaybedilir (12, 13). Ancak pre-anemik dönemde olup hafif şiddette kemik iliği yetmezliği olan, üçüncü ve dördüncü dekada kadar hayatta kalan hastalarda malignensi görülme sıklığının daha fazla olduğu belirtilmiştir (14). Literatürle uyumlu olacak şekilde, bizim olgumuzda da hafif aplastik anemisi olan 29 yaşındaki kadın FA hastasında gingival SHK teşhis edildi.

Kutler ve ark.’nın (7) yaptığı çalışmada ortalama 32 yaşında, 35 FA hastasının baş boyun bölgesinde SHK teşhis edilmiş ve

lokasyon olarak en sık ağız kavitesinin etkilendiği belirtilmiştir. Bu hasta grubundan sadece bir hastada bukkal gingivada SHK görülmüştür. FA hastalarında görülen ağız kanserleri üzerine yapılan bir derlemede (8) ortalama 26.5 yaşında, 121 hastanın on birinde dişetinde SHK görüldüğü ve dişetin dilinden sonra en sık etkilenen bölge olduğu ifade edilmiştir.

FA hastalarında erken yaşlarda, ağız kavitesi ve genital bölge gibi spesifik lokasyonlarda SHK görülme riski yüksektir (2). Ancak literatürde bu hastaları özellikle baş boyun bölgesinde malignensi gelişimine yatkın kılan sebepler henüz belli değildir.

Sigara ve alkol kullanımı, normal popülasyonda baş boyun bölgesinde SHK gelişimi açısından iyi bilinen risk faktörleridir (15, 16). Aksine FA hastalarında sıklıkla genç yaşlarda, bu risk faktörlerine maruz kalmadan baş boyun bölgesinde SHK görüldüğü ifade edilmiştir (17). Bu vaka raporunda da 29 yaşındaki kadın hastanın sigara ve alkol kullanma alışkanlığı mevcut değildir.

Ataksi telenjipektazi, Bloom sendromu gibi genetik instabilite sendromlarında da görüldüğü gibi FA hastalarının erken yaşlarda neoplazi riskinin fazla olması, genetik instabilitenin karsinogenezi provoke etmesinden dolayı tesadüf değildir (5). Ayrıca kemik iliği yetmezliği sonucu gelişen immüno-supresyon, FA hastalarını malignensilere yatkın kılabilir (18).

Bu hastalarda neoplazi gelişimini kolaylaştıran başka faktörler de söz konusu olabilir. Bu faktörler arasında hastalığın tedavisinde kullanılan hematopoetik kök hücre transplantasyonu (HKHT) öncesinde uygulanan radyasyon tedavisi, siklofosamid tedavisi, HKHT sonrasında uygulanan immüno-supresif tedavi ve transplantasyon komplikasyonu olarak gelişebilecek Graft-

Versus-Host Hastalığı (GVHH) sayılmaktadır (19). Bizim olgumuz hafif şiddette seyreden aplastik anemi nedeniyle HKHT tedavisi görmediği için kanser gelişiminde bu faktörler söz konusu değildir.

FA hastalarının malignensi yatkınlığının genetik instabiliteden mi ya da hastaların lokal predispoze edici faktörlere artmış duyarlılığından mı kaynaklandığı sorusunun cevabı net değildir. Zayıf ağız hijyeni, sporadik baş ve boyun bölgesi kanserleri için risk faktörü olarak gösterilmiştir (20). Fitzpatrick ve ark.'nın (21) yaptığı derlemede periodontal hastalık ile kanser arasında ilişki olabileceği ve bu ilişkiden inflamasyon ve inflamatuvar markerların sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. FA hastalarında bizim olgumuzda da görüldüğü gibi ileri kronik periodontitis görülme olasılığı yüksek olduğu için (22, 23) bu hastaların kanser gelişimi açısından maruz kaldığı eş zamanlı birçok faktör söz konusu olabilir.

FA hastalarının baş boyun bölgesinde görülen SHK vakalarının çoğunlukla ağız kavitesinde görüldüğünü düşünecek olursak FA teşhisi alan hastaların küçük yaşlardan itibaren düzenli, 3-4 ayda bir diş hekimi kontrolü yaptırması gerekir. Periodontal problemlerin oluşumunu engellemek için yumuşak fırçayla fırçalama yapılabilir ve klorheksidin, iyodin içerikli gargaralar kullanılabilir. Lökoplazi, eritroplazi gibi premalign lezyonu olan ve HKHT yapılan hastaların en az 6-8 haftada bir kanser gelişimi açısından muayene olması gerekir.

Bu vaka raporu; FA gibi kansere yatkınlığı olan hastalarda periodontal hastalık gibi eş zamanlı malignensi riski yaratabileceği düşünülen faktörlerin farkında olmanın, FA teşhisi alan hastaların düzenli diş hekimi kontrolünün ve dolayısıyla erken teşhisin önemini vurgulamaktadır.

## KAYNAKLAR

1. Giampietro PF, Davis JG, Adler-Brecher B, et al. The need for more accurate and timely diagnosis in Fanconi anemia: a report from the International Fanconi Anemia Registry. *Pediatrics*. 1993;91:1116-20.
2. Velleuer E, Dietrich R. Fanconi anemia: young patients at high risk for squamous cell carcinoma. *Mol Cell Pediatr*. 2014;1:1-6.
3. Balta G. (13.03.2005) Fanconi Anemisinin Moleküler Biyolojisi ve Genetiği. Erişim tarihi:



- 11.01.2020,  
<http://www.turkhematolojidernegi.org.tr/thdData/serfiles/file/gunaybalta.pdf>.
4. Bagby GC, Alter BP. Fanconi anemia. *Semin Hematol.* 2006;43:147-156.
  5. Kutler DI, Singh B, Satagopan J, et al. A 20-year perspective on the International Fanconi Anemia Registry (IFAR). *Blood.* 2003;101:1249-56.
  6. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood.* 2003;101:822-6.
  7. Kutler DI, Patel KR, Auerbach AD, et al. Natural history and management of Fanconi anemia patients with head and neck cancer: A 10-year follow-up. *Laryngoscope.* 2016;126:870-9.
  8. Furquim CP, Pivovar A, Amenábar JM, et al. Oral cancer in Fanconi anemia: review of 121 cases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;125:35-40.
  9. Alter BP. Fanconi's anemia and malignancies. *Am J Hematol.* 1996;53:99-110.
  10. Sarna G, Tomasulo P, Lotz MJ, et al. Multiple neoplasms in two siblings with a variant form of Fanconi's anemia. *Cancer.* 1975;36:1029-33.
  11. Ward G, Edgerton M, Chambers R, et al. Cancer of the oral cavity and pharynx and results of treatment by means of the composite operation (in continuity with radical neck dissection). *Ann Surg.* 1959;150:202-220.
  12. Snow D, Campbell J, Smallman L. Fanconi's anaemia and post-cricoid carcinoma. *J Laryngol Otol.* 1991;105:125-7.
  13. Lustig J, Lugassy G, Neder A, et al. Head and neck carcinoma in Fanconi's anaemia—report of a case and review of the literature. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1995;31:68-72.
  14. Kennedy AW, Hart WR. Multiple squamous-cell carcinomas in fanconi's anemia. *Cancer.* 1982;50:811-4.
  15. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, et al. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:3368-74.
  16. Rodriguez T, Altieri A, Chatenoud L, et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. *Oral Oncol.* 2004;40:207-13.
  17. Scheckenbach K, Wagenmann M, Freund M, et al. Squamous cell carcinomas of the head and neck in Fanconi anemia: risk, prevention, therapy, and the need for guidelines. *Klin Padiatr.* 2012;224:132-8.
  18. Kaplan MJ, Cantrell RW, Sabio H, et al. Squamous cell carcinoma in the immunosuppressed patient: Fanconi's anemia. *Laryngoscope.* 1985;95:771-5.
  19. Millen F, Rainey M, Hows J, et al. Oral squamous cell carcinoma after allogeneic bone marrow transplantation for Fanconi anaemia. *Br J Haematol.* 1997;99:410-4.
  20. Maier H, Zöller J, Herrmann A, et al. Dental status and oral hygiene in patients with head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108:655-61.
  21. Fitzpatrick SG, Katz J. The association between periodontal disease and cancer: a review of the literature. *J Dent.* 2010;38:83-95.
  22. Opinya GN, Kaimenyi JT, Meme JS. Oral findings in Fanconi's anemia: a case report. *J Periodontol.* 1988;59:461-3.
  23. Nowzari H, Jorgensen MG, Ta TT, et al. Aggressive periodontitis associated with Fanconi's anemia. A case report. *J Periodontol.* 2001;72:1601-6.